

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Geniturinários

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Tumores Geniturinários



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Alberto Davis, Alanderson Verissimo, Anna Brito, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Coordenadores e revisores

Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos

Camila Martins, Mariana Matos, Monica Mendes e Samara Orgélio

Gerentes de relacionamento

Antonio Peres, Fabiana Costa, Karina Maganhini, Sâmya Nascimento e Thiago Garcia

Assistente comercial

Jessica Oliveira

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Dias, Mariane; Fruet, Carlos; Dias, Tércia; Lima, Volney; Cárcano, Flávio.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Geniturinários / Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2024.

ISBN 978-85-8400-178-1 (volume digital)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores Geniturinários. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. Dias, Mariane; V. Fruet, Carlos; VI. Dias Tércia; VII. Lima, Volney; VIII. Cárcano, Flávio.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOF (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



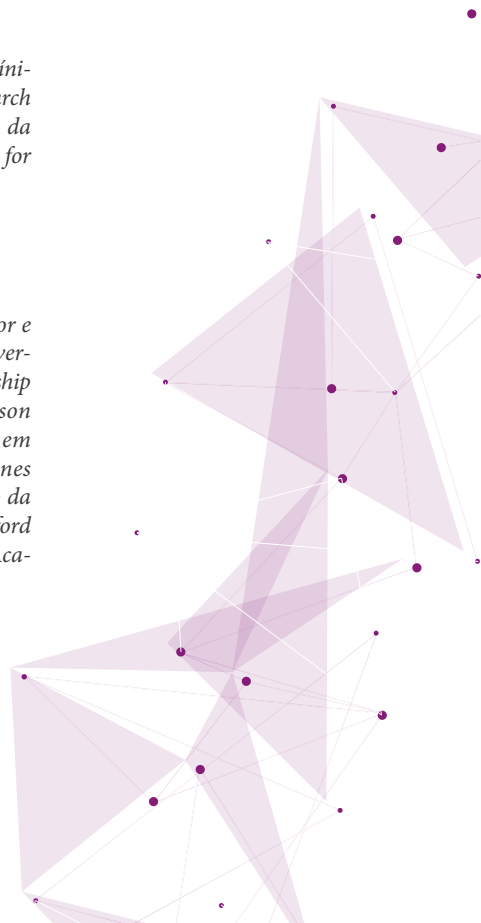
Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina



Bruno Lemos Ferrari

Fundador e Presidente do Conselho Administrativo do Grupo Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Bernardo Garicochea

Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani

Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carlos Fruet

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Mariano Zalis

Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Pedro De Marchi

Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Renata D'Alpino

Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira

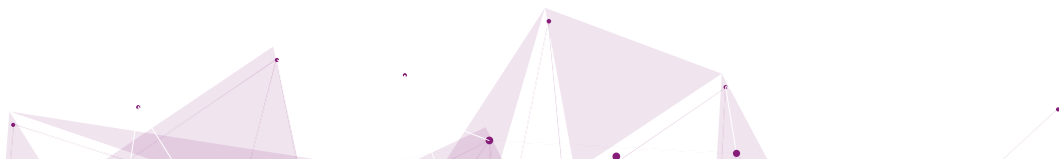
Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

William Nassib William Junior

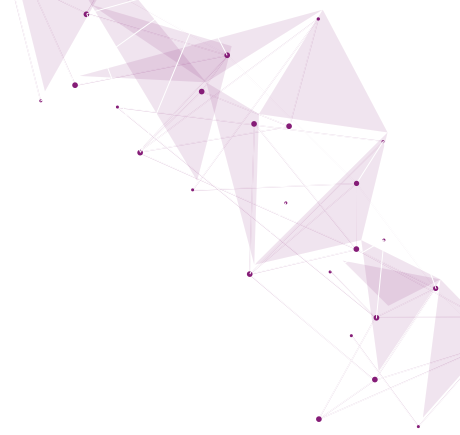
Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10	Capítulo 1 Câncer de próstata
37	Capítulo 2 Câncer de bexiga
53	Capítulo 3 Câncer de rim
77	Capítulo 4 Câncer de testículo
92	Capítulo 5 Câncer de pênis





PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2023

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas
Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas
Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino
Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação
Flavia Christina Moitinho Ferreira da Silva – Especialista de Ensino
João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III
Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II
Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo
Suellen Duarte – Analista administrativo II
Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenador



Dr. Carlos Fruet

Oncologista clínico da Oncoclínicas - RP (InORP); membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO)

Professores



Dr. Flávio Cárcano

Oncologista clínico da Oncoclínicas; mestre em Biotecnologia Médica pela Universidade Estadual Paulista (Unesp); doutor em Oncologia pelo Hospital de Câncer de Barretos; coordenador do Núcleo de Uro-Oncologia do Oncobio – Hospital Vila da Serra; membro dos Comitês de Ensino e de Apoio à Publicações da Oncoclínicas; membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO)



Drª. Mariane Dias

Oncologista clínica da Oncoclínicas - RJ; fellowship em desenvolvimento de drogas e uro-oncologia pelo Royal Marsden NHS Foundation Trust / Institute of Cancer Research London; Coordenadora do Núcleo de Uro-Oncologia do Grupo Oncoclínicas Botafogo; membro da LACOG - GU, da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO)



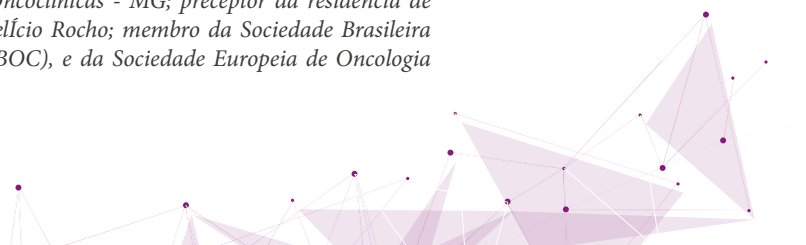
Drª. Tercia Reis

Oncologista clínica da Oncoclínicas - BA; observership no M.D. Anderson Cancer Center, Houston, e em Yale Cancer Center, New Haven; médica do Núcleo de Oncologia da Bahia e do Hospital Português; membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT) e do Time de Tumores Geniturinários e Tumores Torácicos do NOB | Oncoclínicas



Dr. Volney Lima

Oncologista clínico da Oncoclínicas - MG; preceptor da residência de oncologia do Hospital Felício Rocho; membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), e da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO)



Capítulo 1

Câncer de próstata

1 – ASPECTOS GERAIS

O câncer de próstata é o tipo de neoplasia mais comum do sexo masculino no mundo, excluindo os cânceres de pele não melanoma. Estima-se uma incidência de aproximadamente 290 mil casos e 35 mil mortes em 2023, nos Estados Unidos¹. No Brasil, espera-se em torno de 72 mil casos anuais no triênio 2023-2025².

No momento do diagnóstico, cerca de 80% dos casos se apresentam como doença localizada, 15% como doença localmente avançada (comprometimento linfonodal pélvico) e 5% como doença metastática. A sobrevida câncer específica em dez anos é de aproximadamente 95% para doença localizada e 35% para doença metastática³.

O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma acinar, que compreende mais de 90% dos casos. Tipos raros incluem os tumores neuroendócrinos, anaplásicos, sarcomas e uroteliais. Pacientes com alta carga de doença metastática, Gleason ≥ 8 e dosagem de PSA proporcionalmente baixa devem sempre nos atentar para variantes histológicas, principalmente neuroendócrina ou anaplásica⁴.

2 – RASTREIO

Os principais estudos falharam em demonstrar ganho de sobrevida com estratégias de *screening* para detecção de câncer de próstata. Por isso, as principais diretrizes internacionais recomendam discutir individualmente com os pacientes entre 50 e 69 anos sobre riscos e benefícios da dosagem de PSA para rastreamento da neoplasia. Não há indicação formal rotineira para realização de toque retal. Não se recomenda nenhum tipo de exame em pacientes acima de 69 anos^{5,6}.

3 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do câncer de próstata se dá pela confirmação histológica por meio de biópsia do tumor primário guiada por ultrassom transretal ou por ressonância magnética^{7,8}. Alguns estudos mostram que a técnica transperineal parece ter a mesma eficácia e menor taxa de infecção que a técnica transretal. Estudos prospectivos estão em andamento⁹.

4 – ESTADIAMENTO^{10,11}

Tabela 1. Estadiamento clínico

cT	Definição
cTx	Não avaliável
cT0	Sem evidência de tumor primário
cTis	Carcinoma <i>in situ</i>
cT1	Tumor clinicamente indetectável/não palpável
cT1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos da amostra de tecido
cT1b	Achado histológico incidental em 5% ou mais da amostra de tecido
cT1c	Tumor identificado por biópsia por agulha em um ou ambos os lobos, mas não palpável
cT2	Tumor confinado à próstata
cT2a	Tumor envolve metade ou menos de um lobo
cT2b	Tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não acomete ambos os lobos
cT2c	Tumor envolve ambos os lobos
cT3	Tumor com extensão extraprostática sem fixação ou não invade estruturas adjacentes
cT3a	Extensão extraprostática
cT3b	Tumor invade vesículas seminais
cT4	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes que não sejam as vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica

Tabela 2. Estadiamento patológico

pT	Definição
pT2	Tumor confinado à próstata
pT3	Tumor com extensão extraprostática sem fixação ou não invade estruturas adjacentes
pT3a	Extensão extraprostática (uni ou bilateral) ou invasão microscópica do colo vesical
pT3b	Tumor invade vesículas seminais
pT4	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes que não sejam as vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica

*Não há classificação pT1

Tabela 3. Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástase em LFN regionais
N1	Metástase em LFN regionais

Tabela 4. Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância
M1a	Metástases em LFN não regionais
M1b	Metástases em ossos
M1c	Metástases em outros sítios com ou sem doença óssea

Tabela 5. Grupos histológicos

Grupo	Escore de Gleason	Padrão Gleason
1	< 6	< 3 + 3
2	7	3 + 4
3	7	4 + 3
4	8	4 + 4, 3 + 5 ou 5 + 3
5	> 9	4 + 5, 5 + 4 ou 5 + 5

Tabela 6. Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M	PSA	Grupo histológico
I	cT1a-cT2a ou pT2	N0	M0	< 10	1
IIA	cT1a-cT2a ou pT2	N0	M0	> 10 e < 20	1
	cT2b/cT2c	N0	M0	< 20	1
IIB	T1/T2	N0	M0	< 20	2
IIC	T1/T2	N0	M0	< 20	3 ou 4
IIIA	T1/T2	N0	M0	> 20	1-4
IIIB	T3/T4	N0	M0	Qualquer	1-4
IIIC	Qualquer	N1	M0	Qualquer	5
IVA	Qualquer	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IVB	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer

5 – ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO¹²

A estratificação de risco é uma ferramenta muito útil para prever risco de recidiva ou progressão, auxiliando, assim, nas estratégias terapêuticas.

Devemos sempre classificar os pacientes entre os seis grupos:

Tabela 7. Classificação de risco

Grupo de risco	Critérios
Muito baixo	- Estádio T1c; - Gleason ≤ 6 (ISUP 1); - PSA $< 10\text{ng/ml}$; - Menos de três fragmentos de biópsia positivos com $\leq 50\%$ de comprometimento em cada um; - Densidade de PSA $< 0,15\text{ng/ml/g}$.
Baixo	- Estádio $\leq \text{T2a}$; - Gleason ≤ 6 (ISUP 1); - PSA $< 10\text{ng/ml}$; - Excluídos os pacientes de muito baixo risco.
Intermediário favorável	- Gleason ≤ 7 (3+4) (ou ISUP 1 ou 2); - Somente um critério de risco intermediário (estádio T2b ou T2c ou Gleason 7 ou PSA 10ng/ml-20ng/ml); - Menos de 50% dos fragmentos de biópsia positivos.
Intermediário desfavorável	- Gleason ≤ 7 (4+3) (ISUP 3); - Mais de um critério de risco intermediário (estádio T2b ou T2c ou Gleason 7 ou PSA 10ng/ml-20ng/ml); - Mais de 50% dos fragmentos de biópsia positivos.
Alto	- Estádio T3a; - ou - Gleason 8 (ISUP 4) ou Gleason 9 ou 10 (ISUP 5); - ou - PSA $> 20\text{ng/ml}$; - Nenhum critério de muito alto risco.
Muito alto	- Estádio T3b ou T4; - ou - ISUP 5; - ou - Dois ou três critérios de alto risco; - Quatro ou mais fragmentos com Gleason 8-10 (ISUP 4 ou 5); - ou - Linfonodo pélvico positivo.

6 – EXAMES DE ESTADIAMENTO

É importante a realização da ressonância multiparamétrica da próstata para os pacientes com suspeita de câncer, seja devido ao aumento de PSA ou devido ao toque retal, antes da biópsia diagnóstica ou oito semanas após, para que se diminua a chance de falso positivo do exame¹³.

Todos os pacientes diagnosticados com câncer de próstata, independentemente do risco, devem realizar ressonância multiparamétrica da próstata, além dos seguintes exames laboratoriais: hemograma, função renal (ureia e creatinina), função hepática (bilirrubinas, albumina e coagulograma), enzimas hepáticas (TGO e TGP), fosfatase alcalina (FA), PSA e testosterona.

Em relação aos demais exames de imagem, a indicação varia conforme a estratificação de risco¹⁴:

Muito baixo risco, baixo risco e intermediário favorável: RNM Multiparamétrica da próstata. Não há indicação de cintilografia óssea ou tomografias devido ao alto risco de exames falso positivos. Exceção: Fosfatase alcalina elevada e/ou sintomas ósseos.

Risco intermediário desfavorável: RNM multiparamétrica da próstata. Demais exames são opcionais. Recomenda-se cintilografia óssea e tomografias em caso de tumores T2, PSA > 10 ng/dL, risco de metástase linfonodal < 10% e sintomas ósseos e/ou fosfatase alcalina elevada. Discutir PET-PSMA, se disponível.

Alto e muito alto risco: RNM multiparamétrica da próstata e PET-PSMA sempre que disponível. Caso não tenha acesso, realizar cintilografia óssea, tomografia de abdômen total e tomografia ou RX de tórax.

Papel do PET-PSMA no estadiamento da doença inicial

Embora já consolidado no cenário de recidiva bioquímica pós-tratamento local, esse método de imagem vem ganhando espaço no estadiamento da doença inicial. O estudo prospectivo ProPSMA mostrou maior sensibilidade (85% *versus* 38%) e especificidade (98% *versus* 95%) do exame quando comparado com métodos convencionais (tomografia, ressonância ou cintilografia óssea)¹⁵, portanto, o PET-PSMA pode impactar em mudança de conduta em 20% a 50% dos casos, principalmente em pacientes de alto e muito alto risco, antes do tratamento inicial¹⁵⁻¹⁸.

Dados da maior coorte retrospectiva com uso de PET-PSMA em doença localizada (n= 1253; 98% riscos intermediário e alto) mostram¹⁹:

Detecção de lesão primária: 91%

Detecção de metástases: 12%

Metástase em risco intermediário: 5%

Metástase em alto risco: 20% (10% se um fator de alto risco, 32% se dois fatores e 78% se três fatores).

7 – CONSIDERAÇÕES SOBRE GENÉTICA

Encontram-se alterações germinativas em aproximadamente 5% dos casos de câncer de próstata localizado e em 15% dos casos de doença metastática¹⁹. É necessário, portanto, saber os antecedentes pessoais e familiares oncológicos. As informações sobre possíveis mutações são importantes para possibilidades terapêuticas futuras e/ou para elegibilidade em estudos clínicos¹².

A análise genética germinativa é recomendada para todos os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata e se houver pelo menos uma das seguintes características¹²:

- Doença de alto ou muito alto risco ou metastática;
- Judeu de origem Askhenazi;
- Pai, irmão ou vários membros da família com diagnóstico de câncer de próstata com menos de 60 anos ou que faleceram pela doença (exclui-se aqueles com doença localizada ISUP1);
- Pelo menos três casos de um desses tipos de câncer, do mesmo lado da família, especialmente com menos de 50 anos: vias biliares, mama, colorretal, endométrio, estômago, rim, melanoma, ovário, intestino delgado ou urotelial.

Os testes genéticos para pesquisa de variantes germinativas devem incluir: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (para síndrome de Lynch) e enzimas de reparo de DNA (BRCA-1, BRCA-2, ATM, PALB2, CHECK2). Dentre essas, a prevalência aproximada das mutações na doença metastática, são: BRCA-2: 5%; CHECK2: 2%; ATM: 1,6%; BRCA-1: 1%; PALB2: 0,5%^{12,20}.

Em relação aos testes somáticos, recomenda-se pesquisa de mutação de enzimas de reparo de DNA (BRCA-1, BRCA-2, ATM, CHECK2, PALB2; RAD51D; FANCA e CDK12), principalmente para os casos metastáticos, a fim de auxiliar no aconselhamento genético familiar, uso precoce de platina ou inibidores da PARP (Olaparibe, Rucaparibe, Talazoparibe) nos casos resistentes à castração

(mCPRC)¹². O uso de ctDNA para avaliação histológica ou molecular somática pode ser uma opção nos casos em que não seja factível o uso do tecido tumoral¹².

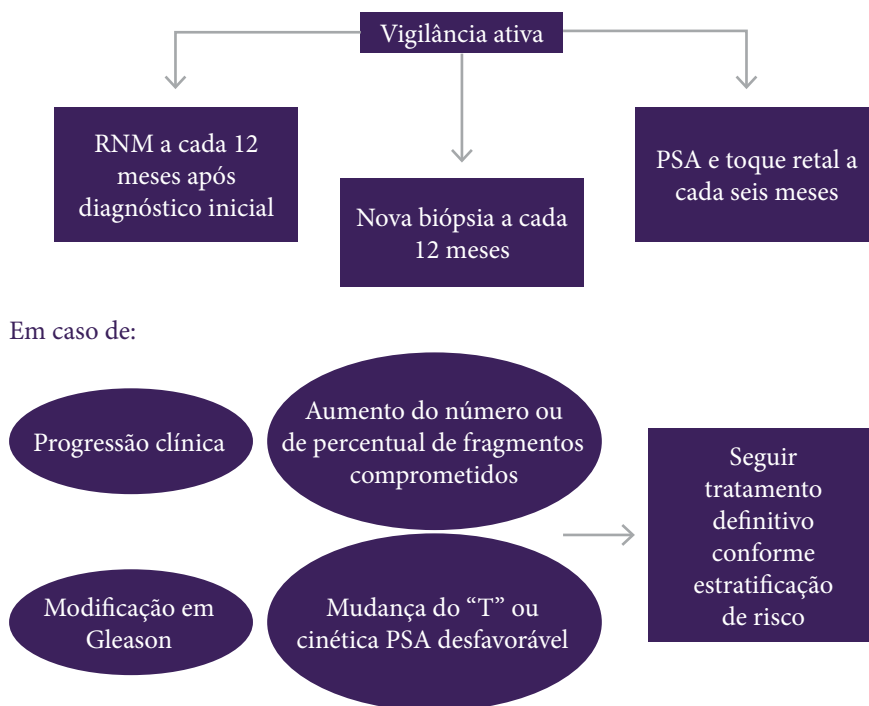
Recomenda-se pesquisa de instabilidade de microssatélites (MSI), preferencialmente por NGS, para pacientes com mCPRC. Embora a presença de alta instabilidade de microssatélite seja rara (3% a 5%), quando encontrada, temos a opção do uso de imunoterapia (pembrolizumabe) em pacientes submetidos a linhas prévias de tratamento^{12,21,22}.

8 – TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA

Muito baixo risco e baixo risco

Vigilância ativa é a opção de escolha. Essa estratégia mostra-se segura em médio e longo prazos, com taxas de evolução para doença metastática e óbito por câncer de próstata (2,8% e 1,5%, respectivamente) semelhantes aos pacientes que realizaram tratamento. Além disso, evitam-se os efeitos colaterais de possíveis terapias^{23,24}. Existem alguns protocolos de vigilância ativa que dependem dos estudos e recomendações das principais sociedades. Segue modelo:

Figura 1. Protocolo de vigilância ativa



Para pacientes que por algum motivo não aceitem a vigilância ativa, há três opções de tratamento com eficácias similares²⁵⁻²⁷:

- Prostatectomia radical;
- Radioterapia IMRT, de preferência hipofracionada (60Gy em 20 frações ou 70Gy em 28 frações). Caso não seja possível, opta-se pela radioterapia convencional de 78Gy;
- Braquiterapia.

A atualização de 15 anos do estudo PROTECT, mostra que, embora 34% dos pacientes sejam de risco intermediário e alto, não houve diferença em sobrevida câncer de próstata específica e mortalidade por todas as causas nos pacientes submetidos à vigilância ativa, prostatectomia radical ou radioterapia, enquanto a sobrevida livre de ADT, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de metástase foi estatisticamente pior com a estratégia vigilante²⁸.

Técnicas de tratamento focal, como crioterapia e ultrassom focal de alta intensidade (HIFU), têm sido estudadas nos últimos anos, porém ainda faltam dados robustos de eficácia e de segurança em longo prazo, tornando-as estratégias de exceção.

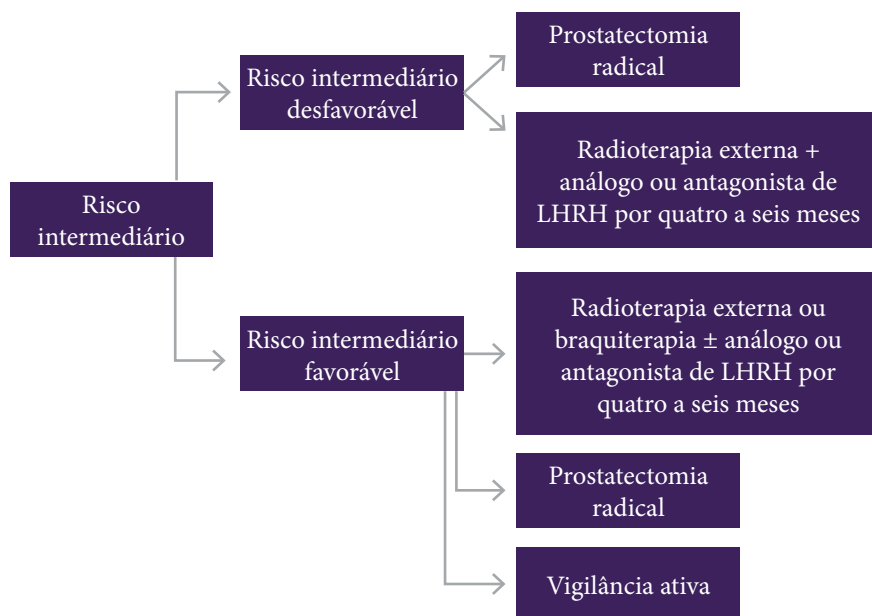
Risco intermediário

O tratamento deve ser individualizado a depender da expectativa de vida, da presença de comorbidades ou de ser de risco favorável ou desfavorável. A primeira opção é indicar algum tipo de tratamento, já que a maioria dos estudos mostra piores desfechos com a estratégia de vigilância ativa, que pode ser uma opção apenas para pacientes com risco favorável, acima de 70 anos ou com comorbidades limitantes a algum tipo de abordagem²⁹. A prostatectomia radical com linfadenectomia estendida parece ter a mesma eficácia em relação à radioterapia externa, sendo, portanto, as duas principais opções terapêuticas.

Para pacientes com risco favorável, em que optamos por tratamento com radioterapia, o uso de hormonioterapia de tempo curto (quatro a seis meses) com análogo ou antagonista de LHRH não apresenta benefício em sobrevida, ficando, então, reservados para aqueles com expectativa de vida elevada e sem comorbidades relevantes³⁰⁻³².

Nos pacientes com risco desfavorável, indica-se terapia de deprivação androgênica por seis meses para aqueles submetidos à radioterapia. Estudos demonstram benefício em sobrevida livre de recidiva bioquímica, sobrevida câncer específica e sobrevida global (SG)^{33,34}.

Figura 2. Protocolo de tratamento do paciente com risco intermediário



Alto e muito alto risco

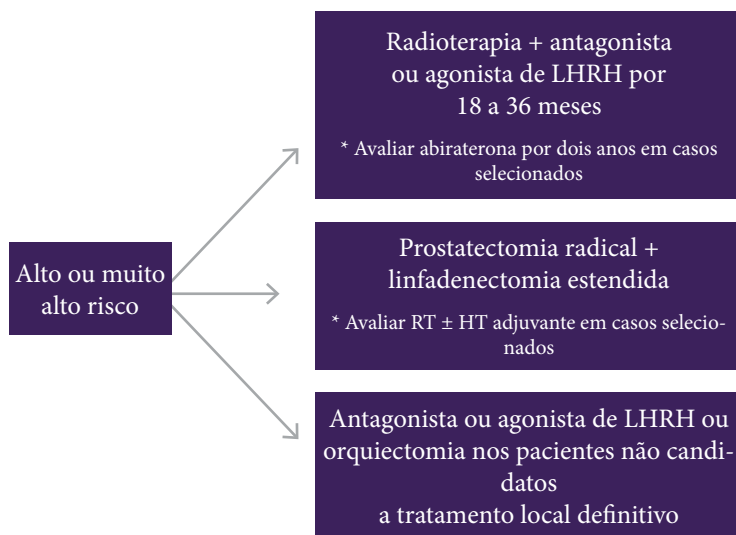
Radioterapia externa ($\geq 78\text{Gy}$) com ou sem braquiterapia, concomitante à hormonioterapia (com análogo ou antagonista de LHRH), por 18 a 36 meses é a opção mais aceita de tratamento, já que a combinação mostra ganho de sobrevida global quando comparada à radioterapia ou hormonioterapia isoladas³⁵⁻³⁷.

Tratamento cirúrgico (prostatectomia radical + linfadenectomia estendida) é uma opção, principalmente para pacientes mais jovens que possuam tumores não fixos e sem invasão de órgãos adjacentes (como reto e bexiga, por exemplo). É importante o estadiamento rigoroso, se possível com PET-PSMA. Cabe a discussão quanto ao tratamento trimodal (cirurgia + radioterapia + hormonioterapia adjuvantes)³⁸.

Devido à ausência de benefício de SG nos principais estudos, não se indica uso de quimioterapia (docetaxel)^{39,40}. Para pacientes com linfonodos pélvicos positivos ou com dois ou mais fatores de alto risco pelo estudo STAMPEDE (T3/T4; Gleason ≥ 8 ; PSA > 40), está recomendado o uso de abiraterona por dois anos associado a radioterapia e hormonioterapia, com ganho de sobrevida livre de metástase (SLM) e SG. A adição de enzalutamida à abiraterona não resulta em ganhos de sobrevidas, além de aumentar toxicidade⁴¹.

O uso isolado de bloqueio androgênico, seja cirúrgico ou medicamentoso, é uma alternativa para pacientes com contraindicação a algum tipo de tratamento local.

Figura 3. Protocolo de tratamento do paciente com alto ou muito alto risco



Considerações sobre tratamento adjuvante

Durante muito tempo, estudos tentaram demonstrar o benefício da radioterapia adjuvante em relação à radioterapia de resgate após prostatectomia radical, com resultados conflitantes, principalmente devido à variabilidade dos critérios de inclusão. Recentemente, três estudos randomizados (RADICALS, RAVES e GETUG-AFU 17) e uma metanálise (ARTISTIC) não demonstraram benefício em sobrevida livre de recidiva (SLR) e em SG na adjuvância *versus* resgate, além de maior incidência de toxicidade urinária e disfunção erétil⁴²⁻⁴⁵.

Como conduta individualizada, pode-se indicar radioterapia adjuvante para pacientes com mais de um fator de alto risco para recidiva: margens positivas, pT3b/pT4 e Gleason ≥ 8 . Para pacientes sem comprometimento linfonodal na peça cirúrgica, não há indicação de hormonioterapia adjuvante. Para aqueles pN1, a combinação de radioterapia adjuvante com hormonioterapia adjuvante por dois a três anos mostra benefício em sobrevida livre de recidiva bioquímica e SG. Caso haja contraindicação à radioterapia, favorece-se a hormonioterapia adjuvante por tempo indefinido⁴⁶.

9 – RECIDIVA BIOQUÍMICA

Tabela 8. Parâmetros que auxiliam na localização da recidiva

Parâmetros	Local	Sistêmica
Risco (D'Amico)	PSA < 10 e Gleason < 6 e < T2a	PSA > 20 ou Gleason > 8 ou > T2c
Cinética PSA pré-RT	< 2ng/ml/ano	2ng/ml/ano
Intervalo até RB	> 3 anos	< 1 ano
PSADT pós-RT	> 12 meses	< 3 meses

Após prostatectomia radical

Definição: aumento de PSA $\geq 0,2$ ng/ml em três ocasiões, com diferença de duas semanas entre elas⁴⁷.

Após a confirmação da recidiva bioquímica, deve-se obrigatoriamente realizar estadiamento para afastar doença sistêmica, preferencialmente com PET-PSMA, exame que tem maior sensibilidade e especificidade em relação aos exames convencionais, com valor preditivo positivo de 90%, podendo mudar a conduta em torno de 50% dos casos, e que tem capacidade de detecção de lesões fora do campo de radioterapia em 20% dos casos^{16,48}. Na impossibilidade de realizar o exame, deve-se fazer os exames convencionais: ressonância da pelve, tomografias de abdômen superior e tórax e cintilografia óssea.

Tabela 9. Probabilidade de detecção de lesão pelo PET-PSMA

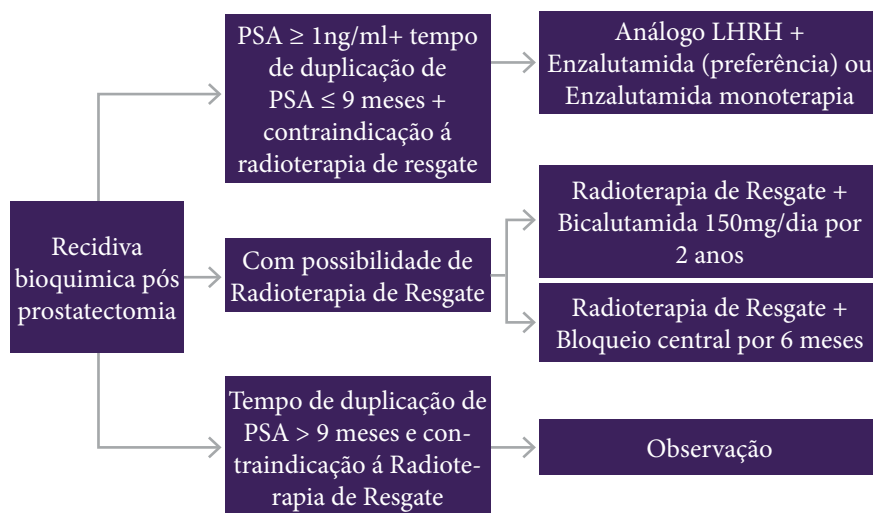
PSA < 0,5ng/ml	41%
PSA entre 0,5ng/ml e 1ng/ml	66%
PSA entre 1ng/ml e 2ng/ml	86%
PSA entre 2ng/ml e 5ng/ml	96%
PSA > 5ng/ml	99%

Tratamento

Radioterapia de resgate do leito prostático e pelve associada à hormonioterapia com análogo ou antagonista de LHRH por seis meses ou bicalutamida 150mg por dia por 24 meses. Importante estudo mostrou ganho de sobrevida livre de progressão (SLP) de PSA e sobrevida livre de metástase com adição de seis meses de bloqueio central, ainda sem benefício de SG⁴⁹, enquanto outro estudo mostrou ganho em todos os desfechos, incluindo SG, com adição do bloqueio periférico por 24 meses⁵⁰.

Para pacientes que evoluem com progressão de doença bioquímica após radioterapia de resgate, e tem tempo de duplicação de PSA maior que 9 meses, favorecemos apenas observação. Recente estudo evidenciou que para àqueles que têm progressão bioquímica considerada de alto risco (PSA maior ou igual a 1ng/ml e tempo de duplicação de PSA menor ou igual a 9 meses) a terapia com Bloqueio androgênico central associado à Enzalutamida foi melhor do que bloqueio central isolado no seu desfecho primário (Sobrevida livre de metástase): HR:0,42 (0,31-0,61); $p < 0,001$. O braço de Enzalutamida isolada sem bloqueio central também foi melhor em sobrevida livre de metástase em relação ao bloqueio central isolado: HR:0,63 (0,46-0,87); $p = 0,005$. Os dados de sobrevida global ainda são imaturos⁵¹.

Figura 4. Fluxograma de tratamento de recidiva bioquímica após prostatectomia radical



Após radioterapia

Definição: critério de Phoenix – aumento do PSA em mais de 2ng/ml acima do Nadir após radioterapia associada ou não à hormonioterapia concomitante⁵².

Deve-se realizar estadiamento aos moldes do item anterior (recidiva bioquímica após prostatectomia radical).

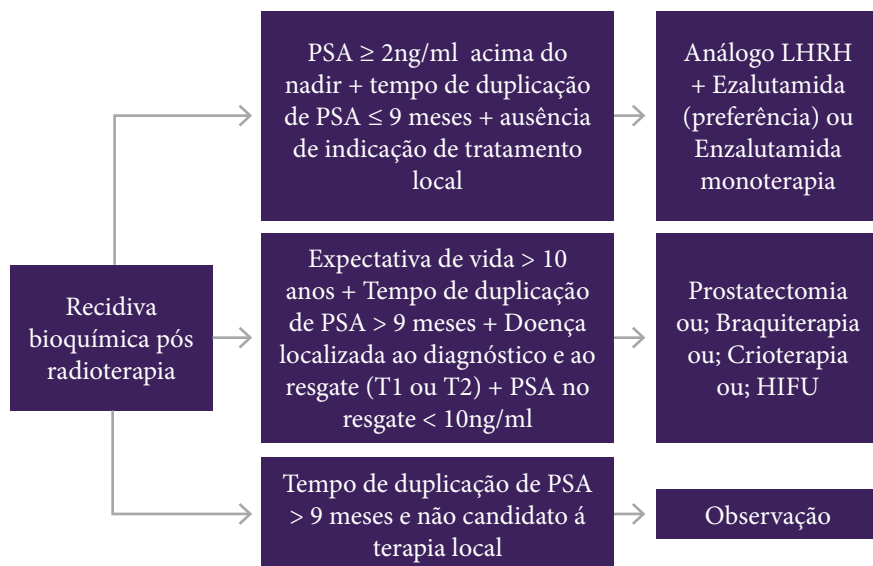
Tratamento

A prostatectomia de resgate é uma opção apenas nos casos em que a recidiva local é confirmada por biópsia. Deve-se pesar os riscos e os benefícios dessa estratégia, visto o relativo alto risco de complicações e de efeitos adversos⁵³.

Outras opções de tratamento local de resgate, mas que novamente devem ser individualizados, principalmente para pacientes sem comorbidades, com elevada expectativa de vida, risco inicial baixo ou intermediário e PSA ≤ 10 são: HIFU, radioterapia estereotáxica, braquiterapia e crioterapia⁵⁴⁻⁵⁶.

Para pacientes que não são candidatos a nenhum tratamento local e tem tempo de duplicação de PSA maior que 9 meses, favorecemos apenas observação. Àqueles que têm recidiva bioquímica considerada de alto risco (PSA maior ou igual a 2ng/ml acima do Nadir e tempo de duplicação de PSA menor que 9 meses) a terapia com Bloqueio androgênico central associado à Enzalutamida foi melhor do que bloqueio central isolado no seu desfecho primário (Sobrevida livre de metástase): HR:0,42 (0,31-0,61); $p < 0,001$. O braço de Enzalutamida isolada sem bloqueio central também foi melhor em sobrevida livre de metástase em relação ao bloqueio central isolado: HR:0,63 (0,46-0,87); $p = 0,005$. Os dados de sobrevida global ainda são imaturos⁵¹.

Figura 5. Fluxograma de tratamento de recidiva bioquímica após radioterapia



10 – CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO SENSÍVEL À CASTRAÇÃO

Os pacientes podem abrir o quadro com doença metastática (“de novo”) ou desenvolvê-la após tratamento curativo da doença localizada. Define-se castração quando os níveis de testosterona sérica são menores que 50ng/dl. O principal tratamento é o bloqueio androgênico central, seja medicamentoso

(análogos de LHRH ou antagonista de LHRH) ou cirúrgico (orquiectomia bilateral), que tem importante papel na redução do PSA e do volume tumoral e consequente melhora nos sintomas decorrentes da doença.

Não há diferença nos desfechos oncológicos em relação às estratégias: cirúrgica *versus* não cirúrgica. Os análogos de LHRH apresentam maior chance de fraturas, doença arterial periférica e complicações cardíacas em relação à orquiectomia^{57,58}. O início precoce da terapia de deprivação androgênica está relacionado a melhores desfechos em relação ao início tardio⁵⁹.

Em pacientes com risco cardíaco aumentado ou com aqueles que apresentam alto volume de doença, em que um aumento transitório da testosterona pode ser deletério (exemplo: compressão medular, retenção urinária e dor), priorizamos o uso de antagonista de LHRH⁶⁰.

A associação de bloqueio androgênico periférico de primeira geração (como bicalutamida, flutamida etc.) ao bloqueio central demonstrou ganho discreto de SG (2% a 3%), às custas de aumento de efeitos colaterais. Atualmente, há papel apenas para casos de bastante volume de doença, sintomáticos, por um período curto (15 a 30 dias), para evitar o fenômeno *flare*, que é o aumento transitório da testosterona nos primeiros dias após a primeira aplicação dos agonistas de LHRH. Não há indicação do uso dessas medicações de maneira isolada, já que são associadas à pior sobrevida em relação ao bloqueio central^{57,61}.

Caso a opção seja o bloqueio medicamentoso, a estratégia do uso contínuo é preferível em relação à intermitente, que pode ser avaliada nos pacientes com baixo volume de doença, assintomáticos e baixo PSA (< 4ng/ml) após seis meses de tratamento. Não está claro se a intermitência é não inferior ao uso contínuo^{57,62,63}.

Deve-se indicar, na grande maioria dos casos, a associação de outro tipo de tratamento ao bloqueio hormonal central. Os estudos de intensificação de tratamento diferem quanto a alguns critérios de inclusão. É importante destacar dois conceitos: volume e risco⁶⁴⁻⁶⁶.

Tabela 10. Alto risco e alto volume no câncer de próstata metastático

Alto risco	Pelo menos dois de três critérios: • ≥ 3 lesões ósseas • Metástase visceral • Gleason ≥ 8
Alto volume	Pelo menos um de dois critérios: • ≥ 4 lesões ósseas, sendo que pelo menos uma delas esteja além do esqueleto axial (vértebras/pelve) • Metástase visceral

Tabela 11. Principais estudos que mostraram ganho de SG com intensificação de tratamento

Estudo	Comparação	N	HR para SG	Toxicidades grau 3 a 5 (%)
CHAARTED ⁶⁴	Docetaxel + ADT <i>versus</i> ADT	790	0,72 (0,59-0,89); p=0,0018	30 <i>versus</i> NR
STAMPEDE ⁶⁵	Docetaxel + ADT <i>versus</i> ADT	2.962	0,78 (0,66-0,93); p=0,006	52 <i>versus</i> 32
LATITUDE ⁶⁶	Abiraterona + ADT <i>versus</i> ADT	1.197	0,66 (0,56-0,78); p<0,0001	21 <i>versus</i> 10
STAMPEDE ⁴⁰	Abiraterona + ADT <i>versus</i> ADT	1.917	0,63 (0,52-0,76); p<0,001	47 <i>versus</i> 33
ENZAMET ⁶⁷	Enzalutamida + ADT ± docetaxel <i>versus</i> ADT + antiandrogênico de primeira geração ± docetaxel	1.125	0,67 (0,52-0,86); p=0,002	57 <i>versus</i> 43
ARCHES ⁶⁸	Enzalutamida + ADT <i>versus</i> ADT	1.150	0,66 (0,53-0,81); p<0,0001	24 <i>versus</i> 25
TITAN ⁶⁹	Apalutamida + ADT <i>versus</i> ADT	1.052	0,67 (0,51-0,89); p=0,0053	42 <i>versus</i> 40
PEACE-1 ⁷⁰	Abiraterona + docetaxel + ADT <i>versus</i> docetaxel + ADT	1.173	0,82 (0,69-0,98); p=0,030	63 <i>versus</i> 52
ARASENS ⁷¹	Darolutamida + docetaxel + ADT <i>versus</i> docetaxel + ADT	1.306	0,68 (0,57-0,80); p<0,001	66 <i>versus</i> 63

Em relação à adição de quimioterapia, o estudo CHAARTED mostrou benefício apenas para os pacientes com alto volume de doença, enquanto o STAMPEDE evidenciou ganho para todos os pacientes, embora a magnitude do benefício tenha sido maior também para os pacientes com alto volume. O estudo GETUG-AFU 15, com desenho semelhante aos outros, incluiu predominantemente pacientes com baixo volume de doença e foi negativo para sobrevida⁷². Sendo assim, quimioterapia com docetaxel é uma opção para pacientes com câncer de próstata metastáticos sensíveis à castração de alto volume ou para aqueles com características histológicas de maior agressividade (anaplásico e neuroendócrino).

Os antiandrogênicos de segunda geração são sólidas opções de tratamento independentemente do volume ou do risco. A escolha deve se basear principalmente no acesso e no perfil de toxicidades das medicações. Os pacientes dos estudos TITAN e ENZAMET que utilizaram docetaxel em concomitância com bloqueio central e apalutamida ou enzalutamida não demonstraram ganho de sobrevida.

Porém, em 2022, tivemos a publicação de dois importantes estudos com resultados diferentes dos acima citados e que foram desenhados com o intuito de avaliar se a terapia tripla (PEACE-1: TDA + docetaxel + abiraterona; ARASENS: TDA + docetaxel + darolutamida) é superior à terapia dupla (TDA + docetaxel).

Embora sejam estudos com populações distintas, ambos demonstraram ganho de SG com essas novas abordagens e devem ser considerados, principalmente para pacientes com doença metastática “de novo”, com alto volume, jovens e com poucas comorbidades. A dúvida ainda não respondida é sobre a real importância da quimioterapia, já que nenhum desses estudos teve como braço controle ADT + abiraterona ou darolutamida, sem quimioterapia^{70,71}.

Uso de bisfosfonatos

Estudos não demonstram ganho de SG com adição de bisfosfonatos no cenário sensível à castração. Em recente atualização do estudo STAMPEDE apresentada no congresso da American Urological Association (AUA) em 2023, o uso de ácido zoledrônico adicionado à ADT ± docetaxel no cenário de doença metastática sensível à castração diminuiu significativamente o risco de fratura óssea (HR: 0,36; IC de 95%; 0,22-0,57; $p < 0,0005$), dando suporte, assim, ao seu uso. Vale ressaltar que esse benefício não foi visto em pacientes não metastáticos⁷³.

Tratamento do tumor primário

Permanece controverso o tratamento do tumor primário, seja por cirurgia ou por radioterapia, na doença metastática sensível à castração. De maneira geral, os principais estudos mostram modesto ganho de SLP (10%) e de SG (7%) para os pacientes oligometastáticos (menos que cinco metástases ósseas e ausência de metástase visceral)⁷⁴.

Tratamento local das metástases

Estudos recentes estão em andamento para avaliar o tratamento com radioterapia nas metástases para oligometastáticos. Estudo de fase II demonstrou ganho de SLP, sobrevida livre de metástases e sobrevida livre de terapia hormonal com essa estratégia⁷⁵. Faltam estudos mais robustos para a incorporarmos como rotina na prática clínica.

11 – CÂNCER DE PRÓSTATA NÃO METASTÁTICO RESISTENTE À CASTRAÇÃO

As principais sociedades divergem sobre a definição dessa entidade. Pelo PCWG3, define-se⁷⁶:

- Elevação de PSA $\geq 25\%$ e $\geq 2\text{ng/ml}$, acima do Nadir, confirmado após três semanas;

- Níveis de testosterona sérica < 50ng/dl ou 1,7nmol/dl (castração);
- Exames de imagens convencionais com ausência de metástases (cintilografia óssea, tomografia ou ressonância de abdômen e tomografia de tórax).

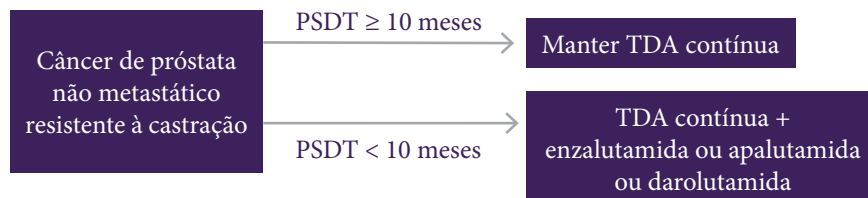
Não há recomendação formal para uso de “novos” exames (como, por exemplo, o PET-PSMA) na doença refratária à castração. Pode ser uma opção nos casos em que há forte suspeita de metástase mesmo com exames convencionais normais e em que há possibilidade de mudança de conduta, dependendo do resultado⁷⁷. O PSADT (PSA *doubling time*) é a determinação matemática do tempo (em meses) necessária para o PSA dobrar, sendo preditor do aparecimento de metástase óssea e de morte por câncer de próstata.

Até 2017, o tratamento baseava-se na manutenção da terapia de deprivação androgênica até o aparecimento da doença metastática, quando, então, iniciava-se tratamento específico. A partir de 2018, foram publicados três estudos que mudaram a prática clínica nesse cenário, todos com critérios de inclusão semelhantes entre si: PSADT < 10 meses e sem doença metastática pelos exames de imagens convencionais. A escolha deve se basear principalmente no perfil de toxicidade de cada medicação.

Tabela 12. Estudos que mudaram a prática clínica no câncer de próstata não metastático resistente à castração

Estudo	Comparação	N	HR para SG	Toxicidades grau 3 a 5 (%)
PROSPER ⁷⁸	Enzalutamida + ADT <i>versus</i> ADT	1.401	0,73 (0,61-0,89); p=0,001	48 <i>versus</i> 27
SPARTAN ⁷⁹	Apalutamida + ADT <i>versus</i> ADT	1.207	0,79 (0,65-0,96); p=0,016	56 <i>versus</i> 36
ARAMIS ⁸⁰	Darolutamida + ADT <i>versus</i> ADT	1.509	0,69 (0,53-0,88); p=0,003	29 <i>versus</i> 23

Figura 6. Fluxograma de tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração



12 – CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE À CASTRAÇÃO

O tratamento depende de algumas variáveis: sintomatologia, medicações usadas no cenário sensível à castração ou resistente à castração não metastático, presença de alteração em genes de reparo de DNA, localização das metástases e acesso às medicações. Deve ser mantida terapia de deprivação androgênica continuamente. O uso dos antiandrogênicos periféricos de primeira geração (como a bicalutamida) mostra resposta de PSA, porém sem ganho em SLP ou em SG. É uma opção apenas em caso de não haver acesso aos antiandrogênicos de segunda geração ou se houver contraindicação a eles.

Em relação à quimioterapia, docetaxel é a droga de escolha em primeira linha nesse cenário, baseado em estudo fase 3 que demonstrou ganho de SG quando comparado à mitoxantrona (TAX 327)⁸¹. A dose clássica de docetaxel é de 75mg/m² a cada três semanas associado à prednisona 10mg por dia. Pode-se optar pela dose de 50mg/m² a cada duas semanas sem piora dos desfechos e com melhora da tolerância⁸². Cabazitaxel 25mg/m² a cada três semanas, associado à prednisona 10mg por dia, pode ser usado após falha ao docetaxel, com ganho em SG quando comparado à mitoxantrona (TROPIC)⁸³. A dose de 20mg/m² a cada três semanas é não inferior em SG em relação à dose de 25mg/m², com perfil de toxicidade menor, sendo então a dose padrão (PROSELICA)⁸⁴.

Os antiandrogênicos de segunda geração (abiraterona e enzalutamida) são ótimas opções no tratamento de primeira ou de segunda linha. Ambos foram avaliados em estudos fase 3 e demonstraram ganho em SG no cenário pré (abiraterona – COU-AA 302; enzalutamida – PREVAIL) e pós-docetaxel (abiraterona – COU-AA 301; enzalutamida – AFFIRM)⁸⁵⁻⁸⁸.

A terapia com o radiofármaco Rádio-223 55kb/kg a cada quatro semanas por seis doses é uma boa opção para pacientes com doença óssea predominante, sem envolvimento visceral e com acometimento linfonodal menor que 3cm. Estudo de fase 3 foi positivo para SG em relação a placebo mesmo naqueles pacientes que tenham usado docetaxel previamente (ALSYMPCA)⁸⁹.

Pacientes com alteração em enzimas de reparo de DNA (BRCA-1, BRCA-2 e ATM), que progrediram após uso de abiraterona ou enzalutamida independentemente do uso de docetaxel, devem receber olaparibe 300mg a cada 12 horas, baseado em estudo fase III (PROFOUND), que demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão radiológica e SG, quando comparado a antiandrogênio de segunda geração não recebido anteriormente. Outros estudos menores, de fase II, também demonstraram eficácia de outros inibidores de PARP no mesmo cenário de pacientes “politratados”, que apresentavam alterações em enzimas de reparo de DNA (principalmente, BRCA-1 e BRCA-2): talazoparibe (TALAPRO-1), rucaparibe (TRITON2 e TRITON3 – este, fase III) e niraparibe (GALAHAD). Caso haja contraindicação ou a medicação não esteja disponível, a adição de uma platina a um taxano pode ser uma opção⁹⁰⁻⁹⁴.

O uso da combinação de iPARP com novo antiandrogênio periférico na primeira linha vem sendo avaliado em alguns estudos, com resultados animadores. Abiraterona + olaparibe é uma sólida opção de tratamento para pacientes que não receberam nenhum antiandrogênio periférico anteriormente (tabela 13)⁹⁵⁻⁹⁷.

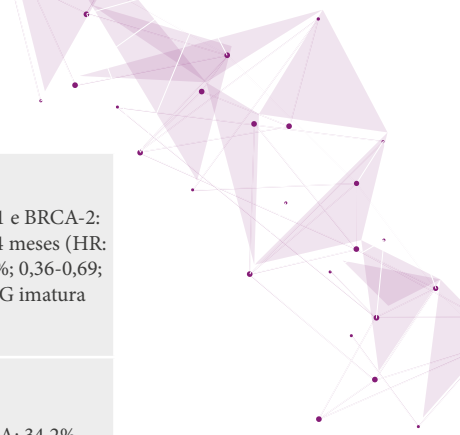
A terapia nuclear com Lutécio 177-PSMA é indicada para pacientes já expostos a abiraterona e/ou enzalutamida e docetaxel e que tenham PET-PSMA positivo e PET-FDG sem lesões discordantes com o PET-PSMA. Estudo de fase II (TheraP) evidenciou ganho de sobrevida livre de progressão bioquímica em relação ao cabazitaxel, enquanto outro estudo de fase III (VISION) demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) e SG, quando comparado com a escolha do investigador. Pacientes que não foram expostos à QT também podem ter benefício do uso do lutécio. O estudo PSMAfore evidenciou ganho em SLPr do uso desse radiofármaco em comparação com troca de novo agente hormonal nesse cenário⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Utilizar enzalutamida após o uso de abiraterona ou vice-versa parece não ser uma boa estratégia no sequenciamento do tratamento. O estudo CARD mostrou ganho de SG com cabazitaxel em relação ao uso de uma dessas medicações, a depender da usada anteriormente¹⁰¹.

Tabela 13. Principais estudos com inibidores da PARP em câncer de próstata metastático resistente à castração

Estudo	Fase (n)	Braços de tratamento	População	HRR biomarcador	Principais desfechos	Eficácia por subgrupos
PROFOUND ⁹⁰	III (387)	Olaparibe versus abiraterona ou enzalutamida	CPRCm pós progressão a abiraterona ou enzalutamida	Coorte A: BRCA-1, BRCA-2 e ATM Coorte B: outros 12 genes HRR	Principal: SLPr na coorte A Secundários: SG na coorte A, SLPr nas coortes A+B	SLPr A: 7,4 versus 3,6 meses (HR: 0,34; IC de 95%; 0,25-0,47; p<0,001) SG A: 18,5 versus 15,1 meses (HR: 0,64; IC de 95%; 0,43-0,97; p=0,02) SLPr A + B: 5,8 versus 3,5 meses (HR: 0,49; IC de 95%; 0,38-0,63; p<0,001)
TALAPRO-1 ⁹¹	II (104)	Talazoparibe	CPRCm pós progressão a abiraterona ou enzalutamida e primeira linha de quimioterapia	Genes HRR	Principal: taxa de resposta objetiva (TRO)	TRO geral: 26,1% TRO BRCA-1 e BRCA-2: 41,5%

Continua



TRITON-3 ⁹³	III (405)	Rucaparibe <i>versus</i> escolha do investigador (abiraterona ou enzalutamida ou docetaxel)	CRPCm pós progressão a abiraterona ou enzalutamida. Taxano permitido apenas em CPSCm	BRCA-1, BRCA-2 e ATM	Principal: SLPr Secundários: SG, TRO	SLPr BRCA-1 e BRCA-2: 11,2 <i>versus</i> 6,4 meses (HR: 0,5; IC de 95%; 0,36-0,69; p<0,001). SG imatura
GALAHAD ⁹⁴	II (289)	Niraparibe	CRPCm pós progressão a abiraterona ou enzalutamida e docetaxel	Coorte BRCA e coorte HRR não BRCA	Principal: TRO na coorte BRCA	TRO BRCA: 34,2%
PROpel ⁹⁵	III (796)	Olaparibe + abiraterona <i>versus</i> placebo + abiraterona	CRPCm, primeira linha (permitido docetaxel em CPSCm)	Sem seleção	Principal: SLPr Secundário: SG	SLPr: olaparibe + abiraterona: 24,8 <i>versus</i> 16,6 meses (HR: 0,66; IC de 95%; 0,54-0,81; p<0,0001) HRRm coorte SLPr: olaparibe + abiraterona: 28,8 <i>versus</i> 13,8 meses (HR: 0,45; IC de 95%; 0,31-0,65) Não HRRm coorte SLPr: olaparibe + abiraterona: 27,6 <i>versus</i> 19,1 meses (HR: 0,72; IC de 95%; 0,56-0,93) BRCAm coorte SLPr: olaparibe + abiraterona: NR <i>versus</i> 8,4 meses (HR: 0,18; IC de 95%; 0,09-0,34) BRCAwt coorte SLPr: olaparibe + abiraterona: 27,6 <i>versus</i> 16,6 meses (HR: 0,72; IC de 95%; 0,58-0,9) SG: dados imaturos
MAGNITUDE ⁹⁶	III (670)	Niraparibe + abiraterona <i>versus</i> placebo + abiraterona	CRPCm primeira linha (permitidos, no máximo, quatro meses de abiraterona anteriormente)	Coorte HRR negativa e coorte HRR positiva (BRCA-1, BRCA-2, BRIP 1, CDK12, CHECK 2, FANCA, HDAC2 e PALB2)	Principal: SLPr em BRCA-1 e BRCA-2 mutados e outros HRR mutados Secundário: SG	SLPr em BRCA-1 e BRCA-2: 16,6 <i>versus</i> 10,9 meses (HR: 0,53; IC de 95%; 0,36-0,79; p=0,0014) SLPr em outras HRR positivas: 16,5 <i>versus</i> 13,7 meses (HR: 0,73; IC de 95%; 0,56-0,96; p=0,0217)

Variações histológicas agressivas (neuroendócrinas ou anaplásicas)

Existem diferentes definições para variantes agressivas. O critério de Aparício *et al.* requer pelo menos um dos seguintes:

- Presença de carcinoma de pequenas células;
- Metástases viscerais exclusivas;
- Lesões ósseas líticas;
- Linfonodomegalia > 5cm ou massa pélvica *bulky*;
- PSA < 10ng/ml ao diagnóstico com mais de 20 lesões ósseas;
- Marcadores elevados (CEA, cálcio, DHL);
- Intervalo menor que seis meses de resposta à deprivação androgênica;
- Costuma responder mal aos antiandrogênicos periféricos

Estudos de fase 2 mostram boa taxa de resposta com a associação de platina aos taxanos¹⁰².

Inibidores de osteólise

Com o objetivo de reduzir a incidência de eventos ósseos (fraturas, compressão medular e dor não controlada), há indicação do uso de ácido zoledrônico 4mg EV mensal ou a cada três meses^{103,104}. Outra opção é o anti-RANKL denosumabe 120mg SC a cada quatro semanas. Estudo que comparou as duas estratégias mostrou vantagem pequena para o denosumabe em relação à ocorrência de eventos ósseos, com menor incidência de osteonecrose de mandíbula, porém com maior chance de hipocalcemia¹⁰⁵.

13 – FLUXOGRAMAS DE OPÇÕES DE TRATAMENTO

Figura 7. Câncer de próstata metastático resistente à castração

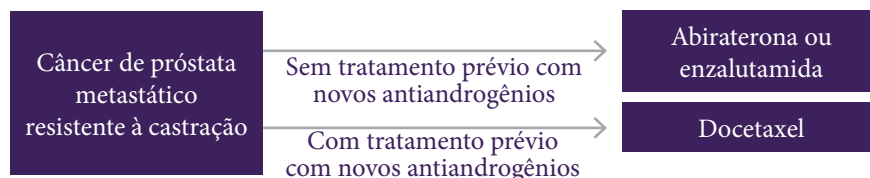


Figura 8. Câncer de próstata metastático resistente à castração com metástases ósseas sintomáticas, sem envolvimento visceral e com linfonodos menores que 3cm

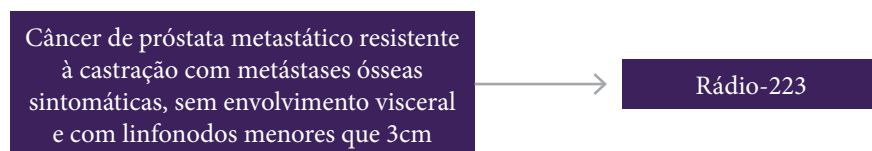


Figura 9. Câncer de próstata metastático resistente à castração com tratamento prévio com novos antiandrogênicos e com docetaxel, sem alteração em enzimas de reparo de DNA

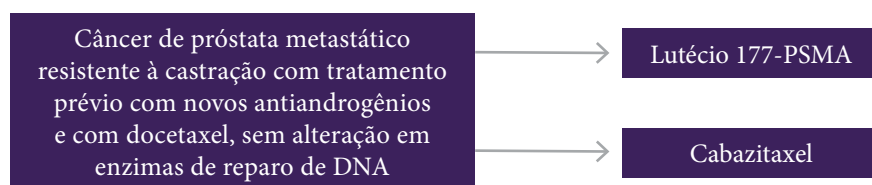
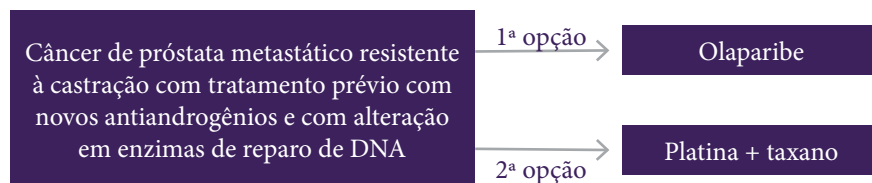


Figura 10. Câncer de próstata metastático resistente à castração com tratamento prévio com novos antiandrogênicos e com alteração em enzimas de reparo de DNA



REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer Statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan;73(1):17-48.
2. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2022. [Internet] Acessado em: 29 abr 2023. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/referencias>.
3. National Cancer Institute. Cancer stat facts: common cancer sites. Surveillance, epidemiology, and end results program. 2022. [Internet] Acessado em: 29 abr 2023. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/common.html>>.
4. Sehn JK. Prostate cancer pathology: recent updates and controversies. Mo Med. 2018;115(2):151-5.
5. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2018;319(18):1901-13.
6. Pinsky PF, Parnes H. Screening for prostate cancer. N Engl J Med. 2023;388(15):1405-14.
7. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. Jama. 2015;313(4):390-7.
8. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urol. 2002;167(6):2435-9.
9. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN et al. Prostate biopsy-related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies, and management approaches. Urology. 2017;104:11-21.
10. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9.

11. Epstein JI, Egevad L, Amin MB et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate cancer. [Internet] Acessado em: 21 mai 2022. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf>.
13. Barrett E, Turkbey B, Puech P et al. Update on the ICUD-SIU consultation on multi-parametric magnetic resonance imaging in localised prostate cancer. *World J Urol*. 2019 Mar;37(3):429-36.
14. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
15. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-16.
16. Calais J, Kishan AU, Cao M et al. Potential impact of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT on the planning of definitive radiation therapy for prostate cancer. *J Nucl Med*. 2018 Nov;59(11):1714-21.
17. Roach PJ, Francis R, Emmett L et al. The impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med*. 2018;59(1):82-8.
18. Lawhn-Heath C, Salavati A, Behr SC et al. Prostate-specific membrane antigen PET in prostate cancer. *Radiology*. 2021;202771.
19. Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX et al. Risk of metastatic disease on 68 gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. *BJU int*. 2019;124(3):401-7.
20. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.
21. Abida W, Cheng ML, Armenia J et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):471-8.
22. Marabelle A, Le DT, Ascierto P et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
23. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV et al. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(2):233-8.
24. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-7.
25. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(5):436-45.
26. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2325-32.
27. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1047-60.
28. Hamdy FC, Donovan JL, Athene Lane J et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(17):1547-58.
29. Yamamoto T, Musunuru HB, Vesprini D et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. *J Urol*. 2016;195(5):1409-14.
30. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*. 2013;64(6):895-902.
31. D'Amico AV. Personalizing the duration of androgen-deprivation therapy use in the management of intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):301-3.
32. Keane FK, Chen MH, Zhang D et al. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer*. 2014;120(12):1787-93.
33. Roach M 3rd. Current trends for the use of androgen deprivation therapy in conjunction with radiotherapy for patients with unfavorable intermediate-risk, high-risk, localized, and locally advanced prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(11):1620-9.
34. Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-18.
35. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2143-50.

36. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: long-term update of NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun 1;98(2):296-303.
37. Nabid A, Carrier N, Martin AG et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol.* 2018;74(4):432-41.
38. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur Urol.* 2020;77(5):614-27.
39. Lin DW, Shih MC, Aronson W et al. Veterans affairs cooperative studies program study #553: chemotherapy after prostatectomy for high-risk prostate carcinoma: a phase III randomized study. *Eur Urol.* 2020;77(5):563-72.
40. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(6):834-44.
41. Attard G, Murphy L, Clarke NW et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet.* 2022;399(10323):447-60.
42. Parker CC, Clarke NW, Cook AD et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10260):1413-21.
43. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1331-40.
44. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1341-52.
45. Vale CL, Fisher D, Kneebone A et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet.* 2020;396(10260):1422-31.
46. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(35):3939-47.
47. Freedland SJ, Rumble RB, Finelli A et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3892-8.
48. Crawford ED, Koo PJ, Shore N et al. A clinician's guide to next generation imaging in patients with advanced prostate cancer (RADAR III). *J Urol.* 2019;201(4):682-92.
49. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):747-56.
50. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(5):417-28.
51. Freedland SJ, Luz MA, De Giorgi U et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023; 389(16):1453-65.
52. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):965-74.
53. Chade DC, Eastham J, Graefen M et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012;61(5):961-71.
54. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol.* 2008;180(2):559-63.
55. Baumunk D, Cash H, Ebbing J et al. HIFU in salvage treatment of patients with prostate cancer after primary external radiation therapy: status 2012. *Aktuelle Urol.* 2012;43(5):330-6.
56. Baty M, Créange G, Pasquier D et al. Salvage reirradiation for local prostate cancer recurrence after radiation therapy. For who? When? How? *Cancer Radiother.* 2019;23(6-7):541-58.
57. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):566-77.
58. Sun M, Choueiri TK, Hamnvick OPR et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):500-7.
59. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1596-605.

60. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2000;355(9214):1491-8.
61. Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314-25.
62. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):2029-36.
63. Kimura K, Markowski M, Bowen C et al. Androgen blocks apoptosis of hormone-dependent prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2001;61:5611-18.
64. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.
65. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163-77.
66. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352-60.
67. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Apr;24(4):323-34.
68. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1616-22.
69. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol*. 2021;39(20):2294-303.
70. Fizazi K, Foulon S, Carles J et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in the novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open label, randomized, phase 3 study with 2x2 factorial design. *Lancet*. 2022;6736(22):000367-1.
71. Smith MR, Hussain M, Saad F et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-42.
72. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgendeprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):149-58.
73. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.
74. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2019;76(1):115-24.
75. Phillips R, Shi WY, Deek M et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650-9.
76. Scher HI, Morris MJ, Standler WM et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinician trials working group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-18.
77. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H et al. Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1963-96.
78. Sternberg CN, Fizazi K, Saad Fred et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2197-206.
79. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol*. 2021;79(1):150-8.
80. Fizazi K, Shore N, Tammella TL et al. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11):1040-9.
81. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.
82. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistance advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):117-24.
83. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
84. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20mg/m²) and the currently approved dose (25mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer – PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3198-206.

- 
85. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
 86. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
 87. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
 88. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
 89. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
 90. De Bono J, Mateo J, Fizazi K et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(22):2091-102.
 91. De Bono J, Mehra N, Scagliotti GV et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1250-64.
 92. Abida W, Patnaik A, Campbell D et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763-72.
 93. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(8):719-32.
 94. Smith MR, Scher HI, Sandhu S. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):362-73.
 95. Clarke NW, Armstrong AJ, Thierry Vuillemin A et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med Evid.* 2022;1(9):1-16.
 96. Efsthathiou E, Smith MR, Sandhu S, et al. Niraparib with abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis (IA2) of MAGNITUDE. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl 6):170.
 97. Agarwal N, Azad A, Shore ND et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design. *Future Oncol.* 2022;18(4):425-36.
 98. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistance prostate cancer (TheraP): a randomized, open label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10276):797-804.
 99. Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103.
 100. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506-18.
 101. Sartor O, Gauna DEC, Hermann K et al. Phase III trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Ann Oncol.* 2023;34(suppl.2):S1254-S1335.
 102. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(13):3621-30.
 103. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 2;94(19):1458-68.
 104. Himmelstein AL, Qin R, Novotny PJ et al. CALGB 70604 (Alliance): a randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(15 suppl):9501.
 105. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.

Capítulo 2

Câncer de bexiga

1 - INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é uma neoplasia com apresentação mais frequente em homens (75%) e tipicamente uma doença de idosos, acometendo pessoas com mais de 65 anos na sua maioria e com uma mediana de idade de apresentação em torno dos 70 anos¹. No Brasil, ocupa o 12º lugar em incidência em homens, mas dados americanos mostram o câncer de bexiga como a quarta neoplasia mais incidente^{2,3}.

Cerca de 90% dos casos de câncer de bexiga são compostos pelos carcinomas uroteliais⁴. Entretanto, até 25% dos casos podem apresentar variantes dessa histologia, enquanto os demais são compostos na sua minoria por carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas e outras histologias raras⁵. Em regiões endêmicas para infecção por *Schistosoma hematobium*, histologias não uroteliais podem ter uma incidência maior⁶.

Muitos fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento do câncer de bexiga, mas o tabagismo é de longe o mais fortemente associado⁷. A exposição ocupacional a agentes carcinogênicos, como aminas aromáticas, é a segunda causa evitável do câncer de bexiga e corresponde a 5% a 10% dos casos⁸. Profissionais como pintores, mineradores, cabelereiros e trabalhadores da indústria têxtil, do couro e da borracha estão sob maior risco de exposição a essas substâncias⁹. Como já mencionado, infecção por *Schistosoma hematobium* é um outro fator de risco, mas ganha importância apenas em países do Oriente Médio e da África, nos quais a presença desse patógeno é mais frequente.

O sintoma mais frequente à apresentação é a hematúria, normalmente intermitente e indolor e, quando macroscópica, a probabilidade do diagnóstico é maior¹⁰. Dessa forma, todo paciente com 35 anos ou mais que se apresente com hematúria macroscópica de causa desconhecida deve ser avaliado para a possibilidade de câncer de bexiga¹¹. Sintomas irritativos urinários estão presentes em cerca de um terço dos pacientes e são mais comuns nos pacientes com carcinoma *in situ* (CIS). Já os sintomas obstrutivos são menos comuns e dependem da localização do tumor na bexiga.

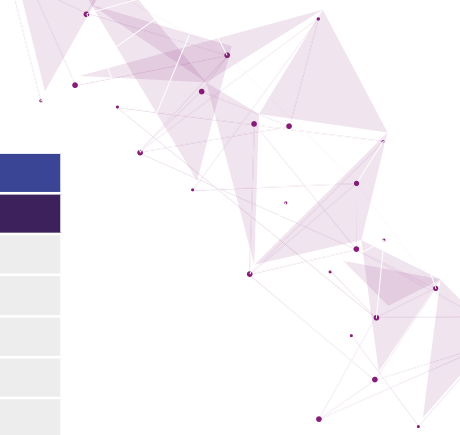
A avaliação inicial de um paciente com suspeita de câncer de bexiga deve incluir a cistoscopia, a citologia oncótica da urina e a avaliação do trato urinário alto, visto que os tumores uroteliais podem ser multifocais e, portanto, a avaliação do trato urinário alto deve ser feita rotineiramente. Na maioria dos casos, utiliza-se uma tomografia computadorizada (TC) de abdômen e pelve para essa finalidade, mas a urografia e a ressonância nuclear magnética também podem ser utilizadas em casos selecionados. A citologia oncótica pode ser utilizada na abordagem inicial antes da cistoscopia, já que tem alta especificidade (98%), sendo raros os resultados falso-positivos¹². Para a conclusão do estadiamento sistêmico, normalmente utiliza-se uma TC de tórax. A cintilografia óssea e a ressonância magnética cerebral devem ser realizadas apenas nos pacientes sintomáticos.

A cistoscopia é o padrão-ouro para o diagnóstico inicial e fundamental para o estadiamento local do câncer de bexiga. Uma vez identificada uma lesão suspeita, a ressecção transuretral (RTU) da lesão, além de ser o tratamento inicial, define a presença ou não da infiltração do músculo detrusor da bexiga, informação muito importante para o prognóstico e tomada de decisão terapêutica. Dessa forma, a doença restrita à bexiga é dividida em doença músculo invasiva e não músculo invasiva.

2 - ESTADIAMENTO¹³

1) Tumor primário	
T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilar não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : <i>flat tumor</i>
T1	Invasão do tecido conjuntivo subepitelial
T2	Invasão da camada muscular própria
T2a	Invasão da camada muscular própria superficial (metade interna)
T2b	Invasão da camada muscular própria profunda (metade externa)
T3	Invasão do tecido perivesical
T2a	Invasão microscópica do tecido perivesical
T3b	Invasão macroscópica do tecido perivesical
T4	Invasão de qualquer um dos órgãos: próstata, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal
T4a	Invasão da próstata, das vesículas seminais, da vagina ou do útero
T4b	Invasão da parede pélvica ou abdominal

2) Linfonodos	
N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástase linfonodos (LFN) regionais
N1	Metástase em um LFN na pelve verdadeira (perivesical, obturatória, ilíaca interna ou externa ou pré-sacral)
N2	Metástases em múltiplos LFN na pelve verdadeira
N3	Metástases em LFN da cadeia ilíaca comum



3) Metástases	
M	Definição
Mx	Não avaliável
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástase à distância em LFN (além da cadeia ilíaca comum)
M1b	Metástases à distância não LFN

4) Agrupamento TNM			
Estádio	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a/T2b	N0	M0
III	T1-T4a	N0-N3	M0
IIIA	T3a/T3b/T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
IIIB	T1-T4a	N2/N3	M0
IV			
IVA	T4b	Qualquer	M0
	Qualquer	Qualquer	M1a
IVB	Qualquer	Qualquer	M1b

3 - CÂNCER DE BEXIGA NÃO MÚSCULO INVASIVO

Cerca de 70% dos tumores de bexiga recém-diagnosticados são classificados como tumores não músculo invasivos. São assim distribuídos: tumores papilares (70%), tumores T1 (20%) e carcinoma *in situ* (10%)¹⁴.

Os estratos de risco de recidiva da doença são definidos de acordo com fatores como nível de infiltração urotelial, grau histológico, presença de carcinoma *in situ* (CIS), multicentricidade, tamanho tumoral e, mais recentemente, idade superior a 70 anos¹⁵. Marcadores moleculares também podem ser úteis na definição prognóstica da doença não músculo invasiva, mas até o momento não possuem aplicação prática validada¹⁶.

3.1 - Classificação de risco para tumores superficiais¹⁵

Grupo de risco	Características
Baixo risco	- Primário solitário < 3cm, Ta ou T1 de baixo grau, ≤ 70 anos OU; - Ta de baixo grau com ao menos 1 fator de risco adicional.
Risco intermediário	Tumores não classificáveis nos demais grupos
Alto risco	- Todos tumores CIS, exceto os incluídos como muito alto risco OU; - Todos os T1 de alto grau, exceto os incluídos como muito alto risco OU; - Ta de baixo grau com três fatores de risco adicionais OU; - Ta de alto grau ou T1 de baixo grau com ao menos dois fatores de risco adicionais.
Muito alto risco	- Ta de alto grau com CIS e todos os três fatores de risco OU; - T1 de alto grau com CIS e ao menos um fator de risco OU; - T1 de alto grau sem CIS e todos os três fatores de risco.

Observação: fatores de risco adicionais: idade > 70 anos, múltiplos tumores e > 3cm. Pacientes com CIS em uretra prostática, subtipos de carcinoma urotelial ou invasão linfocascular devem ser considerados como muito alto risco.

3.2 - Manejo de acordo com grupo de risco¹⁷

1 – Baixo risco

Instilação intravesical única de quimioterápico após ressecção transuretral (RTU).

2 – Risco intermediário

Instilação intravesical única de quimioterápico após RTU + instilações de BCG, com indução e manutenção por um ano.

3 – Alto risco

Instilação intravesical BCG após RTU + instilações de BCG, com indução e manutenção por três anos.

4 – Muito alto risco

Considerar cistectomia imediata em casos selecionados:

- Acometimento difuso da bexiga, sem possibilidade de remover todas as lesões visíveis com a RTU;
- Carcinoma *in situ* envolvendo a próstata;
- Carcinoma de células escamosas ou adenocarcinoma;
- Tumores T1 com invasão linfocascular ou variantes histológicas, como a micropapilar e a sarcomatoide;
- Tumores T1 multifocais ou doença persistente identificada por re-RTU.

A terapia de indução com o BCG consiste em seis aplicações semanais iniciadas duas a seis semanas após a RTU. A terapia de manutenção corresponde a três aplicações semanais nos meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 para os pacientes de alto risco. Nos de risco intermediário, a manutenção deve ser dada por somente um ano. Várias metanálises confirmaram os resultados positivos com o tratamento de manutenção por pelo menos um ano^{18,19}. Com relação à eficácia, o tratamento com BCG intravesical reduz a progressão para fases mais avançadas da doença, diminui a necessidade de cistectomia subsequente e aumenta a sobrevida.

Quanto à instilação de quimioterapia realizada imediatamente após a RTU, podemos citar uma metanálise que demonstrou redução de 17% da incidência de recorrência tumoral²⁰. Um estudo randomizado mostrou também que a instilação de mitomicina nas primeiras 24 horas após a RTU é superior ao tratamento realizado duas semanas depois²¹.

Após RTU, o acompanhamento dos pacientes varia de acordo com o risco de recorrência do tumor²². Importante lembrar que, além da cistoscopia, é necessário avaliar o trato urinário alto durante o seguimento dos pacientes.

As recidivas após tratamento inicial do tumor não músculo invasivo podem ser assim divididas:

- Pacientes que não receberam tratamento intravesical adjuvante na maior parte das vezes: trata-se da recorrência de doença de baixo grau. Essa recidiva pode ser classificada como de risco intermediário (mais comum) ou alto risco;
- Pacientes que receberam previamente tratamento com BCG;
- Falha ao BCG: pacientes de risco intermediário ou alto risco que previamente receberam tratamento de indução, porém não receberam tratamento de manutenção;
- BCG não responsivo: pacientes com tumores persistentes ou recorrentes de alto grau (Ta ou Tis) depois de terem completado a indução e pelo menos um curso de manutenção. Pacientes com tumores persistentes ou recorrentes de T1 após terem completado a indução (sem manutenção). Pacientes que inicialmente estavam em remissão, porém recorreram com tumor de alto grau dentro de seis meses (tumor Ta/T1) ou dentro de 12 meses (Tis) após última dose do BCG²³.
- Recidiva tardia: pacientes que inicialmente estavam em remissão, porém sofreram recorrência de tumor de alto grau após seis meses (tumor Ta/T1) ou após 12 meses (Tis) da última dose do BCG. Uma recidiva como tumor Ta de baixo grau não é classificada como doença não responsiva ao BCG. Essas definições se correlacionam com a resposta aos tratamentos subsequentes²⁴.

3.3 - Manejo da recorrência de câncer de bexiga não músculo invasivo de acordo com estado da doença*

Estado da doença no momento da recorrência	Manejo primário	Terapia de segunda linha	Terapia de terceira linha
Risco intermediário (LG Ta)	Apenas ressecção transuretral (RTU)	Observação, fulguração em consultório ou ressecção transuretral de tumor da bexiga (RTUTB)	A mesma ou terapia intravesical
		Quimioterapia intravesical	BCG intravesical
		BCG intravesical	Quimioterapia intravesical
	Quimioterapia intravesical primária	BCG intravesical	Estudo clínico ou outra terapia intravesical: considerar apenas cistectomia se não for possível controle da doença
	BCG intravesical primária, última dose ≤ 6 meses	Quimioterapia intravesical	
	BCG intravesical primária, última dose > 6 meses	Quimioterapia intravesical ou BCG	Estudo clínico, quimioterapia intravesical
Alto risco (HG Ta, CIS)	Apenas RTU	BCG intravesical	Mesmo que a segunda linha após BCG
	Quimioterapia intravesical primária	BCG intravesical	Cistectomia se houver recorrência dentro de seis meses da última dose de BCG. Do contrário, retratar com BCG. Evitar mais de dois ciclos de terapia intravesical, se não houver intervalo de resposta
	BCG intravesical primária, última dose > 6 meses	BCG intravesical	
	BCG intravesical primária, última dose ≤ 6 meses	Cistectomia mais definitiva com mais baixo risco de progressão, mas com risco de tratamento excessivo. Para pacientes com BCG não responsivo a CIS não candidatos ou que declinam de cistectomia radical, opções incluem pembrolizumabe sistêmico, quimioterapia intravesical ou BCG + IFN	Cistectomia



Estado da doença no momento da recorrência	Manejo primário	Terapia de segunda linha	Terapia de terceira linha
Risco muito alto (HG T1)	Apenas RTU	BCG intravesical	Cistectomia
	Quimioterapia intravesical primária	Cistectomia imediata ou BCG	
	BCG intravesical primária, última dose > 6 meses	Cistectomia imediata ou BCG	
	BCG intravesical primária, última dose ≤ 6 meses	Cistectomia	

LG = nível baixo; BCG = bacilo Calmette-Guerin; HG = nível alto; CIS = carcinoma *in situ*; IFN = interferon.

* Quimioterapia intravesical deve incluir terapias assistidas por dispositivos, como a hipertermia e a administração eletromotiva de droga. Outra terapia intravesical inclui o BCG mais o interferon alfa-2b ou agentes quimioterapêuticos alternativos.

O pembrolizumabe foi aprovado pelo FDA para tratamento de pacientes não candidatos à cistectomia, não responsivos à BCG, com carcinoma urotelial de alto risco *in situ* com ou sem tumores papilíferos, baseado em um estudo de fase II²⁵.

4 - DOENÇA MÚSCULO INVASIVA

A cistectomia radical é o tratamento preferencial do câncer de bexiga músculo invasivo. Cerca de metade dos pacientes operados desenvolve metástase dentro de dois anos²⁶. Essa alta taxa de recidiva justificou os estudos de neoadjuvância e adjuvância.

A quimioterapia neoadjuvante baseada em platina é o tratamento padrão do câncer de bexiga. Não existe um regime de tratamento considerado primeira escolha. Em uma metanálise de 2003, com 11 estudos, a quimioterapia neoadjuvante demonstrou ganho significativo de sobrevida global e de sobrevida livre de doença²⁷. Estudo fase III que investigou a efetividade de cisplatina, metotrexato e vimblastina (CMV) em 976 pacientes mostrou, em seguimento de oito anos, redução de mortalidade de 16% (HR: 0,84; IC de 95%; 0,72-0,99; p=0,037), com aumento da sobrevida em dez anos de 30% para 36%²⁸. Estudo fase III com 317 pacientes, que investigou regime de metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina (MVAC) neoadjuvante à cirurgia *versus* cirurgia isolada, mostrou ganho de sobrevida em cinco anos de 43% para 57% (p=0,06). O ganho de sobrevida médio foi de 46 meses com cirurgia isolada para 77 meses com quimioterapia seguida de cirurgia²⁹. Não existem dados de estudos randomizados comparando cisplatina com carboplatina na neoadjuvância.

O regime de MVAC dose densa (HD-MVAC) foi comparado com o esquema de cisplatina e gencitabina na neoadjuvância em um estudo de fase III. Não houve diferença na taxa de resposta patológica completa entre os dois esquemas de tratamento, todavia aqueles tratados com MVAC dose densa tiveram melhor controle local³⁰. Estudos fase II com HD-MVAC mostraram eficácia em termos de taxa de resposta completa com QT neoadjuvante. A diretriz do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda o uso de HD-MVAC, baseando-se em estudo de fase III, que comparou MVAC clássico com HD-MVAC em doença avançada e mostrou melhor eficácia e menos efeitos colaterais com HD-MVAC³¹.

Muitas vezes, utilizamos cisplatina e gencitabina como uma opção de tratamento neoadjuvante, com base nos dados de equivalência com o regime MVAC no cenário metastático. Recentemente, o estudo VESPER, de fase III, comparou HD-MVAC com cisplatina e gencitabina no cenário peroperatório em pacientes com doença músculo invasiva candidatos à cistectomia. Houve maiores taxa de resposta, sobrevida livre de progressão em três anos e sobrevida global para os pacientes que receberam HD-MVAC neoadjuvante, dessa forma o estabelecendo como esquema preferencial^{30,32}. Alguns pacientes não recebem tratamento neoadjuvante e, após a cistectomia, verificam-se fatores de risco. Nessa situação, temos que decidir pela realização ou não de tratamento adjuvante. Os estudos de adjuvância são mais confusos do que os de neoadjuvância. A ASCO publicou um guia de conduta para câncer invasivo de bexiga, recomendando quimioterapia adjuvante baseada em cisplatina para doentes com doença invasiva de alto risco (T3-T4 ou N+) que não receberam quimioterapia neoadjuvante³³. Uma metanálise de nove estudos, incluindo cerca de 940 pacientes, mostrou que a quimioterapia adjuvante após a cistectomia estava associada a benefícios de sobrevida global e sobrevida livre de doença. Porém, essa metanálise não foi considerada conclusiva devido à qualidade dos estudos nela incluídos³⁴.

Mais recentemente, o estudo CheckMate-274 avaliou a eficácia de nivolumabe 240mg a cada duas semanas por um ano *versus* placebo adjuvante em pacientes com carcinoma urotelial músculo invasivo com características de alto risco para recorrência (pT3, pT4a, pN+ ou ypT2-T4a, ypN+) submetidos a cistectomia radical com ou sem quimioterapia neoadjuvante baseada em cisplatina. O uso do nivolumabe aumentou a sobrevida livre de recorrência na população geral e na população PD-L1 positivo (TC ou CPS $\geq$ 1%). O resultado de sobrevida global ainda é imaturo. Um segundo estudo, IMvigor 010, comparou o atezolizumabe adjuvante com placebo em uma população semelhante ao do Checkmate-274, entretanto não houve uma diferença significativa na sobrevida livre de recorrência.

A terapia multimodal, com finalidade de preservar a bexiga, é uma opção em casos selecionados de pacientes que recusam ou que não têm condições clínicas de serem submetidos à cistectomia radical. Normalmente, o protocolo

inclui uma RTU máxima seguida de radioterapia e quimioterapia concomitantes. A avaliação da resposta tumoral é fundamental. Numerosos estudos observacionais compararam o tratamento trimodal com a cistectomia. Uma metanálise com cerca de 9 mil pacientes não demonstrou diferença significativa em relação à sobrevida global e à sobrevida livre de doença³⁵.

Os candidatos ideais para serem submetidos à terapia trimodal são aqueles com histologia urotelial, submetidos à RTU completa, estágio clínico T2 ou T3, ausência de hidronefrose associada ao tumor, ausência de carcinoma *in situ* extenso e tumores unifocais menores que 6cm.

A taxa de resposta completa após quimioterapia e radioterapia é de cerca de 70% e a taxa de sobrevida por causa específica em dez anos, de 65%. A sobrevida em dez anos foi de 35% em uma série da RTOG³⁶. O regime de quimioterapia mais comumente estudado nessa situação foi aquele baseado em cisplatina. Para aqueles com disfunção renal, a combinação de mitomicina e 5-fluorouracil é uma opção³⁷. A cistectomia de salvamento é indicada para aqueles que não obtiveram resposta completa com o tratamento trimodal e também para aqueles que apresentaram recorrência como doença músculo invasiva. As recorrências não músculo invasivas após o tratamento trimodal podem ser manejadas com BCG intravesical com tolerância e eficácia aceitáveis³⁸.

5 - DOENÇA METASTÁTICA

Cerca de 25% dos pacientes com câncer de bexiga se apresentam ou progridem para doença metastática. Na era do tratamento exclusivamente quimioterápico, a sobrevida mediana dos pacientes era de 15 meses e a sobrevida em cinco anos, de 15%³⁹.

A presença de metástase óssea e/ou visceral e baixo performance status são os fatores prognósticos mais importantes⁴⁰.

Quanto ao tratamento, o primeiro passo é definir se o paciente é ou não elegível à quimioterapia com platina. A presença de qualquer dos seguintes critérios torna o paciente inelegível à cisplatina⁴¹:

1. ClCr < 60ml/min;
2. Insuficiência cardíaca classe funcional ≥ III (NYHA);
3. ECOG ≥ 2 ou KPS ≤ 60%-70%;
4. Neuropatia periférica ≥ grau 2 (CTC-AE v4);
5. Perda auditiva ≥ grau 2 (CTC-AE v4).

Em 2023, foi marcante a mudança de paradigma no tratamento da primeira linha dos pacientes com carcinomas uroteliais metastáticos, que, até então, eram tratados com quimioterapia exclusiva.

Para os pacientes elegíveis à cisplatina, o tratamento de primeira linha deve ser um dos esquemas: cisplatina + gencitabina por quatro a seis ciclos seguidos

de avelumabe de manutenção para aqueles que não progredirem à QT (estudo fase III Javelin Bladder 100: ganho de SG independentemente do status de PD-L1 a favor do braço da imunoterapia com SG mediana de 21,4 meses *versus* 14,3 meses – HR: 0,56; $p=0,001$); ou quimioterapia baseada em cisplatina.

O estudo de fase III EV-302 comparou enfortumabe vedotina com pembrolizumabe *versus* QT com GC ou carbo-gencitabina para pacientes elegíveis ou ineligíveis à cisplatina. Houve ganho em SLP no grupo EV + pembrolizumabe (mediana de 12,5 meses *versus* 6,3 meses; HR: 0,45; $p<0,001$) e aumento de SG (mediana de 31,5 meses *versus* 16,1 meses; HR: 0,47; $p<0,001$)⁴². Outro estudo de fase III, o Checkmate 901, comparou GC *versus* GC + nivolumabe apenas para pacientes elegíveis à cisplatina. Os resultados mostraram ganho de SLP (mediana de 7,9 meses *versus* 7,6 meses; HR 0,72; $p=0,001$) e ganho de SG (mediana de 21,7 meses *versus* 18,9 meses; HR: 0,78; $p=0,02$), independentemente da dosagem de PD-L1⁴³.

Outra opção para primeira linha é baseada no estudo também de fase III Javelin Bladder 100, que comparou GC ou carbo-gencitabina por quatro a seis ciclos *versus* o mesmo esquema de QT seguido de avelumabe de manutenção para os pacientes que não progrediram à QT. Houve benefício em SG a favor do braço da imunoterapia, com ganho de SG (mediana de 21,4 meses *versus* 14,3 meses; HR: 0,56; $p=0,001$) também independentemente dos níveis de PD-L1⁴⁴.

A indicação de imunoterapia isolada na primeira linha se baseia em dados de estudos de fase II (Keynote-052 e IMVigor210). No estudo Keynote-052, por exemplo, 370 pacientes ineligíveis à cisplatina foram tratados com pembrolizumabe. O desfecho primário do estudo foi taxa de resposta objetiva: 29%⁴⁵. Atualmente, o uso da imunoterapia isolada deve ser reservado para os pacientes com tumores com PD-L1 positivo ou aqueles que não são candidatos ao tratamento com quimioterapia ou enfortumabe vedotina. Quatro imunoterápicos foram aprovados pelo FDA para tratamento de segunda linha do câncer de bexiga metastático após progressão à quimioterapia isolada de primeira linha: pembrolizumabe, atezolizumabe, nivolumabe e avelumabe. O pembrolizumabe é a droga mais bem estudada nessa população de pacientes. No estudo de fase III Keynote-045, 542 pacientes foram randomizados para receber pembrolizumabe *versus* um quimioterápico a critério do investigador (paclitaxel, docetaxel ou vinflumina). Houve melhora na taxa de resposta e maior sobrevida global nos pacientes tratados com o pembrolizumabe⁴⁶.

Para linhas subsequentes de tratamento, é importante conhecer o status do FGFR. Nos pacientes que não possuem alterações no FGFR-2 ou no FGFR-3 e que foram previamente tratados com quimioterapia e imunoterapia, uma opção é o enfortumabe vedotin. Essa droga já foi avaliada em um estudo de fase III nessa população de pacientes. Quando comparado à quimioterapia, o enfortumabe vedotin melhorou a sobrevida global, a sobrevida livre de progressão e a taxa

de resposta⁴⁷. Nos pacientes que possuem alterações no FGFR, além do enfortumabe vedotin, temos a opção de usar o erdafitinibe, um inibidor de FGFR. O erdafitinibe foi avaliado em um estudo de fase II com 99 pacientes que progrediram após tratamento de primeira linha com quimioterapia baseada em platina. A taxa de resposta foi de 40%⁴⁸.

Outra droga que pode ser utilizada em pacientes previamente tratados com quimioterapia e imunoterapia é a vinflunina, droga aprovada na Europa, mas não no Estados Unidos. Ela foi comparada com o melhor suporte clínico em um estudo de fase III⁴⁹.

A seguir, os principais regimes de quimioterapia neoadjuvante.

MVAC

- Metotrexato 30mg/m² EV D1, D15 e D22
- Vimblastina 3mg/m² EV D2, D15 e D22
- Doxorubicina 30mg/m² EV D2
- Cisplatina 70mg/m² EV D2 a cada quatro semanas

GC

- Cisplatina 70mg/m² EV D1
- Gencitabina 1.000mg/m² EV D1, D8 e D15 a cada quatro semanas
- Como alternativa, pode-se usar: cisplatina 35mg/m² D1 e D8 e gencitabina 1.000mg/m² D1 e D8

HD-MVAC

- Metotrexato 30mg/m² EV D1
- Vimblastina 3mg/m² EV D2
- Doxorubicina 30mg/m² EV D2
- Cisplatina 70mg/m² EV D2
- Filgrastima 300mcg SC D3 ao D7 a cada duas semanas

CMV

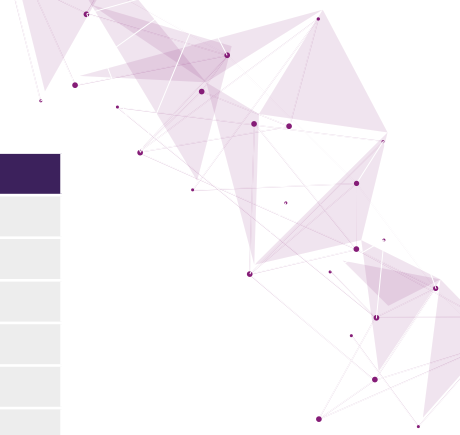
- Metotrexato 30mg/m² EV D1 e D8
- Vimblastina 4mg/m² EV D1 e D8
- Cisplatina 100mg/m² EV D2
- Ácido folínico 15mg VO a cada 6 horas em D2 ao D9 a cada três semanas

6 - TUMORES DO TRATO URINÁRIO ALTO

Cerca de 90% dos tumores da pelve renal e ureter são também uroteliais e cerca de 17% desses pacientes possuem um carcinoma urotelial de bexiga concomitante à apresentação. Destes, 8% são carcinoma de células escamosas e têm um pior prognóstico.

No geral, 50% a 60% dos tumores de pelve renal são invasivos (na lâmina própria ou no músculo). Em tumores ureterais, a invasão também é mais comum do que em tumores de bexiga. Os tumores de trato alto também estão associados a um pior prognóstico, com dois terços dos pacientes já apresentando doença invasiva no momento do diagnóstico. O tratamento padrão-ouro para tumores localizados de trato alto é a nefroureterectomia radical com *cuff* de bexiga e linfadenectomia. São considerados fatores de mau prognóstico no pré-operatório: multifocalidade do tumor, tamanho, grau de diferenciação, estágio, presença de hidronefrose e presença de variante histológica⁵⁰.

Estadiamento TNM de tumores da pelve renal e do ureter, AJCC UICC 8ª edição ⁵¹	
Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade o tecido conectivo subepitelial
T2	Tumor invade a musculatura
T3	Apenas para pelve renal: tumor vai além da musculatura, entrando na gordura peripélvica ou no parênquima renal Apenas para ureter: tumor vai além da musculatura, entrando na gordura periuretérica
T4	Tumor invade órgãos adjacentes, ou através do rim chega à gordura perinéfrica
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Não há metástase em linfonodos regionais
N1	Metástases ≤ 2cm em grandes dimensões, em um único linfonodo
N2	Metástases > 2cm, em um único linfonodo; ou múltiplos linfonodos
Metástase à distância (M)	
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância



Grupos de estádios prognósticos			
Ta	N0	M0	0a
Tis	N0	M0	0is
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T4	NX, N0	M0	IV
Qualquer T	N1	M0	IV
Qualquer T	N2	M0	IV
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

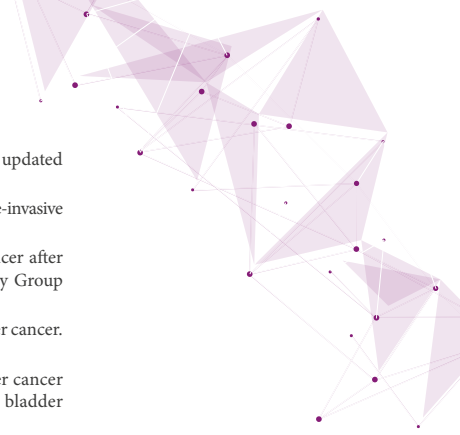
A respeito do tratamento, não há uma evidência clara para o uso de tratamento neoadjuvante nessa população, mas vale a pena ressaltar que aqui a indicação de tratamento adjuvante para pacientes de maior risco (T2 e acima e aqueles com linfonodos positivos) é sustentada por um robusto estudo de fase III. O estudo POUT avaliou 261 pacientes e comparou quimioterapia com quatro ciclos de platina (cisplatina ou carboplatina) e gencitabina *versus* observação. Aqueles que não eram elegíveis para cisplatina receberam carboplatina. Houve ganho de sobrevida livre de doença, o desfecho primário do estudo⁵².

É recomendado também o uso de quimioterapia intravesical pós-operatória com mitomicina para redução da recorrência na bexiga⁵³.

REFERÊNCIAS

1. Burger M, Catto JW, Dalbagni G et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234-41.
2. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2022.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours: WHO classification of tumours, volume 8. 5ª ed. WHO; 2022.
5. Black AJ, Black PC. Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Transl Cancer Res*. 2020;9(10):6565-75.
6. Amin HAA, Kobaisi MH, Samir RM. Schistosomiasis and bladder cancer in Egypt: truths and myths. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(23):4023-9.
7. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW et al. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol*. 2016;70(3):458-66.
8. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D et al. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1282-90.
9. Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003;14:907-14.
10. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*. 2000;163(2):524-7.

11. Davis R, Jones JS, Barocas DA et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol*. 2012;188(6 Suppl.):2473-81.
12. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology*. 2003;61(1):109-18.
13. Amin MB, Edge S, Greene F et al. (editores). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8ª ed. Nova Iorque: Springer International Publishing; 2017.
14. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005; 66(6 Suppl 1):4-34.
15. European Association of Urology (EAU). EAU guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer [Internet]. Uroweb; 2023. Acesso em: 1º jun 2023. Disponível em: <<https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer/chapter/predicting-disease-recurrence-and-progression>>.
16. van Kessel KEM, van der Keur KA, Dyrskjot L et al. Molecular markers increase precision of the European Association of Urology non-muscle-invasive bladder cancer progression risk groups. *Clin Cancer Res*. 2018;24(7):1586-93.
17. Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*. 2013;63(3):462-72.
18. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005;174(1):86-91.
19. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004;63(4):682-6.
20. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol*. 2007;178(6):2314-30.
21. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T et al. Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective multicentre randomised study in 2243 patients. *Eur Urol*. 2018;73(2):226-32.
22. Kassouf W, Traboulsi SL, Schmitz-Dräger B et al. Follow-up in non-muscle-invasive bladder cancer: International Bladder Cancer Network recommendations. *Urol Oncol*. 2016;34(10):460-8.
23. Jarow JP, Lerner SP, Kluetz PG et al. Clinical trial design for the development of new therapies for nonmuscle-invasive bladder cancer: report of a Food and Drug Administration and American Urological Association public workshop. *Urology*. 2014;83(2):262-4.
24. Steinberg RL, Thomas LJ, Mott SL et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) treatment failures with non-muscle invasive bladder cancer: a data-driven definition for BCG unresponsive disease. *Bladder Cancer*. 2016;2(2):215-24.
25. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS et al. Pembrolizumab (pembro) for the treatment of patients with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) unresponsive, high-risk (HR) non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): over two years follow-up of KEYNOTE-057. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl 15):5041.
26. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;55(4):815-25.
27. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9373):1927-34.
28. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2171-7.
29. 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;349(9):859-66.
30. Pfister C, Gravis G, Fléchon A et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. *Eur Urol*. 2021;79(2):214-21.
31. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1889-94.
32. Culine S, Harter V, Gravis G et al. Chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: impact of cisplatin delivery on renal function and local control rate in the randomized phase III VESPER (GETUG-AFU V05) trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(6):554-62.
33. Chang SS, Bochner BH, Chou R et al. Treatment of nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: American Urological Association/American Society of Clinical Oncology/American Society for Radiation Oncology/Society of Urology Oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract*. 2017;13(9):621-5.

- 
34. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014;66(1):42-54.
 35. Vashistha V, Wang H, Mazzone A et al. Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):1002-20.
 36. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3801-9.
 37. James ND, Hussain SA, Hall E et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1477-88.
 38. Sanchez A, Wszolek MF, Clayman RH et al. Incidence and management of non-muscle invasive bladder cancer recurrences after complete response to combined-modality organ-preserving therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2015;193:e298.
 39. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT 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(21):4602-8.
 40. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ 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;10(7):1066-73.
 41. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211-4.
 42. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med.* 2024;7:390(10):875-88.
 43. Van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(19):1778-89.
 44. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-30.
 45. Vuky J, Balar AV, Castellano D et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2658-66.
 46. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(6):970-6.
 47. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125-35.
 48. Loriot Y, Necchi A, Park SH et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381:338-48.
 49. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454-61.
 50. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol.* 2018;73(1):111-22.
 51. McKiernan JM, Hansel DE, Bochner BH et al. Renal pelvis and ureter. In: Amin MB (editor). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Nova Iorque: Springer; 2017. p. 749.
 52. Birtle A, Johnson M, Chester J et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1268-77.
 53. O'Brien T, Ray E, Singh R et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol.* 2011;60(4):703-10.

Capítulo 3

Câncer de rim

1 – INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR), que se origina no córtex renal, é responsável por 80% a 85% de todas as neoplasias renais primárias¹. O carcinoma de células transiticionais da pelve renal é, em seguida, o mais comum (aproximadamente 8%)². Outros tumores epiteliais parenquimatosos, como o oncocitoma, o tumor do ducto coletor e o sarcoma renal, ocorrem com pouca frequência. O nefroblastoma ou tumor de Wilms é comum em crianças (5% a 6% de todos os tumores renais primários), enquanto o carcinoma medular renal é uma forma rara de CCR observada na doença falciforme³⁻⁵.

2 – EPIDEMIOLOGIA

O CCR representa cerca de 4% de todos os cânceres, com a maior incidência ocorrendo nos países ocidentais^{1,2}. A incidência de CCR varia amplamente de região para região⁶, com as taxas mais altas observadas na Tchêquia e na América do Norte⁷. Nos Estados Unidos, há aproximadamente 76 mil novos casos e quase 14 mil mortes por CCR a cada ano⁸.

Em todo o mundo, em 2021, havia uma estimativa de 403 mil novos casos de CCR e de 175 mil mortes devido ao câncer renal^{1,9}. No Brasil, a incidência estimada é de sete a dez casos para cada 100 mil habitantes¹⁰. Há uma predominância de 1,5 homens para uma mulher, com maior incidência na população idosa. Observa-se uma média de idade ao diagnóstico de 64 anos¹¹⁻¹⁴.

3 – HISTÓRIA NATURAL

Os fatores de risco estabelecidos incluem fatores de estilo de vida, como tabagismo, obesidade e hipertensão. A profilaxia mais eficaz é evitar o tabagismo e reduzir a obesidade¹¹⁻¹⁴. Vários tipos hereditários de CCR também existem, sendo a doença de von Hippel-Lindau (VHL) a mais comum. A VHL é causada por uma mutação autossômica dominante no gene VHL¹⁵⁻¹⁸.

A análise do banco de dados SEER indica que a incidência de CCR tem aumentado em média 0,6% a cada ano e as taxas de mortalidade estão caindo em média 0,7% a cada ano, de 2006 a 2015². No período de cinco anos, a sobrevida para CCR localizado aumentou de 88,4% (durante o período de 1992 a 1995) para 92,6% (durante 2007 a 2013) e para doença avançada de 7,3% (durante 1992 a 1995) para 11,7% (durante 2007 a 2013)¹⁹.

O fator prognóstico mais importante relacionado com a sobrevida em cinco anos são o estágio do tumor, o grau, a extensão local do tumor, a presença de metástases linfonodais regionais e a evidência de doença metastática na

apresentação²⁰⁻²³. Os principais locais de metástase do CCR são: pulmão, ossos, fígado, linfonodos, glândula adrenal e cérebro¹⁶.

4 – PATOLOGIA

Os CCRs compreendem um amplo espectro de entidades histopatológicas descritas na classificação de 2022 da Organização Mundial da Saúde (OMS). A maior mudança dessa última atualização em relação à de 2016 foi agrupar os tumores renais em seis grandes categorias: células claras (CCRcc), papilares (CCRp), cromófbos e oncocíticos (CCRch), ductos coletores, outros tumores renais e carcinomas renais definidos molecularmente. Novas entidades incluem também os CCR sólidos e císticos eosinofílicos, CCR com rearranjo de ALK e CCR com mutação em TCEB1¹³.

O diagnóstico histológico inclui, além do tipo de CCR, a avaliação do grau nuclear, as características sarcomatoides, a invasão vascular, a necrose tumoral, a invasão do sistema coletor e a gordura perirrenal (pT ou mesmo categorias pN).

CCR de células claras (CCRcc)

No geral, o CCRcc é bem circunscrito. A perda do cromossomo 3p e a mutação do gene de von Hippel-Lindau (VHL) no cromossomo 3p25 são frequentemente encontradas. A perda da função da proteína de von Hippel-Lindau contribui para o início, a progressão e a metástases do tumor. O *locus* 3p abriga pelo menos quatro genes supressores de tumor CCRcc¹³. Em geral, o CCRcc tem um prognóstico pior em comparação com o CCRp e o CCRch, mas essa diferença desaparece após o ajuste conforme estágio e grau^{24,25}.

CCR papilar (CCRp)

O CCRp é o segundo tipo de CCR mais comumente encontrado e pode ser esporádico ou parte de síndrome hereditária autossômica dominante (mutação germinativa no gene C-met). Não há mais subdivisão entre tipo 1 e 2 e foram incluídas variantes molecularmente distintas e específicas. Tendem a ter prognóstico melhor, embora menos sensíveis aos tratamentos sistêmicos, como TKIs e imunoterapia¹³.

CCR cromófbos (CCRch)

No geral, o CCRch é uma massa bronzeada clara, relativamente homogênea e resistente, bem demarcada e sem cápsula. O CCRch não pode ser classificado pelo sistema de graduação de Fuhrman devido a sua atipia nuclear inata. Um sistema de graduação alternativo foi proposto, mas ainda não foi validado¹³. O prognóstico é relativamente bom, com alta sobrevida livre de recorrência (SLR) em cinco anos e sobrevida câncer específica em dez anos²⁶.

Outros tumores renais

Outros tumores renais constituem os tumores corticais renais remanescentes. Estes incluem uma variedade de carcinomas incomuns, esporádicos e familiares, alguns descritos apenas recentemente, bem como um grupo de carcinomas não classificados.

5 – TUMORES RENAI HEREDITÁRIOS

Entre os CCRs, 5% a 8% são hereditários. Até o momento, existem dez síndromes hereditárias de CCR associadas a mutações específicas da linha germinativa, à histologia do CCR e a comorbidades. As síndromes hereditárias do CCR são frequentemente sugeridas pela história familiar, pela idade de início e pela presença de outras lesões típicas das respectivas síndromes. A idade média para o CCR hereditário é de 37 anos, sendo que 70% dos tumores hereditários de CCRs são encontrados no percentil mais baixo (46 anos de idade) entre todos os tumores de CCR²⁷.

Os tumores renais hereditários são encontrados nas seguintes entidades: síndrome VHL, CCRp hereditário, síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHD), leiomomatose hereditária e CCR (HLRCC), esclerose tuberosa, mutação da succinato desidrogenase germinativa (SDH), síndrome do câncer colorretal não polipose, síndrome de hiperparatireoidismo associada a tumor de mandíbula, síndrome de tumor hamartoma homólogo de fosfatase e tensina (PTEN), translocação do cromossomo 3 constitucional e CCRcc familiar não sindrômico. O carcinoma medular renal pode ser incluído, devido a sua associação com hemoglobinopatias hereditárias^{13,28-30}.

Pacientes com síndromes de câncer renal hereditário podem exigir intervenções cirúrgicas repetidas³¹⁻³². Na maioria dos CCRs hereditários, abordagens poupadoras de néfrons são recomendadas. As exceções são as síndromes HLRCC e SDH, para as quais a intervenção cirúrgica imediata é recomendada devido à natureza agressiva da lesão. Para outras síndromes hereditárias, como a VHL, a vigilância é recomendada até que o maior tumor atinja 3cm de diâmetro, para reduzir o número de intervenções³³. A vigilância ativa para VHL, BHD e HLRCC deve, em pacientes individuais, seguir a cinética de crescimento, tamanho e localização dos tumores, em vez de aplicar um intervalo de acompanhamento padronizado. O rastreamento regular de lesões renais e extrarrenais deve seguir as diretrizes internacionais para essas síndromes³⁴.

O aconselhamento genético é sugerido para pacientes mais jovens, no caso de tumores bilaterais e múltiplos, história familiar pregressa de CCR e morfologia incomum.

6 – AVALIAÇÃO INICIAL, MANIFESTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Os pacientes com CCR geralmente apresentam uma massa suspeita envolvendo o rim, que foi visualizada por meio de um estudo radiográfico, geralmente uma tomografia computadorizada (TC). À medida que o uso de métodos de imagem (por exemplo, TC abdominal e ultrassom – US) se tornou mais difundido, a frequência de detecção incidental de CCR aumentou^{35,36} e menos pacientes apresentam os sintomas típicos da tríade (hematúria, massa de flanco e dor de flanco).

Com menos frequência, os pacientes apresentam sinais ou sintomas resultantes de doença metastática, incluindo dor óssea, adenopatia e sintomas pulmonares atribuíveis ao parênquima pulmonar ou metástases mediastinais. Outras apresentações incluem febre, perda de peso, anemia ou varicocele. O CCR em pacientes mais jovens (≤ 46 anos) pode indicar um distúrbio hereditário³⁷ e esses pacientes devem ser encaminhados a uma clínica de câncer hereditário para avaliação adicional.

Um exame físico completo deve ser realizado, junto com a obtenção de um histórico médico completo do paciente. A avaliação laboratorial inclui um hemograma completo e um painel metabólico abrangente. O painel metabólico pode incluir cálcio corrigido no soro, creatinina sérica, estudos da função hepática e urinálise.

A TC do abdômen com ou sem TC pélvica e radiografia (RX) de tórax são estudos essenciais na avaliação inicial³⁸. Para avaliação metastática, no mínimo, a RX de tórax deve ser realizada, embora a TC de tórax seja mais precisa do que a RX para estadiamento do tórax^{39,40}. A ressonância magnética (RM) de abdômen é usada para avaliar a veia cava inferior se houver suspeita de envolvimento do tumor, ou pode ser usada no lugar da TC para detectar massas renais e para estadiamento quando o material de contraste não pode ser administrado devido a alergia ou a insuficiência renal moderada^{41,42}. Todos os exames de imagem devem ser realizados com contraste, como protocolo renal.

Uma massa renal central pode sugerir a presença de carcinoma urotelial. Em caso afirmativo, a citologia urinária, a uteroscopia e a biópsia percutânea em massa (se houver doença metastática ou se o paciente não puder tolerar a ureterosopia) devem ser consideradas.

A maioria das metástases ósseas e cerebrais são sintomáticas no momento do diagnóstico. Portanto, uma cintilografia óssea não deve ser realizada rotineiramente, a menos que o paciente tenha uma fosfatase alcalina sérica elevada ou se queixe de dor óssea⁴³. A TC ou a RM do cérebro podem ser realizadas se os sinais clínicos, a apresentação e os sintomas sugerirem metástases cerebrais.

Os estudos de imagem abdominal recomendados fornecem alta precisão diagnóstica. Portanto, a biópsia por agulha nem sempre é necessária antes da cirurgia, especialmente em pacientes e achados claros nos estudos de imagem.

Em indivíduos selecionados, a biópsia por agulha pode ser considerada para pequenas lesões para estabelecer o diagnóstico de CCR e orientar estratégias de vigilância ativa, criocirurgia, radiofrequência e estratégias de ablação⁴⁴. Como observado acima, a biópsia também deve ser considerada se uma lesão central ou uma infiltração homogênea de parênquima renal é observado em exames para descartar carcinoma urotelial ou linfoma, respectivamente. O valor do PET no CCR ainda não foi determinado. Atualmente, o PET sozinho não é uma ferramenta normalmente usada para diagnosticar câncer renal ou acompanhar a evidência de recidiva após nefrectomia⁴⁵.

O uso da classificação TNM atual⁴⁶ e a classificação de subtipos histológicos¹³ são importantes na tomada de decisões de tratamento. O rastreamento de indivíduos assintomáticos não é recomendado devido à baixa prevalência de CCR na população em geral. No entanto, os indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de CCR devem ser submetidos a monitoramento periódico com US abdominal, TC ou RM para detectar doença precoce⁴⁷. Os candidatos à triagem incluem pacientes com qualquer uma das seguintes condições:

- Condições hereditárias associadas a um aumento da incidência de CCR ou de outros tumores renais, incluindo síndrome de Von Hippel-Lindau e esclerose tuberosa;
- Doença renal em estágio terminal, especialmente em indivíduos mais jovens sem comorbidades graves que estão em diálise por três a cinco anos ou mais;
- Forte história familiar de CCR;
- Irradiação renal prévia.

7 – SISTEMA TNM DE ESTADIAMENTO

A oitava edição (2017) do sistema de estadiamento de tumor, linfonodo e metástase (TNM) é usado para o estadiamento de todas as variantes histológicas de CCR. Esse sistema é apoiado pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela International Union for Cancer Control (UICC)⁴⁸. Esses critérios TNM usam a extensão anatômica da doença para definir grupos de estágios prognósticos. O sistema TNM é mostrado na tabela 13. Nesse sistema, os tumores limitados ao rim são classificados como T1 ou T2 com base no tamanho. Os tumores T3 se estendem para a veia renal ou tecidos perinéricos, mas não além da fáscia de Gerota, enquanto os tumores T4 se estendem além da fáscia de Gerota, incluindo extensão direta para a glândula adrenal ipsilateral. Metástases linfonodais e à distância são simplesmente classificadas como ausentes ou presentes.

Tabela 13. Sistema de classificação TNM⁴⁹

T – Tumor primário	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências de tumor primário
T1	Tumor ≤ 7cm ou menos na sua maior dimensão, limitado ao rim
T1a	Tumor ≤ 4cm ou menos
T1b	Tumor > 4cm mas ≤ 7cm
T2	Tumor > 7cm na sua maior dimensão, limitado ao rim
T2a	Tumor > 7cm mas ≤ 10cm
T2b	Tumor > 10cm, limitado ao rim
T3	Tumor se estende às veias principais ou aos tecidos perinéfricos, mas não adentra a glândula adrenal ipsilateral e não vai além da fáscia de Gerota
T3a	Tumor se estende até a veia renal ou seus ramos segmentares, ou invade o sistema pélvico ou invade a gordura do seio renal, mas não vai além da fáscia de Gerota
T3b	Tumor se estende grosseiramente até a veia cava abaixo do diafragma
T3c	Tumor se estende grosseiramente até a veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
T4	Tumor invade além da fáscia de Gerota (incluindo a extensão contígua até a glândula adrenal ipsilateral)
N – Linfonodos regionais	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases de linfonodos regionais
N1	Metástases de linfonodos regionais
M – Metástases à distância	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância



Estadiamento TNM			
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1-T2-T3	N1	M0
Estádio IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

8 – MODELOS PROGNÓSTICOS

Modelos prognósticos combinando fatores prognósticos independentes foram desenvolvidos e validados externamente⁵⁰⁻⁵⁶. Esses modelos são mais precisos do que o estágio ou o grau TNM sozinho para prever resultados oncológicos clinicamente relevantes. Na doença metastática, os grupos de risco foram atribuídos pelo Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)⁵⁷ (criado principalmente na terapia com imunoterapia antiga – era das citocinas – e validado em pacientes recebendo terapia-alvo).

Outro estudo do banco de dados do International mRCC Database Consortium (IMDC)⁵⁸, que avaliou critérios prognósticos em pacientes tratados com terapia de alvo molecular anti-VEGF, validou quatro dos cinco critérios do MSKCC (intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que um ano, índice de desempenho menor que 80%, cálcio sérico elevado e presença de anemia) e adicionou mais dois (neutrofilia e trombocitose).

A distribuição entre os grupos de risco permanece semelhante: nenhum, um a dois e três ou mais fatores de risco, respectivamente para os grupos de riscos baixo, intermediário e alto. No geral, não há evidência conclusiva de que um modelo prognóstico seja superior a outro para a doença localizada e a metastática²⁴. A tabela 14 resume os modelos prognósticos mais relevantes atuais.

Tabela 14. Modelos prognósticos no CCRcc

Risco baixo (prognóstico favorável)	Nenhum fator prognóstico adverso presente	SG mediana de 43,2 meses
Risco intermediário (prognóstico intermediário)	Um a dois fatores prognósticos adversos presentes	SG mediana de 22,5 meses
Risco alto (prognóstico desfavorável)	Três ou mais fatores prognósticos adversos presentes	SG mediana de 7,8 meses

SG = sobrevida global

Modelo prognóstico	Subtipo	Fator de risco/fatores prognósticos
MSKCC ^{57*}	Todos	• Karnofsky PS^{59***} < 80% • Intervalo entre o diagnóstico e o tratamento sistêmico < 1 ano • Hemoglobina inferior ao limite da normalidade • Cálcio corrigido > 10mg/dl ou > 2,5mmol/l • LDH 1,5 vezes ou mais superior ao limite de normalidade • Nenhum fator: doença de risco favorável; 1 ou 2 fatores: doença de risco intermediário; 3 a 5 fatores: doença de risco desfavorável
IMDC ^{58**}	Todos	• Karnofsky PS^{62***} < 80% • Intervalo entre o diagnóstico e o tratamento sistêmico < 1 ano • Hemoglobina inferior ao limite da normalidade • Cálcio corrigido superior ao limite de normalidade (> 10,2mg/dl) • Neutrofilia superior ao limite de normalidade (> 7 x 10⁹/l) • Plaquetose superior ao limite de normalidade (> 400 mil) • Nenhum fator: doença de risco favorável; 1 ou 2 fatores: doença de risco intermediário; 3 a 5 fatores: doença de risco desfavorável

IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; LDH = lactato desidrogenase; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PS = performance status

* MSKCC: <www.mdcalc.com/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-score-metastatic-renal-cell-carcinoma-rcc>.

** IMDC: <www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-score-rcc>.

*** Karnofsky performance status calculator: <www.thecalculator.co/health/Karnofsky-Score-for-Performance-Status-Calculator-961.html>.

9 – MANEJO DO TRATAMENTO NA DOENÇA INICIAL

A excisão cirúrgica por nefrectomia parcial para o tratamento de massas renais em estágio clínico I (T1a) é a indicação de tratamento na maioria das diretrizes. Especialização adequada e seleção cuidadosa do paciente são importantes. A nefrectomia parcial é mais apropriada em pacientes com pequenos tumores unilaterais ou sempre que a preservação da função renal for um problema primário, como em pacientes com um rim ou aqueles com insuficiência renal, massas renais bilaterais ou CCR familiar. As abordagens aberta e laparoscópica para nefrectomia parcial podem ser consideradas, dependendo do tamanho do tumor, da localização e da experiência do cirurgião. Alguns tumores renais localizados podem não ser passíveis de nefrectomia parcial, caso em que a nefrectomia radical é recomendada.

Outras opções em pacientes selecionados com CCR em estágio I (T1a) incluem vigilância ativa e técnicas ablativas. A vigilância ativa é uma opção para o tratamento de massas renais localizadas e deve ser uma consideração primária para

pacientes com expectativa de vida reduzida ou comorbidades extensas, que os colocariam em risco excessivo para intervenções mais invasivas. Os resultados oncológicos de curto e médio prazo indicam que uma estratégia apropriada é monitorar inicialmente pequenas massas renais e, se necessário, tratar a progressão⁶⁰.

Embora as taxas de sobrevida livre de recorrência à distância de técnicas ablativas e da cirurgia convencional sejam comparáveis, as técnicas ablativas têm sido associadas a um risco aumentado de recorrência local⁶¹⁻⁶⁴. A seleção criteriosa do paciente e o aconselhamento continuam sendo de grande importância para essas tecnologias menos invasivas.

As diretrizes do NCCN e da Sociedade Europeia de Urologia recomendam vigilância ativa e técnicas ablativas apenas em pacientes selecionados com CCR em estágio I (T1a). A terapia curativa para pacientes com doença nos estágios II e III continua sendo a nefrectomia radical⁶⁵. A nefrectomia radical é o tratamento de escolha para os tumores que se estendem para a veia cava inferior. A ressecção de um trombo cava ou atrial frequentemente requer a assistência de cirurgias cardiovasculares, porque a mortalidade relacionada ao tratamento pode chegar a 10%, dependendo da extensão local do tumor primário e do nível de extensão da veia cava. A nefrectomia parcial geralmente não é adequada para pacientes com tumores localmente avançados. No entanto, eles podem ser realizados em pacientes com tumores localmente avançados, se for tecnicamente viável e clinicamente indicado. Por exemplo: a nefrectomia parcial pode ser considerada para aqueles com tumores pequenos, polares e unilaterais.

Tratamento adjuvante do câncer de rim

Historicamente, vários estudos envolvendo terapia adjuvante falharam em mostrar uma probabilidade reduzida de recidiva. Ensaios randomizados comparando tratamento adjuvante com interferon alfa (IFN- α), alta dose de interleucina-2 (IL-2) ou combinações de citocinas com observação isolada em pacientes que tinham CCR localmente avançado e completamente ressecado não mostraram aumento no tempo de recidiva ou melhora na sobrevida com terapia adjuvante⁶⁶.

Um estudo multicêntrico de fase III (ASSURE; ECOG-ACRIN E2805) em pacientes com tumores de alto grau T1b ou superior não encontrou aumento de sobrevida livre de doença (SLD) ou benefício de sobrevida global (SG) com o uso de sunitinibe ou sorafenibe *versus* placebo como terapia adjuvante após nefrectomia⁶⁷. Além disso, uma análise de subgrupos do ensaio ASSURE descobriu que nem a categoria prognóstica do tumor (isto é, subconjunto de pacientes de alto risco e de células claras) nem a intensidade da dose da terapia alteraram a falta de diferença na SLD ou na SG relatada no estudo original⁶⁸. Da mesma forma, uma análise primária do estudo PROTECT de fase III para pacientes com CCR localmente avançado de alto risco não relatou nenhum benefício significativo na SLD para pacientes tratados com pazopanibe adjuvante em comparação com placebo⁶⁹.

Em contraste, o estudo de fase III S-TRAC foi o primeiro a mostrar um benefício em SLD com tratamento adjuvante após nefrectomia em CCR. S-TRAC foi um estudo multicêntrico, randomizado, incluindo 615 pacientes com câncer de células claras locorregionais de alto risco tratados com sunitinibe adjuvante (50mg uma vez ao dia; quatro semanas após; duas semanas sem) ou placebo. Os pacientes tratados com sunitinibe tiveram uma duração mediana de SLD mais longa em comparação com aqueles tratados com placebo (6,8 anos *versus* 5,6 anos; $p=0,03$). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 63,4% dos pacientes tratados com sunitinibe em comparação com 21,7% daqueles com placebo⁷⁰. Uma análise subsequente dos subgrupos de pacientes no estudo S-TRAC revelou que o benefício do sunitinibe adjuvante foi observado em todos os subgrupos⁷¹. Não houve benefício de SG^{70,71}.

A recomendação da inclusão de sunitinibe como uma opção para terapia adjuvante em pacientes com alto risco de recorrência com base no benefício de SLD demonstrado no estudo S-TRAC é bastante controversa, diante da toxicidade da medicação, da falta de um benefício confirmado e de resultados conflitantes entre os ensaios ASSURE e S-TRAC, levando a uma recomendação de categoria 2B. Segue tabela com resumo dos principais estudos de TKI adjuvante:

	ASSURE ⁶⁸	S-TRAC ⁷⁰	PROTECT ⁶⁹	ATLAS ⁷²	SORCE ⁷³	EVEREST ⁷⁴
Pacientes (n)	1.943	615	1.538	724	1.711	1.545
Droga	Sunitinibe <i>versus</i> sorafenibe <i>versus</i> placebo	Sunitinibe <i>versus</i> placebo	Pazopanibe <i>versus</i> placebo	Axitinibe <i>versus</i> placebo	Sorafenibe por um ano <i>versus</i> sorafenibe por três anos <i>versus</i> placebo	Everolimo <i>versus</i> placebo
Estadiao- mento	pT1b graus 3-4 N0 M0 ou pT2-4 N0 M0 ou qualquer pT N+ M0	pT3 graus 2-4 N0 M0 ou pT4 N0 M0 ou qualquer pT N1 M0	pT2 graus 3-4 N0 M0 ou pT3-4 N0 M0 ou qualquer pT N1 M0	Qualquer grau de pT2-4 N0 M0 ou qualquer grau de PT, qualquer N1 M0	Risco intermediário ou alto risco de recorrência: pT1b-T4 N0 M0 ou qualquer pT N1 M0	Risco intermediário ou alto risco (pT1 G3-4 N0 a pT3a G1-2 N0) ou muito alto risco (pT3a G3-4 a pT4 qualquer grau ou N+)
Desfecho primário	Sunitinibe <i>versus</i> placebo (ITT): - mSLD: 5,8 anos <i>versus</i> 6,6 anos (HR: 1,02; IC de 97,5%; 0,85-1,23; $p=0,8038$) Sorafenibe <i>versus</i> placebo (ITT): - mSLD: 6,1 anos <i>versus</i> 6,6 anos (HR: 0,97; IC de 97,5%; 0,8-1,17; $p=0,718$)	mSLD: 6,8 anos <i>versus</i> 5,6 anos (HR: 0,761; IC de 95%; 0,594-0,975; $p=0,03$)	SLD (600mg) (HR:0,94; IC de 95%; 0,77-1,14; $p=0,51$)	SLD (HR: 0,87; IC de 95%; 0,66-1,146; $p=0,32$)	SLD (3 anos) (HR: 1,01; IC de 95%; 0,82-1,23; $p=0,95$)	SLR (HR: 0,85; IC de 95%; 0,72-1; $p=0,0246$)

A despeito da fraca evidência para o uso de inibidores de tirosina quinase no cenário adjuvante e da eficácia comprovada dos inibidores de *checkpoint* imunológico na doença avançada, alguns estudos têm tentado demonstrar o papel da imunoterapia para pacientes com doença localizada, localmente avançada e mesmo metastática após ressecção da doença primária e das possíveis metástases⁷⁵.

O estudo Keynote-564, publicado primeiramente em 2021 e atualizado recentemente, em 2022, com 30 meses de seguimento, randomizou 994 pacientes portadores de carcinoma de células claras de rim com doença localizada ou localmente avançada de risco intermediário-alto (pT2 grau 4 ou diferenciação sarcomatoide ou pT3N0M0 com qualquer grau), alto risco (pT4N0M0 qualquer grau ou qualquer pT, qualquer grau com comprometimento linfonodal e M0) ou doença oligometastática (M1) ressecada para um ano de pembrolizumabe (anti-PD-1) *versus* placebo. O desfecho primário de sobrevida livre de doença foi atingido com mediana de meses ainda não atingida nos dois grupos, mas com HR: 0,63 (IC de 95%; 0,5-0,8). Em 30 meses de seguimento, 75,2% dos pacientes do grupo do pembrolizumabe estavam sem sinais de recidiva, contra 65,5% do grupo placebo. Os dados de sobrevida global ainda são imaturos⁷⁵.

Com o entusiasmo do resultado do Keynote-564, outro estudo bastante aguardado foi o IMmotion010, que randomizou 778 pacientes com carcinoma renal de células claras operados, também de risco intermediário-alto, alto e M1 doença ressecada para receber um ano de atezolizumabe (anti-PD-L1) adjuvante ou placebo. Publicado em 2022 com seguimento de 44 meses, o estudo não atingiu seu desfecho primário, sendo a mediana de sobrevida livre de doença de 57,2 meses para o grupo de atezolizumabe e 49,5 meses para o grupo placebo (HR: 0,93; IC de 95%; 0,75-1,15; $p=0,5$)⁷⁶.

Com o intuito de avaliar a combinação de imunoterapias no cenário adjuvante, em fevereiro de 2023 foi publicado a parte A do CheckMate-914, um estudo de três braços: nivolumabe (anti-PD-1) isolado; nivolumabe + ipilimumabe (anti-CTLA-4); e placebo. A parte A excluiu a análise dos pacientes que receberam nivolumabe isolado. Embora esse estudo permitisse a inclusão de pacientes com melhor prognóstico em relação aos dois estudos prévios (por exemplo: pT2a, grau 3), ele não demonstrou ganho de sobrevida livre de doença para os pacientes que receberam seis meses de nivolumabe + ipilimumabe em relação aos que receberam placebo (HR: 0,92; IC de 95%; 0,71-1,19; $p=0,53$), além do aumento de efeitos colaterais graves em relação a uma droga isolada⁷⁷.

Em resumo, ao contrário do cenário metastático, no qual a imunoterapia mudou a evolução dos pacientes e está indicada em quase todos os pacientes na primeira linha de tratamento, os estudos de adjuvância mostram resultados conflitantes, sendo um deles (Keynote-564) positivo para sobrevida livre de doença e outros dois (IMmotion010 e CM-914) negativos.

Sendo assim, a indicação de pembrolizumabe deve ser individualizada, principalmente para pacientes com doença de mais alto risco de recidiva, como aqueles pT3/pT4 e alto grau, ou aqueles com diferenciação sarcomatoide ou, ainda, aqueles com metástases completamente ressecadas, discutindo prós e contras com cada paciente até que pelo menos tenhamos dados de mais longo prazo, incluindo os de sobrevida global. Segue resumo dos principais estudos de imunoterapia adjuvante:

Estudo	Intervenção	População	Desfecho primário	Resultado
Keynote-564	Pembrolizumabe adjuvante	n=994 Células claras; pT2, grau 4 ou sarcomatoide, N0, M0; pT3, qualquer grau, N0, M0; pT4, qualquer grau, N0, M0; qualquer pT, qualquer grau, N+, M0; M1 SED	Sobrevida livre de doença	Pembrolizumabe: mediana não atingida Placebo: mediana não atingida (HR: 0,63; IC de 95%; 0,5-0,8)
IMmotion010	Atezolizumabe adjuvante	n=778 Células claras e/ou componente sarcomatoide; pT2, grau 4; pT3a, graus 3-4; pT3b/c, pT4, qualquer grau; qualquer pT, N+, qualquer grau; M1 SED	Sobrevida livre de doença	Atezolizumabe: 57,2 meses Placebo: 49,5 meses (HR: 0,93; IC de 95%; 0,75-1,15;p=0,5)
CheckMate-914 (parte A)	Nivolumabe + ipilimumabe adjuvantes	n=816 Predominantemente células claras; pT2a, graus 3-4, N0, M0; pT2b, qualquer grau, N0, M0; pT3, qualquer grau, N0, M0; pT4, qualquer grau, N0, M0; qualquer pT, qualquer grau, N+, M0	Sobrevida livre de doença	Nivolumabe + ipilimumabe: mediana não atingida Placebo: 50,7 meses (HR: 0,92; IC de 95%; 0,71-1,19;p=0,53)
PROSPER RCC	Nivolumabe neoadjuvante + adjuvante	n=819 Células claras e não células claras; ≥ cT2 ou N+; M1 SED	Sobrevida livre de doença	Nivolumabe: mediana não atingida Placebo: mediana não atingida (HR: 0,97; IC de 95%; 0,74-1,28;p=0,43)

Tratamento da doença recidivada ou estágio IV

Pacientes com doença em estágio IV também podem se beneficiar da cirurgia. Por exemplo: os linfonodos suspeitos de doença metastática na TC podem ser hiperplásicos e não estar envolvidos com tumor. Portanto, a presença de adenopatia regional mínima não impede a cirurgia. A nefrectomia

citorredutora antes da terapia sistêmica é geralmente recomendada em pacientes com uma massa tumoral primária potencialmente ressecável cirurgicamente. Uma análise retrospectiva conduzida na era das citocinas indicou que os pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da nefrectomia citorredutora antes da terapia sistêmica eram aqueles com metástases apenas para o pulmão, características de bom prognóstico e status de bom desempenho⁷⁸. Dados retrospectivos do IMDC sugeriram que a nefrectomia citorredutora continua a desempenhar um papel em pacientes tratados com agentes direcionados ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁷⁹.

A eficácia de novas terapias sistêmicas está desafiando o padrão em alguns pacientes com doença metastática. Resultados recentes do estudo CARMENA de fase III, de pacientes com CCR metastático que eram elegíveis para nefrectomia citorredutora, descobriram que sunitinibe sozinho não era inferior ao sunitinibe após nefrectomia⁷⁵. A SG média foi de 18,4 meses no grupo de sunitinibe sozinho e de 13,9 meses no grupo sunitinibe após nefrectomia (HR 0,89; IC 95%; 0,71-1,10), que não excedeu o limite de não inferioridade fixo (1,20). No entanto, muitos dos pacientes neste estudo tinham características de baixo risco, ressaltando a importância da seleção do paciente para obter o maior benefício da nefrectomia ou terapia direcionada^{80,81}. Nesse momento, não há dados prospectivos que definam o papel da nefrectomia citorredutora em pacientes que subsequentemente recebem terapia com inibidores de *checkpoint* (IO).

Para aqueles que possuem doença primária e oligometástases ressecáveis, essa é uma estratégia válida, que pode deixar o paciente sem evidência de doença e poupá-lo, assim, de receber tratamentos sistêmicos mais tóxicos nesse momento⁷⁸.

Em pacientes cujos tumores são irressecáveis cirurgicamente, é recomendada a realização de amostragem de tecido para confirmar o diagnóstico de CCR para determinar a histologia e orientar o manejo subsequente. A terapia sistêmica é geralmente recomendada após a recorrência: nefrectomia citorredutora em pacientes com vários locais metastáticos ou para pacientes com tumores irressecáveis cirurgicamente.

10 – TERAPIA SISTÊMICA INICIAL

Até meados dos anos 2000, a imunoterapia foi a principal classe de medicamento a ser utilizada no tratamento do CCR, assumindo papel secundário após o desenvolvimento de diversas terapias-alvo moleculares capazes de trazer melhores desfechos oncológicos associados a melhor perfil de toxicidade. Atualmente, com o surgimento dos inibidores de *checkpoint*, a imunoterapia voltou a ocupar papel central no tratamento da doença metastática.



Imunoterapia ou terapia combinada

O estudo de fase III CheckMate 214 mostrou uma superioridade do nivolumabe e do ipilimumabe sobre o sunitinibe. O desfecho primário focou na população de risco intermediário e desfavorável (segundo IMDC), na qual a combinação demonstrou um benefício de SG (HR 0,63; IC 95%; 0,44-0,89) que levou à aprovação regulatória e a uma mudança de paradigma no tratamento de CCR metastático. Os resultados do CheckMate 214 estabeleceram, ainda, que a combinação de ipilimumabe e nivolumabe foi associada a taxas de resposta (TR) mais altas (39% na população ITT), taxas de resposta completa (8% na população ITT – revisão radiológica central) e duração da resposta em comparação ao sunitinibe⁸².

Uma atualização recente, com dados de 48 meses, mostra benefícios contínuos para a combinação imune com taxas de resposta completa avaliadas independentemente de 10% e um HR para SG no grupo de risco intermediário e desfavorável (segundo IMDC) de 0,65 (0,54-0,78). A probabilidade de SG em 48 meses foi de 50% para ipilimumabe mais nivolumabe *versus* 39% para sunitinibe, respectivamente⁸². O grupo de risco baixo (favorável, segundo IMDC) continua a ter um desempenho melhor com sunitinibe, embora pareça menos acentuado do que nas análises anteriores (HR para SG 0,93; IC 95%; 0,62-1,40)⁸².

Nivolumabe mais ipilimumabe foram associados a 15% de toxicidade de grau 3 a 5, incluindo 1,5% de mortes relacionadas ao tratamento. Devem, portanto, ser administrados em centros com experiência em terapia de combinação imunológica e em cuidados de suporte apropriados no contexto de uma equipe multidisciplinar. O biomarcador PDL-1 não é usado atualmente para selecionar ou excluir pacientes para terapia com inibidores de *checkpoint*⁸³.

O ensaio KEYNOTE-426 relatou resultados para a combinação de axitinibe mais pembrolizumabe *versus* sunitinibe em 861 pacientes com CCRcc metastático em primeira linha. A SG e a SLP avaliadas por revisão central independente na população ITT foram os desfechos coprimários. As taxas de resposta e a avaliação na população de pacientes PDL-1 positivos foram desfechos secundários. Com um acompanhamento médio de 12,8 meses, na primeira análise interina, ambos os desfechos primários foram alcançados. A mediana de SLP no braço de pembrolizumabe mais axitinibe foi de 15,1 meses *versus* 11,1 no braço de sunitinibe (HR 0,69; IC 95%; 0,57-0,84; $p < 0,001$). A SG mediana não foi alcançada em nenhum dos braços, mas o risco de morte foi 47% menor no braço de axitinibe mais pembrolizumabe, quando comparado ao braço sunitinibe (SG: HR 0,53; IC 95%; 0,38-0,74; $p < 0,0001$). As taxas de resposta também foram maiores no braço experimental (59,3% *versus* 35,7%). A eficácia ocorreu independentemente do grupo IMDC e do status de PDL-1. Eventos adversos relacionados ao tratamento ($\geq$ grau 3) ocorrem em 63% dos

pacientes que receberam axitinibe e pembrolizumabe *versus* 58% dos pacientes que receberam sunitinibe. As mortes relacionadas ao tratamento ocorreram em aproximadamente 1% em ambos os braços⁸⁴.

Uma atualização recente do KEYNOTE-426 com um acompanhamento mínimo de 23,4 meses (mediana de 30,6 meses) demonstrou um benefício contínuo de SG para axitinibe mais pembrolizumabe na população ITT (HR 0,68; IC 95%; 0,55-0,85; $p < 0,001$) e benefício em SLP (HR 0,71; IC 95%; 0,60-0,84; $p < 0,0001$) em todos os subgrupos IMDC. A SG foi semelhante entre axitinibe mais pembrolizumabe *versus* sunitinibe no subgrupo favorável com um benefício de SG nos grupos de risco intermediário e desfavorável (segundo IMDC). A taxa de resposta completa por revisão independente foi de 9% no braço de pembrolizumabe mais axitinibe e 3% no braço de sunitinibe⁸⁵.

O estudo de fase III CheckMate 9ER randomizou 651 pacientes para nivolumabe mais cabozantinibe ($n=323$) ou contra sunitinibe ($n=328$) em pacientes virgens de tratamento com CCRcc metastático. O desfecho primário de SLP avaliado por revisão central independente na população ITT foi significativamente prolongado para nivolumabe mais cabozantinibe (16,6 meses) *versus* sunitinibe (8,3 meses, HR 0,51; 95% IC; 0,41-0,64; $p < 0,0001$). A combinação nivolumabe e cabozantinibe também demonstrou um benefício de SG significativo no desfecho secundário em comparação com sunitinibe (HR 0,60; IC 95%; 0,40-0,89; $p=0,0010$) após um acompanhamento médio de 18,1 meses. A taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada independentemente foi de 55,7% *versus* 27,1%, com uma taxa de resposta completa de 8% para nivolumabe mais cabozantinibe *versus* 4,6% com sunitinibe. A eficácia foi observada independentemente do grupo IMDC e do status de PDL-1. Eventos adversos relacionados ao tratamento ($\geq$ grau 3) ocorreram em 61% dos pacientes que receberam cabozantinibe e nivolumabe *versus* 51% dos pacientes que receberam sunitinibe⁸⁶.

O CLEAR randomizou um total de 1.069 pacientes (em uma proporção de 1:1:1) para lenvatinibe mais pembrolizumabe ($n=355$) *versus* lenvatinibe mais everolimus ($n=357$) *versus* sunitinibe ($n=357$). O ensaio atingiu seu desfecho primário de SLP avaliado de forma independente em uma mediana de 23,9 *versus* 9,2 meses para lenvatinibe mais pembrolizumabe *versus* sunitinibe, respectivamente (HR 0,39; IC 95%; 0,32-0,49; $p < 0,001$). A SG melhorou significativamente com lenvatinibe mais pembrolizumabe *versus* sunitinibe (HR 0,66; IC 95%; 0,49-0,88; $p=0,005$). A resposta objetiva para lenvatinibe mais pembrolizumabe foi de 71%, com 16% dos pacientes tendo remissão completa. A eficácia foi observada em todos os grupos de risco IMDC, independentemente do status de PDL-1⁸⁷.

O estudo JAVELIN 101 investigou 886 pacientes em um estudo de fase III de avelumabe + axitinibe *versus* sunitinibe. O ensaio atingiu um de seus

desfechos coprimários de aumento de SLP na população PD-L1 positiva (13,8 *versus* 7 meses – HR: 0,62; IC de 95%; 0,49-0,77) e também na população geral (13,3 *versus* 8 meses – HR: 0,69; IC de 95%; 0,57-0,82). A sobrevida global ainda é imatura⁸⁸. O mesmo se aplica à combinação atezolizumabe e bevacizumabe (IMmotion 151), que também alcançou uma vantagem de SLP sobre o sunitinibe na população PDL-1 positivo na análise provisória e ITT (HR 0,74; IC de 95%); 0,57-0,96), mas sem benefício em SG⁸⁹.

Tabela 15. Estudos com combinação de imunoterapias na primeira linha CCRcc

Referência	Regime/Braço	Seguimento (meses)	N	EAs G3/4	Desconto	TR	SLP (meses)	SG (meses)
Keynote 426	Pembrolizumabe + axitinibe	23	432	67%	30,5%	60% (RC 9%)	15,4 24 meses: 38%	Não alcançada (NA) HR 0,68, p<0.001 24 meses: 74%
Keynote 426	Sunitinibe	23	429	63%	13,9%	40% (RC 3%)	11,1 24 meses: 27%	35,7 24 meses: 66%
Checkmate 214	Ipilimumabe + nivolumabe	42	550	46%	22%	ITT: 39% Interm/Ruim: 42% (ITT RC 11%)	ITT: 12,5 Interm/Ruim: 12 42 meses: 35%	ITT: NA Interm/Ruim: 47 42 meses: 52%
Checkmate 214	Sunitinibe	42	546	63%	12%	ITT: 33% Interm/Ruim: 26% (ITT RC 2%)	ITT: 12,3 Interm/Ruim: 8,3 42 meses: 19%	ITT: 38,4 Interm/Ruim: 26,6 42 meses: 39%
Javelin 101	Avelumabe + axitinibe	11,6	442	71%	7,6%	ITT: 51,4% PDL-1+: 55,2%	ITT: 13,8 PDL-1+: 7,2	NA
Javelin 101	Sunitinibe	10,7	444	71%	13,4%	ITT: 25,7% PDL-1+: 25,5%	ITT: 8,4 PDL-1+: 8,3	NA
Checkmate 9ER	Nivolumabe + cabozantinibe	18,1	323	75%	15,3%	55,7%& (8%)	16,8	NA HR 0,60, p=0.001
Checkmate 9ER	Sunitinibe	18,1	328	71%	8,8%	27,1% (RC 4,6%)	8,3	NA

Tabela desenvolvida a partir de: N Engl J Med. 2019;380:1116-27. | N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-90. | N Engl J Med. 2019;380:1103-15. | J Clin Oncol. 2019;37(suppl;abstr 4500). | J Clin Oncol 2019;37(suppl.75;abstr 547). | Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2404-15.

Estratégias terapêuticas: terapia para pacientes virgens de tratamento com CCR metastático de células claras

A combinação de pembrolizumabe mais axitinibe, bem como nivolumabe mais cabozantinibe e lenvatinibe mais pembrolizumabe, é o tratamento padrão em todos os pacientes de risco favorável (segundo IMDC) e ipilimumabe mais nivolumabe em pacientes de risco intermediário e desfavorável (segundo IMDC) – vide tabela 14. Portanto, o papel de linha de frente dos VEGFR-TKIs isolados no CCR metastático foi substituído. Sunitinibe, pazopanibe e cabozantinibe (doença de risco intermediário e baixo, segundo IMDC) permanecem como opções de tratamentos alternativos para pacientes que não podem receber ou tolerar a inibição de *checkpoints* nesse cenário.

Terapia sistêmica de sequenciamento em CCR metastático de células claras

O sequenciamento de terapias direcionadas é estabelecido no CCR metastático e isso maximiza os resultados^{89,90}. Pembrolizumabe + axitinibe, nivolumabe + cabozantinibe, lenvatinibe + pembrolizumabe e nivolumabe + ipilimumabe são os novos padrões de tratamento de primeira linha. Faltam dados randomizados de segunda linha pós progressão a nivolumabe + ipilimumabe ou TKI mais IO⁹¹. Após a combinação de axitinibe e pembrolizumabe, é recomendado alterar o VEGFR-TKI na progressão para cabozantinibe ou qualquer outro TKI não usado anteriormente.

O estudo fase III randomizado CheckMate 025 randomizou 821 pacientes para receber nivolumabe *versus* everolimus. Observou-se um aumento significativo na SG mediana (25 *versus* 19,6 meses; HR 0,73; IC 95%; 0,57-0,93; p=0,018) associado a maiores taxas de resposta (25% *versus* 5%) e bom perfil de segurança⁸⁹. O estudo fase III randomizado METEOR comparou cabozantinibe *versus* everolimus em 658 pacientes previamente tratados com terapia antiangiogênica. Cabozantinibe demonstrou aumento significativo do desfecho primário de SLP (7,4 *versus* 3,8 meses; HR 0,58; IC 95%; 0,45-0,75; p<0,001). O aumento da SLP também foi acompanhado de um aumento significativo da taxa de resposta (21 *versus* 5%; p<0001). Análise interina identificou uma tendência de SG prolongada com o uso de cabozantinibe⁹⁰.

O estudo fase III randomizado AXIS avaliou a eficácia de axitinibe *versus* sorafenibe. A SLP mediana foi 6,7 *versus* 4,7 meses, respectivamente (HR 0,665; IC 95% 0,544-0,812; p<0,0001). Análise de subgrupo em pacientes tratados com sunitinibe na primeira linha demonstrou superioridade de axitinibe (4,8 *versus* 3,4 meses; HR 0,74; IC 95%; 0,57-0,95; p=0,01)⁹². Já um estudo fase II randomizado com 153 pacientes comparou everolimus *versus* lenvatinibe *versus* lenvatinibe associado a everolimus. A combinação de lenvatinibe 18mg por dia com everolimus 5mg por dia mostrou aumento estatisticamente significativo

da SLP em relação ao everolimus 10mg ao dia (14,6 *versus* 5,5 meses; HR 0,40; IC 95%; 0,24-0,68; $p=0,0005$). Adicionalmente, lenvatinibe na dose de 24mg por dia também foi melhor que everolimus 10mg por dia do ponto de vista da SLP (7,4 *versus* 5,5 meses; HR 0,61; IC 95%; 0,38-0,98; $p=0,048$)⁹¹.

São necessárias mais evidências científicas para a combinação de ipilimumabe e ipilimumabe na segunda linha, no entanto, os dados dos estudos TITAN-RCC e CheckMate 016 fazem da combinação uma alternativa possível. A decisão entre as opções terapêuticas depende da linha de tratamento prévio e da disponibilidade dos respectivos agentes oncológicos, bem como do perfil de toxicidade associado a cada opção de contraindicação relacionada a comorbidades concomitantes.

Tratamento sistêmico de histologia de não células claras

Devido à baixa incidência de CCR não células claras (CCRNcc), o maior conhecimento sobre tratamento sistêmico nessa população vem de análises de subgrupos, revisões sistemáticas, metanálises e dados retrospectivos de acesso expandido. De forma geral, as taxas de resposta encontradas são menores do que aquelas vistas no CCRcc⁹³.

ASPEN, estudo fase II que comparou everolimus *versus* sunitinibe em primeira linha, demonstrou benefício em SLP a favor de sunitinibe (8,3 *versus* 5,6 meses; HR 1,41), embora, em análise de subgrupos, pacientes de prognóstico desfavorável tenham apresentado melhor SLP com o uso de everolimus (6,1 *versus* 4 meses; HR 0,3)⁹⁴.

O uso de imunoterapia baseada em anti-PD-1 (PDL-1) é baseada em diferentes estudos de fase II. O estudo KEYNOTE-427 (coorte B) incluiu 165 pacientes com carcinoma renal tipo não células claras (carcinoma papilífero, $n=118$) tratados com pembrolizumabe e observou taxa de resposta objetiva de 24,8% (RC de 4,8% e RP de 20%)⁹⁵. Um estudo de fase II também avaliou a combinação de bevacizumabe e atezolizumabe em pacientes com carcinoma renal tipo não células claras ($n=42$) ou células claras com diferenciação sarcomatoide ($n=18$). Foi observada taxa de resposta objetiva de 26% na população com carcinoma tipo não células claras⁹⁶. O estudo, envolvendo 41 casos de carcinoma papilífero e que incluiu 20 portadores da síndrome HLRCC e 21 indivíduos com carcinoma papilífero esporádico, demonstrou resultados promissores com a combinação de bevacizumabe e erlotinibe⁹⁷.

O componente sarcomatoide pode ser encontrado em qualquer subtipo de carcinoma de rim, tanto células claras quanto não células claras. Ele pode ocorrer em cerca de 10% a 20% dos casos de carcinoma de rim avançado. Comumente, o prognóstico desses pacientes é significativamente pior. A cirurgia citoredutora em indivíduos com doença metastática não parece oferecer benefício devido à rápida progressão deles no período de recuperação

pós-operatória. Como não há muitos estudos prospectivos nessa população de pacientes, os tratamentos não estão bem estabelecidos.

O estudo CheckMate 214 também incluiu pacientes com carcinoma renal tipo células claras com componente sarcomatoide. Em análise de subgrupos, foi avaliada apenas a população com componente sarcomatoide e de riscos intermediário e desfavorável (n=112). Observou-se que os pacientes tratados com a combinação ipilimumabe e nivolumabe apresentaram taxa de resposta objetiva superior quando comparada com sunitinibe (56,7 *versus* 19,2%, com RC de 18,3 *versus* 0%, respectivamente). Na avaliação da SLP e da SG, a combinação de imunoterápicos também foi superior ao sunitinibe^{82,83}. Subanálise do estudo KEYNOTE-426 também demonstrou taxas de RC maiores (11,8%) nos pacientes com componente sarcomatoide⁸⁵.

Outras medicações avaliadas em CCR não células claras foram sorafenibe⁹⁷, everolimus⁹⁸, bevacizumabe⁹⁹, erlotinibe¹⁰⁰ e pazopanibe¹⁰¹. A quimioterapia, apesar de ter um papel restrito, demonstrou atividade em CCR com componente sarcomatoide^{102,103}.

11 – SEGUIMENTO CLÍNICO

Exame clínico e exames de imagem devem ser realizados a cada três a seis meses nos primeiros dois anos e a cada seis a 12 meses até completar cinco anos. Após cinco anos, recomendamos o seguimento anual com apenas exame clínico e exames de imagem, caso haja suspeita de recidiva.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
2. National Cancer Institute (NIH). SEER Stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. [Internet] Acessado em: 22 mai 2022. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>>.
3. Moch H, Gasser T, Amin MB et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer.* 2000;89:604-14.
4. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010;183:1309-15.
5. Lipworth L, Morgans AK, Edwards TL et al. Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex. *BJU Int.* 2016;117:260-5.
6. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799-810.
7. Guyatt, GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
8. Phillips B, Chris B, Sackett D et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (March 2009). [Internet] Acessado em: 22 mai 2022. Disponível em: <www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336(7652):1049-51.
10. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2020. [Internet] Acessado em: 22 mai 2022. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/introducao>.
11. Capitanio U, Bensalah K, Bex A et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.

12. Levi F, Ferlay J, Galeone C et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 2008;101(8):949-58.
13. Moch H, Amin MB, Berney DB et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumour. *Eur Urol.* 2022;82(5):458-68.
14. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol.* 2018;28(1):62-79.
15. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM et al. Hereditary renal cancers. *Radiology.* 2003;226:33-46.
16. DeVita VT Jr., Helmann S, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of Oncology.* 8ª ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
17. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol.* 2016;43:566-74.
18. DeVita VT Jr., Helmann S, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of Oncology.* 10ª ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2008.
19. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER EER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. [Internet] Acessado em: 22 mai 2022. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014>.
20. Frank I, Blute ML, Leibovich BC et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol.* 2005;173:1889-92.
21. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D et al. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7cm better correlates with clinical outcome. *J Urol.* 2001;166:54-8.
22. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int.* 2007;100:552-5.
23. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer.* 2005;104:511-20.
24. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol.* 2018;36(12):1943-52.
25. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol.* 2012;188(2):391-7.
26. Volpe A, Novara G, Antonelli A et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* 2012;110(1):76-83.
27. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):431-7.
28. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1469-89.
29. Pignot G, Elie C, Conquy S et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology.* 2007;69(2):230-5.
30. Przybycin CG, Magi-Galluzzi C, McKenney JK. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol.* 2013;20(4):245-63.
31. Shuch B, Singer EA, Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *Urol Clin North Am.* 2012;39(2):133-48.
32. Bratslavsky G, Liu JJ, Johnson AD et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol.* 2008;179(1):67-70.
33. Grubb RL 3rd, Franks ME, Toro J et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol.* 2007;177(6):2074-9.
34. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I et al. Von Hippel-Lindau Disease: genetics and role of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome. *J Clin Oncol.* 2016;34(18):2172-81.
35. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology.* 1998;51:203-5.
36. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1,092 patients (1982-1997). *Urology.* 2000;56:58-62.
37. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol.* 2014;32:431-7.
38. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236:441-50.
39. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 1993;150:1112-4.
40. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics.* 2001;21:237-54.
41. Hricak H, Demas BE, Williams RD et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology.* 1985;154:709-15.
42. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1991;32:69-118.

43. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 1996;48:692-5.
44. Shannon BA, Cohen RJ, De Bruto H et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*. 2008;180:1257-61.
45. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;103:615-9.
46. Amin MB, Edge SB, Greene F et al. (eds.) *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
47. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(2):161-76.
48. Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging*. 2014;39(5):1009-13.
49. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). *TNM classification of malignant tumors*. 7^a ed. UICC International Union Against Cancer; 2009.
50. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005;173(1):48-51.
51. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1649-57.
52. Frank I, Blute ML, Cheville JC et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002;168(6):2395-400.
53. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663-71.
54. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3316-22.
55. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FKH et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1316-22.
56. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*. 2010;57(1):102-9.
57. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289-96.
58. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-8.
59. Karnofsky D, Abelmann WH, Craver LF et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1:634-56.
60. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW et al. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU Int*. 2009;103:1355-8.
61. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R et al. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2009;23:81-8.
62. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int*. 2007;99:395-8.
63. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2017;198:520-9.
64. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2016;196:989-99.
65. Luo JH, Zhou FJ, Xie D et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol*. 2010;28:289-93.
66. Smaldone MC, Fung C, Uzzo RG et al. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25:765-91.
67. Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2008-16.
68. Haas NB, Manola J, Dutcher JP et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:1249-52.
69. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:3916-23.
70. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016;375:2246-54.

71. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol.* 2018;73:62-8.
72. Gross-Goupil M, Know TG, Eto M et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2371-78.
73. Eisen T, Frangou L, Oza B et al. Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: results from the SORCE randomized phase III intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4064-75.
74. Ryan CW, Tangen C, Heath EI et al. EVEREST: everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy – a phase III study (SWOG S0931, NCT01120249). *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.17):LBA4500.
75. Powles T, Tomczak P, Park SH et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-44.
76. Pal SK, Uzzo R, Karam JA et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10358):1103-16.
77. Motzer RJ, Russo P, Grumwald V et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10379):821-32.
78. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer.* 2010;116:3378-88.
79. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011;185:60-6.
80. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:417-27.
81. Motzer RJ, Russo P. Cytoreductive nephrectomy: patient selection is key. *N Engl J Med.* 2018;379:481-2.
82. Siva S, Ellis RJ, Ponsky L et al. Consensus statement from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney for primary renal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2016;12:637-45.
83. Albiges L, Tannir NM, Burotto M. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. 2020; 5(6):e001079.
84. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-27.
85. Motzer RJ, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):888-98.
86. Choueiri TK, Eto M, Motzer RJ et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2023;24(3):228-38.
87. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1030-39.
88. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB et al. Final overall survival and molecular analysis in IMmotion151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *JAMA Oncol.* 2022;8(2):275-80.
89. Motzer RJ, Escudier B, George S et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer.* 2020;126(18):4156-67.
90. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1814-23.
91. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1473-82.
92. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
93. Choueiri TK. The treatment approach to non-clear cell renal carcinoma. UpToDate. [Internet] Acessado em: 22 mai 2022. Disponível em: <www.uptodate.com/contents/the-treatment-of-advanced-non-clear-cell-renal-carcinoma>.
94. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):378-88.
95. McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): results from KEYNOTE-427 cohort B. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl.7):546.
96. McKay RR, McGregor BA, Gray K et al. Results of a phase II study of atezolizumab and bevacizumab in non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) and clear cell renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation (sccRCC). *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl.7):548.
97. Beck J, Procopio G, Bajetta E et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1812-23.

- 
98. Koh Y, Lim HY, Ahn JH et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1026-31.
99. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2020.
100. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5788-93.
101. Buti S, Bersanelli M, Maines F et al. First-line pazopanib in non-clear-cell renal carcinoma: the Italian retrospective multicenter PANORAMA study. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(4):e609-e614.
102. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer*. 2004;101(7):1545-51.
103. Dutcher JP, Nanus D. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. *Med Oncol*. 2011;28(4):1530-3.

Capítulo 4

Câncer de testículo

1 - INTRODUÇÃO

O câncer de testículo é incomum e corresponde a menos de 1% dos tumores masculinos. Entretanto, é o tumor mais comum entre homens jovens em idade produtiva, 18-35 anos. Observa-se um aumento da incidência ao redor do mundo nas últimas décadas, mas não se identifica uma razão específica¹. Em geral, a taxa de sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 95%, e são fatores de risco para desenvolvimento da neoplasia a história familiar de tumores germinativos em parentes de primeiro grau, criptorquidismo e presença de neoplasia germinativa *in situ*.

Cerca de 95% dos tumores malignos de testículos são de células germinativas e são divididos em duas principais categorias: seminoma e não seminoma^{1,2}.

1.1 - Seminoma

O seminoma é caracterizado por marcadores tumorais séricos negativos. Em alguns casos, pode haver aumento de gonadotropina coriônica humana (HCG), mas não costuma ultrapassar níveis de 1000UI/ml. Entretanto, nunca produz alfa-fetoproteína (AFP). Variações histológicas, como seminomas anaplásicos e atípicos, não têm uma relevância clínica estabelecida^{2,3}. É comum a apresentação com disseminação linfática extensa e/ou metástase pulmonar, mas metástases extrapulmonares são menos frequentes. Metástases hematológicas (óssea) têm prognóstico intermediário. Não existem EIIC (tabela 14) ou seminomas de prognóstico desfavorável (tabela 15).

1.2 - Não seminoma

São identificados em aproximadamente 55% dos tumores germinativos e são mais agressivos. Quando o tumor tem componentes seminomatosos e não seminomatosos, o manejo do paciente deve seguir as diretrizes dos tumores não seminomatosos. A disseminação linfática é comum e precoce, podendo aumentar os marcadores tumorais séricos que são utilizados no estadiamento (tabelas 14 e 15). Existem quatro subtipos histológicos, e frequentemente encontram-se mais de um subtipo em um mesmo tumor^{2,3}:

1. Carcinoma embrionário

- Mais indiferenciado;
- Aumento modesto de AFP e HCG;
- Frequentemente apresentam-se com marcadores tumorais negativos.

2. Tumor de seio endodérmico (saco vitelino)

- Geralmente é um componente de tumores mistos;
- Tumor puramente de seio endodérmico são mais comuns em primários de mediastino.

3. Coriocarcinoma

- a. Composto de citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto;
- b. Aumento expressivo de HCG;
- c. Metástases hematogênicas são comuns ;
- d. Ocorrem hemorragias tumorais.

4. Teratoma (imaturo ou maduro)

- a. Neoplasia de baixo grau. Se não ressecada, pode complicar com *síndrome growing teratoma*;
- b. Marcadores tumorais séricos negativos;
- c. Origina-se de um precursor maligno pluripotente e contém células somáticas;
- d. Maduro: diferenciação somática completa;
- e. Imaturo: diferenciação somática parcial.
- f. Raramente apresenta transformação maligna (ex.: rabdomiossarcoma, adenocarcinoma, tumor neuroectodérmico primitivo – PNET). O manejo da doença com transformação é diferente e não será abordado neste capítulo.

Sítios primários extragonadaís (mediastino, retroperitônio) são raros, o manejo sistêmico é semelhante ao do tumor primário testicular.

2 - APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O aumento testicular é a queixa mais comum e é frequentemente identificado no autoexame. Pode ou não ser acompanhado de dor ou desconforto, algumas vezes é confundido com epididimite ou orquite, levando a tratamentos com antibioticoterapia e retardo do diagnóstico. Diante da suspeita diagnóstica de câncer de testículo, a investigação radiológica com ultrassom (US) deve ser imediata. O US de testículo é capaz de distinguir massas sólidos e císticas, assim como lesões intra e extratesticulares. Se identificada ao US massa sólida intratesticular, recomenda-se prosseguir com orquiectomia inguinal radical⁴.

3 - DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Cerca de 75% dos pacientes com lesão testicular não terão metástases a distância clinicamente significativas. Porém, tumores primários pequenos não excluem a possibilidade de metástase a distância. Os sintomas secundários da doença metastática, como dispneia, dor, ginecomastia e perda de peso, podem ser a queixa inicial do paciente⁴.

A orquiectomia inguinal radical é diagnóstica e terapêutica. Diante da suspeita de câncer de testículo, está contraindicada a orquiectomia por via

escrotal pelo aumento do risco de disseminação linfática⁵. Biópsia das lesões testiculares não são realizadas rotineiramente e devem ser reservadas para casos selecionados⁶.

O estadiamento do câncer de testículo envolve avaliação tumor, linfonodo, metástase (TNM) com tomografias computadorizadas de tórax, abdômen e pelve com contraste, assim como marcadores tumorais séricos (S)⁷. Indica-se ressonância nuclear magnética de crânio se houver sintomas neurológicos, elevação expressiva de marcadores tumorais séricos pós-orquiectomia (HCG > 5000 ou AFP > 10.000) na presença de coriocarcinoma, metástase visceral não pulmonar e/ou doença pulmonar extensa⁸. O PET/CT pode auxiliar no estadiamento dos pacientes com seminomas, principalmente após o tratamento com quimioterapia para avaliação de massas residuais⁹, mas não há aplicabilidade no estadiamento dos não seminomas.

Figura 11. anatomia do testículo (Ilacqua et al. Physiology of the testis)¹

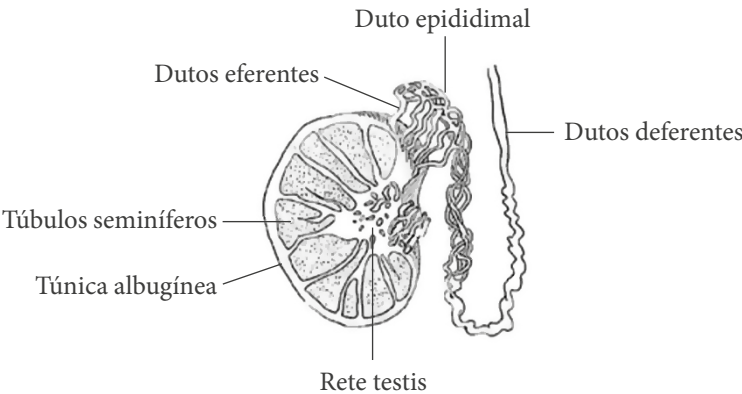


Tabela 16. estadiamento TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª ed.¹⁰

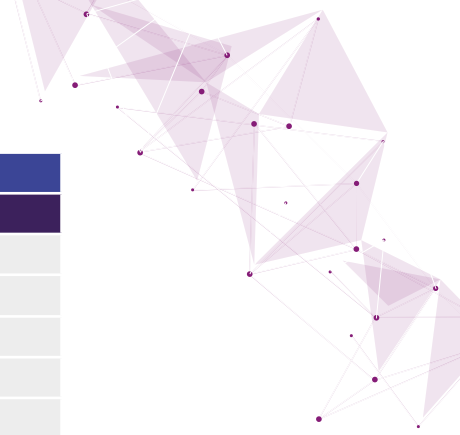
Tumor primário: estadiamento clínico	
cT	Definição
cTx	Não avaliável
cT0	Sem evidência de tumor primário
cTis	Neoplasia germinativa <i>in situ</i>
cT4	Invasão do escroto com ou sem ILV

Tumor primário: estadiamento patológico	
pT	Definição
pTx	Não avaliável
pT0	Sem evidência de tumor primário
pTis	Neoplasia germinativa <i>in situ</i>
pT1	Limitado ao testículo (incluindo <i>rete testis</i>) sem ILV
pT1a*	< 3cm
pT1b*	> 3cm
pT2	Limitado ao testículo (incluindo <i>rete testis</i>) com ILV ou invasão hilar ou de epidídimo ou de camada mesotelial visceral da superfície externa da túnica albugínea com ou sem ILV
pT3	Invasão do cordão espermático com ou sem ILV
pT4	Invasão do escroto com ou sem ILV

*A subclassificação de pT1 é utilizada apenas para seminomas puros.

Linfonodos: estadiamento clínico	
cN	Definição
cNx	Não avaliável
cN0	Sem metástase para linfonodos regionais
cN1	Metástase linfonodal < 2cm na maior dimensão ou múltiplos linfonodos, nenhum > 2cm
cN2	Metástase linfonodal > 2cm e < 5cm na maior dimensão ou múltiplos linfonodos, > 2cm e < 5cm
cN3	Metástase linfonodal > 5cm na maior dimensão

Linfonodos: estadiamento patológico	
pN	Definição
pNx	Não avaliável
pN0	Sem metástase para linfonodos regionais
pN1	Metástase linfonodal < 2cm na maior dimensão ou até cinco linfonodos, nenhum > 2cm
pN2	Metástase linfonodal > 2cm e < 5cm na maior dimensão ou mais de cinco linfonodos comprometidos, < 5cm ou com evidência de extensão extranodal
pN3	Metástase linfonodal > 5cm na maior dimensão



Metástase	
M	Definição
Mx	Não avaliável
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância
M1a	Linfonodos não retroperitoneais ou pulmonar
M1b	Visceral não pulmonar

Marcadores séricos	
S	Definição
Sx	Não avaliável
S0	Marcadores normais
S1	DHL < 1,5x LSN + HCG < 5.000mU/ml + AFP < 1.000ng/ml
S2	DHL 1,5-10x LSN ou HCG 5.000-50.000mU/ml ou AFP 1.000-10.000ng/ml
S3	DHL >10x LSN ou HCG > 50.000mU/ml ou AFP >10.000ng/ml

Tabela 17. Agrupamento TNM¹⁰

Estádio	T	N	M	S
0	pTis	N0	M0	S0
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
IS	Qualquer	N0	M0	S1-S3
II	Qualquer	N1-N3	M0	Sx
IIA	Qualquer	N1	M0	S0/S1
IIB	Qualquer	N2	M0	S0/S1
IIC	Qualquer	N3	M0	S0/S1
III	Qualquer	Qualquer	M1	Sx
IIIA	Qualquer	Qualquer	M1a	S0/S1
IIIB	Qualquer	N1-3	M0	S2
	Qualquer	Qualquer	M1a	S2
IIIC	Qualquer	N1-3	M0	S3
	Qualquer	Qualquer	M1a	S3
	Qualquer	Qualquer	M1b	Qualquer

3.3 - Marcadores tumorais séricos

São três os marcadores tumorais utilizados no diagnóstico e no manejo do paciente com câncer de testículo:

1. Alfa-fetoproteína (AFP) – meia-vida de cinco a sete dias;
2. Desidrogenase lática (DHL);
3. Gonadotropina coriônica humana (HCG) – meia-vida de 24 a 36 horas.

Os níveis desses marcadores devem ser estabelecidos antes e após o tratamento, assim como no acompanhamento. Entretanto, os valores pós-orquiectomia são utilizados na estratificação de risco antes do início da primeira linha de tratamento sistêmico na doença avançada^{11,12}.

Tabela 18. Classificação prognostica da doença avançada estádios II ou III (Critérios IGCCCG)¹²

Categoria de risco	Seminoma	Não seminoma
Baixo	- Qualquer sítio primário - Ausência de metástase visceral não pulmonar	- Primário do testículo ou retroperitônio - Ausência de metástase visceral não pulmonar - AFP < 1.000ng/ml e HCG < 5.000mU/ml e DHL < 1,5x LSN
Intermediário	- Presença de metástase visceral não pulmonar	- Primário do testículo ou retroperitônios - Ausência de metástase visceral não pulmonar - AFP 1.000-10.000ng/ml ou HCG 5.000-50.000mU/ml ou DHL 1,5-10x LSN
Alto	Não há seminoma de alto risco	- Primário mediastinal OU - Presença de metástase visceral não pulmonar OU - AFP > 10.000ng/ml ou HCG > 50.000mU/ml ou DHL > 10x LSN

O fato de o DHL encontrar-se elevado em cerca de 50% dos pacientes com câncer de testículo avançado é um marcador de menor especificidade. Recentemente, observou-se que, para pacientes de baixo risco, o aumento > 2,5x correlaciona com redução de sobrevida livre de progressão e sobrevida global¹³.

A elevação do HCG pode ocorrer em seminomas e não seminomas. Porém, nos seminomas, aumentos > 1.000IU/ml deve gerar suspeita da presença de componente não seminomatoso.

O aumento de AFP ocorre exclusivamente nos não seminomas. Paciente com diagnóstico de seminoma puro e aumento de AFP devem ser manejados como tumores mistos.

4 - TRATAMENTO

Antes do início do tratamento é importante apresentar para os pacientes as estratégias de preservação de fertilidade¹⁴. Esse tema deve ser abordado com todos os pacientes com câncer de testículo, mas principalmente com aqueles que serão submetidos a tratamento sistêmico ou radioterapia.

4.1 - Estádio I (EI)

A sobrevida câncer específica dos pacientes com câncer de testículo EI é de 98%-99%. Após orquiectomia, o acompanhamento é o tratamento preferido. Entretanto, adjuvância com quimioterapia, radioterapia ou cirurgia são opções. No geral, pacientes que optam pelo acompanhamento têm a mesma expectativa de vida daqueles que fazem tratamento adjuvante¹⁵.

Fatores prognósticos e tratamentos adjuvantes

Seminoma EI

Cerca de 70%-80% dos pacientes com seminomas terão um tumor EI. Após orquiectomia, o acompanhamento é a estratégia preferida. A taxa de recorrência é de 15%-20%, mas varia de acordo com o risco do paciente¹⁶. São fatores de risco para recorrência¹⁷:

- **Tamanho do tumor > 4cm.**

O tumor > 4cm está associado a um risco de recorrência de 30% com acompanhamento.

- **Comprometimento da *rete testis*.**

O comprometimento da *rete testis* é frequentemente mencionado como um fator de risco, mas não foi validado em estudos clínicos.

Um estudo recente da European Association of Urology demonstrou que, além da invasão da *rete testis*, a invasão linfovascular e o tamanho do tumor em três categorias (< 2cm, 2cm-5cm e > 5cm) possui melhor acurácia como fator prognóstico¹⁸.

Tratamentos adjuvantes

Tratamento adjuvante pode ser feito com radioterapia (linfonodos para-aórticos) ou quimioterapia (carboplatina AUC 7, um ciclo) com eficácia semelhante¹⁹. A quimioterapia baseada em platina está associada ao aumento de toxicidade cardíaca tardia e neoplasias malignas secundárias, mas não se sabe se apenas um ciclo de carboplatina produz esses efeitos colaterais tardios. A sobrevida livre de recaída com essa estratégia é de 96%^{15,20}.

Os seminomas são tumores radiosensíveis, logo a radioterapia adjuvante dos campos para-aórticos e cadeias ilíacas ipsilaterais é uma opção²¹. A radioterapia adjuvante é contraindicada para pacientes com rim em ferradura e doença inflamatória intestinal e está associada a um risco aumentado de neoplasias malignas secundárias (1,7%). A sobrevida livre de recaída com essa estratégia é de 97%¹⁹.

Não seminoma EI

A orquiectomia inguinal radical isolada será curativa em 70% dos casos. A maioria das recorrências ocorre de dois a três anos após orquiectomia, e o risco médio de recorrência é de 30%. São considerados fatores de risco para recorrência²²:

- **Presença de invasão linfovascular (ILV)**

A ILV está associada a 50% risco de recorrência com acompanhamento.

- **Presença de carcinoma embrionário**

A presença de carcinoma embrionário é mencionada em algumas *series*, mas não foi validada como fator de risco independente.

As recorrências nos pacientes que optam pelo acompanhamento ocorrem, em sua maioria (60%), nos linfonodos retroperitoneais. Cerca de 30% ocorrerem nos pulmões ou por elevação de marcadores tumorais. A observação evitará o tratamento de até dois terços dos pacientes com EI, e o tratamento baseado em platina na recorrência está associado a altas taxas de cura²³.

Tratamentos adjuvantes

Cirurgia adjuvante com linfadenectomia retroperitoneal completa o estadiamento patológico de forma acurada, entretanto é um procedimento de grande porte e complexo. São complicações comuns: íleo, linfocele, infecção e ejaculação retrógrada. As vantagens da cirurgia adjuvante são a possibilidade de tratar precocemente o teratoma e a identificação de linfonodos comprometidos, permitindo o tratamento adicional com quimioterapia em alguns casos^{15,24}.

Quimioterapia adjuvante com 1-2 ciclos de bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP) é adequado, atingindo uma sobrevida livre de recaída de 98%²⁵. O estudo SWENOTECA avaliou adjuvância com um ciclo de quimioterapia (BEP) *versus* acompanhamento para pacientes com não seminomas EI com/sem ILV. O grupo com ILV teve redução significativa nas taxas de recidiva em comparação com o acompanhamento (3,2% *versus* 41,7%), entretanto a sobrevida global em cinco anos para ambos os grupos foi de 100%²⁵.

Independentemente da estratégia escolhida para adjuvância, quimioterapia ou cirurgia, a sobrevida desse grupo de pacientes se aproxima de 100%^{15,25,26}.

4.2 - Estádio EIS

Ocorre quando há elevação/persistência de marcadores tumorais séricos após orquiectomia inguinal radical sem evidência radiológica de doença metastática.

É essencial investigar o testículo contralateral com exame de imagem (i.e. ultrassom). A elevação de marcadores traduz a persistência de doença e requer tratamento sistêmico. Raramente os marcadores tumorais séricos ultrapassam os níveis de S1. O tratamento da doença EIS deve ser o mesmo da doença metastática de bom prognóstico, três ciclos de BEP ou quatro ciclos de EP²⁷. É necessário ter cautela na interpretação de situações clínicas que cursam com aumento discreto dos marcadores, já que o aumento pode ser por outras causas.

4.3 - Estádio II

Geralmente, a doença está confinada aos linfonodos retroperitoneais, e a maioria dos pacientes serão curados com quimioterapia baseada em platina.

Seminoma IIa/b

Pacientes com linfonodos retroperitoneais < 2cm e marcadores normais podem ser observados por seis a oito semanas com repetição de exames de imagem. O tratamento sistêmico não deve ser instituído até o momento em que haja evidência inequívoca de doença metastática. São opções de tratamento: radioterapia e quimioterapia.

Radioterapia com dose de 30-36 Gy envolvendo campos de linfonodos para-aórticos e cadeias ilíacas ipsilaterais são recomendadas. A sobrevida livre de recaída em cinco anos é de 95,3% IIa e 88,3% IIb. É uma boa opção para doença de baixo volume com linfonodos < 3cm. A morbidade cardiovascular e o surgimento de neoplasias secundárias malignas são preocupações em longo prazo^{21,28,29}.

Atualmente, tratamento com quimioterapia é a preferência, com três ciclos de BEP ou 4 ciclos de EP, principalmente para os pacientes com doença linfonodal > 3cm. Não há estudos randomizados comparando as duas estratégias, mas meta-análises sugerem semelhança entre os tratamentos com uma tendência de superioridade para quimioterapia, principalmente no tratamento dos EIIb^{30,31}.

Não seminoma IIa/b

Pacientes com doença EIIa sem aumento de marcadores tumorais podem ser acompanhados por seis semanas e submetidos a novo estadiamento radiológico antes que seja determinada uma estratégia terapêutica ou antes que eles sejam tratados com linfadenectomia retroperitoneal. A cirurgia deve ser realizada dentro de quatro semanas após o último exame de imagem e sete a dez dias após a última dosagem de marcadores tumorais séricos³¹. Para pacientes com doença de baixo volume, a linfadenectomia retroperitoneal isolada pode ser curativa, entretanto, a complementação com quimioterapia está indicada para pacientes com pN2/N3 com dois a três ciclos de BEP ou dois a quatro ciclos de EP⁸.

Tabela 19. Tratamento sistêmico pós-linfadenectomia retroperitoneal^{32,33}

Achado patológico	Conduta
pN0 / pN1 / teratoma puro	Acompanhamento
pN2	QT adjuvante (dois ciclos de EP ou BEP)
pN3	QT adjuvante (EP x4 ou BEP x3)

Pacientes com doença EII e marcadores tumorais positivos, com sítios metastáticos multifocais ou em cadeias linfáticas atípicas à quimioterapia baseada em platina, é a estratégia terapêutica preferida; três ciclos de BEP ou quatro ciclos de EP²⁷. Após o tratamento primário com quimioterapia, é necessário realizar exames de reestadiamento em pelo menos quatro semanas. A presença de massas residuais > 1cm requerem complementação com linfadenectomia retroperitoneal. O achado patológico de doença viável requer acréscimo de mais dois ciclos de quimioterapia (TIP, VIP, VeIP, EP). Na ausência de massas residuais ou massas < 1cm, a vigilância é a conduta recomendada.

4.4 - Doença metastática avançada (EIIc/EIII)

O tratamento da doença metastática avançada será determinado de acordo com a classificação prognóstica IGCCCG (tabela 18)¹².

Tabela 20. Tratamento baseado na classificação prognóstica IGCCCG

Critérios IGCCCG	Seminoma	Não Seminoma
Risco baixo	3x BEP ou 4x EPΔ	3x BEP ou 4x EPΔ
Risco intermediário	4x BEP ou 4x VIPΔ	4x BEP ou 4x VIP *Δ
Risco alto	NA	4x BEP ou 4x VIP #

*Se risco intermediário for exclusivamente por aumento de DHL, pode-se considerar tratamento com 3x BEP.

#Se redução de marcadores tumorais séricos for inadequada, pode-se considerar intensificação de tratamento^{34,35}.

ΔOs regimes sem bleomicina devem ser preferidos para pacientes com taxa de filtração glomerular reduzida, com mais de 50 anos e pneumopatas⁸.

Pacientes com resposta radiológica completa e marcadores tumorais séricos negativos seguirão com acompanhamento. Os casos com resposta parcial e marcadores tumorais séricos negativos requerem complementação com linfadenectomia retroperitoneal; se tumor viável, deve-se acrescentar mais dois ciclos de quimioterapia (TIP, VIP, VeIP, EP).

4.5 - Manejo de massas residuais

Seminomas

Após o tratamento sistêmico, alguns pacientes terão massas residuais e serão candidatos a investigação com PET/CT. O PET/CT está indicado para as massas residuais > 3cm e devem ser feitos seis a oito semanas após o término do tratamento³⁶. As massas residuais menores de 3cm devem ser acompanhadas.

Tabela 21. Interpretação do resultado do PET/CT^{36,37}

Resultado do PET/CT	Conduta
Negativo	Acompanhamento. Exame com alto valor preditivo negativo
Indeterminado	Repetir imagem em seis a oito semanas
Positivo	Biópsia ou resseção de massas residuais*

*Não há necessidade de intervenção imediata, considerando que falso positivos ocorrem em até 75% dos casos.

Pacientes submetidos à resseção completa de massas residuais com histopatológico, mostrando ausência de doença viável, devem seguir em controle. Na presença de doença viável, acrescenta-se mais dois ciclos de quimioterapia (TIP, VIP, VeIP, EP)^{37,38}.

Não seminomas

A linfadenectomia retroperitoneal bilateral está indicada para pacientes com massas residuais maiores de 1cm. Os histopatológicos revelarão, em 40% dos casos, presença de tecidos fibronecrótico, em 50% teratoma maduro e em 10% tumor viável. Após a resseção cirúrgica, aqueles com necrose e teratoma podem seguir em controle, mas, na presença de doença viável, recomenda-se o acréscimo de mais dois ciclos de quimioterapia (TIP, VIP, VeIP, EP)³⁹. A abordagem cirúrgica das massas residuais menores de 1cm permanece controversa⁴⁰.

4.6 - Tratamento de segunda linha

Cerca de 20%-30% dos casos recairão após o tratamento sistêmico em primeira linha, sendo mais comum as recaídas precoces (< 2 anos). As recaídas tardias (> 2 anos) ocorrem em 2%-3% dos casos. Pacientes com massas residuais e aumento de marcadores tumorais séricos e/ou progressão radiológica devem ser considerados para tratamento em segunda linha, que pode ser com

quimioterapia em doses convencionais⁴¹ ou quimioterapia em altas doses⁴². Estudos retrospectivos sugerem superioridade da quimioterapia em altas doses em relação à quimioterapia com doses convencionais, com uma sobrevida livre de progressão em dois anos de 50% *versus* 28% e uma sobrevida global em cinco anos de 53% *versus* 41%^{43,44}.

O estudo de fase 3 TIGER (NCT 02375204), que está em andamento, randomiza pacientes para quimioterapia com doses convencionais, TIP (paclitaxel, ifosfamida e cisplatina) e quimioterapia com altas doses, TI-CE (paclitaxel, ifosfamida, carboplatina, etoposídeo), seguido de transplante, e tem como objetivo principal avaliar a sobrevida global de pacientes candidatos a segunda linha de tratamento.

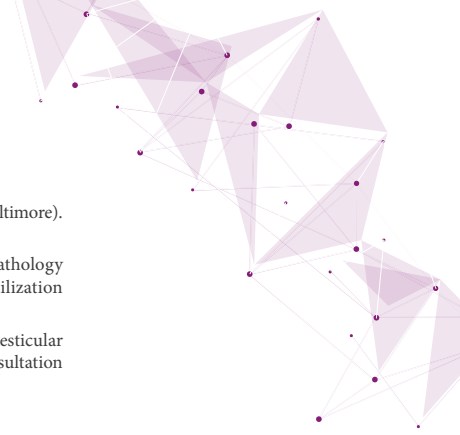
4.7 - Tratamento da doença refratária

Não há dados para determinar o melhor regime de tratamento em terceira linha. Preferencialmente, pacientes devem ser referenciados para estudos clínicos. Opções de tratamento sistêmico seriam combinações de gencitabina, paclitaxel ou oxaliplatina, ou etoposídeo oral^{45,46}. Pembrolizumabe pode ser considerado para tumores com microinstabilidade satélite ou deficiência de reparo mismatch⁴⁷. O uso de imunoterapia em tumores germinativos para populações não selecionadas mostrou atividade limitada⁴⁸.

5 - SEGUIMENTO

Tabela 22. Diretrizes de tratamentos oncológicos da SBOC – 2021

Período	Rotina
1º e 2º anos	Consulta + marcadores séricos a cada dois meses TC de abdômen e RX de tórax a cada quatro meses
3º ano	Consulta + marcadores séricos a cada três meses TC de abdômen e RX de tórax (ou TC de tórax) a cada seis meses
4º e 5º anos	Consulta + marcadores séricos a cada seis meses TC de abdômen e RX de tórax (ou TC de tórax) anuais
Orientações gerais	Controle de peso Atividade física regular Monitoramento de PA, glicemia e perfil lipídico Evitar tabagismo



REFERÊNCIAS

1. Park JS, Kim J, Elghiaty A et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12390.
2. Looijenga LHJ, Kwast THV, Grignon D et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: IV: current and future utilization of molecular-genetic tests for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(7):e66-e79.
3. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*. 2017;70(3):335-346.
4. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 2007;34(2):109-17.
5. Patel HD, Gupta M, Cheaib JG et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2020;38(5):344-353.
6. Richie JP. Surgical aspects in the treatment of patients with testicular cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991;5(6):1127-42.
7. Pierorazio PM, Cheaib J, Tema G et al. Performance characteristics of clinical staging modalities for early stage testicular germ cell tumors: a systematic review. *J Urol*. 2020;203(5):894-901.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer Version 2 [Internet]. 2020. Acessado em: 2021 Jun 1. Disponível em: < https://www.nccn.org/guidelines/category_1>.
9. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B et al. Questioning the value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for residual lesions after chemotherapy for metastatic seminoma: results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. *J Clin Oncol*. 2018;JCO1800210.
10. Pettaway CA, Brookland RK et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Penis. Springer; 2017.
11. Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol*. 2010;7(11):610-7.
12. Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(4):207-9.
13. Beyer J, Collette L, Daugaard G et al. Prognostic factors in advanced seminoma: an analysis from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):386-86.
14. Gilbert K, Nangia AK, Dupree JM et al. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol*. 2018;36(3):92.e1-92.e9.
15. Pierorazio PM, Cheaib JG, Patel HD et al. Comparative effectiveness of surveillance, primary chemotherapy, radiotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for the management of early stage testicular germ cell tumors: a systematic review. *J Urol*. 2021;205(2):370-382.
16. Nayan M, Jewett MA, Hosni A et al. Conditional risk of relapse in surveillance for clinical stage I testicular cancer. *Eur Urol*. 2017;71(1):120-127.
17. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L et al. Testicular tumour size and rete testis invasion as prognostic factors for the risk of relapse of clinical stage I seminoma testis patients under surveillance: a systematic review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2018;73(3):394-405.
18. Boormans J, Sylvester RJ, Anson-Cartwright L, Glicksman R, Hamilton RJ, Daugaard G, et al. European Association of Urology (EAU) Testicular Cancer Guidelines Panel: A new prognostic factor risk group classification for patients with clinical stage I seminoma in active surveillance. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6_suppl):410-
19. Mead GM, Fossa SD, Oliver TD et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(3):241-9.
20. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJS et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011;29(8):957-62.
21. Classen J, Schmidberger H, Meisner C et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1101-6.
22. Blok JM, Pluim H, Daugaard G et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2020;125(3):355-368.
23. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):51-7.
24. Nicolai N, Miceli R, Necchi A et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol*. 2010;58(6):912-8.

25. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2122-8.
26. Albers P, Siener R, Krega S et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2966-72.
27. Mezhvishvili Z, Managadze L. Three cycles of etoposide and cisplatin chemotherapy in clinical stage IS nonseminomatous testicular cancer. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(3-4):621-4.
28. Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK et al. Stage II Testicular Seminoma: Patterns of Care and Survival by Treatment Strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(8):513-21.
29. Detti B, Livi L, Scoccianti S et al. Management of Stage II testicular seminoma over a period of 40 years. *Urol Oncol.* 2009;27(5):534-8.
30. Garcia del Muro X, Maroto P, Gumà J et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5416-5421.
31. Paly JJ, Lin CC, Gray PJ et al. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(6):e249-e258.
32. Behnia M, Foster R, Einhorn LH et al. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer: the Indiana University experience. *Eur J Cancer.* 2000;36(4):472-5.
33. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):464-7.
34. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1442-1450.
35. Cafferty FH, White JD, Shamash J et al. Long-term outcomes with intensive induction chemotherapy (carboplatin, bleomycin, vincristine and cisplatin/bleomycin, etoposide and cisplatin) and standard bleomycin, etoposide and cisplatin in poor prognosis germ cell tumours: a randomised phase II trial (ISRCTN53643604). *Eur J Cancer.* 2020;127:139-149.
36. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1034-9.
37. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol.* 2008;179(3):936-40.
38. Flechon A, Bompas E, Biron P et al. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol.* 2002;168(5):1975-9.
39. Carver BS, Shayegan B, Serio A et al. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1033-7.
40. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien LH et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3310-7.
41. Kurobe M, Kawai K, Oikawa T et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(1):127-33.
42. Einhorn LH, Williams SD, Channess A et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007;357(4):340-8.
43. Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2178-84.
44. McHugh DJ, Feldman DR. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy for relapsed germ cell tumors. *Adv Urol.* 2018;2018:7272541.
45. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008;19(3):448-53.
46. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1990;17(1 Suppl 2):36-9.
47. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413.
48. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol.* 2018;29(1):209-214.



Capítulo 5

Câncer de pênis

1 - INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é curável em mais de 80% dos casos, já que, frequentemente, é diagnosticado em estádios iniciais. O câncer de pênis habitualmente surge no epitélio prepucial ou na glândula. 95% são de histologia escamosa, e existem vários subtipos com características clínicas e prognósticas distintas.

É uma patologia rara, representa 2% dos cânceres masculinos¹, e, no Brasil, foram registrados 5,7 casos por 100 mil pessoas/ano entre 1996 e 2006². A incidência aumenta com a idade e tem um pico na sexta década de vida. É mais comum em regiões de maior prevalência do papilomavírus humano (HPV) e cerca de 30% a 50% da carcinogênese é atribuída ao HPV³.

2 - FATORES DE RISCO E MEDIDAS DE PREVENÇÃO

São fatores de risco para câncer de pênis: fimose, balanopostites, líquen escleroso, tabagismo, infecção pelo HPV, condiloma acuminado, baixo nível socioeconômico, má higiene, solteiros, múltiplos parceiros sexuais, uso de fototerapia para tratamento de patologias dermatológicas⁴⁻⁷.

A fimose é o fator de risco mais importante para o câncer de pênis invasivo pela associação com infecções crônicas e recorrentes. A circuncisão neonatal reduz a incidência de câncer de pênis, mas o efeito protetor é menos evidente naqueles pacientes sem fimose. A circuncisão após a puberdade não tem efeito protetor⁴.

O HPV é identificado em 70%-100% das neoplasias intraepiteliais e em cerca de 50% dos cânceres invasivos. Setenta e dois por cento dos casos são relacionados ao HPV-16; 9% ao HPV-6 e 6% ao HPV-18⁸. Os cânceres de pênis relacionados ao HPV parecem ter melhor prognóstico, com uma melhor sobrevida doença específica³. Desde 2016, está disponível no SUS a vacina contra HPV para indivíduos do sexo masculino. A vacina utilizada é a quadrivalente que contempla os subtipos 6, 11, 16 e 18 e está indicada para meninos de 11-14 anos, pacientes entre nove e 26 anos HIV positivos, transplantados e com diagnóstico de câncer⁹.

Não existem dados ainda que confirmem que a vacinação contra o HPV reduza a incidência do câncer de pênis, mas já foi observada a redução de verrugas genitais e lesões pré-malignas. Provavelmente, um acompanhamento mais longo é necessário para avaliar se a vacinação de homens e meninos impactará o surgimento de novos casos de câncer de pênis. A recomendação formal de vacinar homens para esse fim varia entre países¹⁰.

3 - APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Geralmente, os cânceres de pênis se apresentam como uma doença palpável, com uma lesão visível (nodular ou ulcerada) e podem estar associados a dor, sangramento e /ou descarga peniana.

4 - PATOLOGIA

Carcinoma e células escamosas do pênis são as lesões mais comumente encontradas. A American Joint Committee on Cancer (AJCC) reconhece diferentes subtipos de carcinomas escamosos: verrucoso, papilífero escamoso, basaloide etc. Lesões de outras histologias são raras (ex.: melanomas, linfomas, sarcomas). Qualquer lesão suspeita deve ser submetida à biópsia, sempre favorecendo a excisional, para que haja a avaliação adequada da extensão^{11,12}.

4.1 - Análise do laudo histopatológico¹³

O laudo histopatológico deve descrever:

1. Sítio primário da lesão
2. Tipo histológico
3. Grau de diferenciação
4. Presença/ausência de invasão perineural
5. Profundidade da invasão
6. Presença/ausência de invasão linfovascular
7. Invasão uretral
8. Invasão do corpo esponjoso e cavernoso
9. Margens cirúrgicas
10. Avaliação linfonodal
11. Presença de HPV (p16)
12. TNM

Entre os achados histopatológicos, as características que estão relacionadas a mau prognóstico e aumento de mortalidade câncer específica são:

1. Alguns subtipos histológicos (ex.: carcinoma basaloide, carcinoma sarcomatoide, carcinoma mucoepidermoide etc.);
2. Presença de invasão perineural (IPN);
3. Presença de invasão linfovascular (ILV);
4. Profundidade da invasão;
5. Grau de diferenciação do tumor;
6. Presença de doença linfonodal e extravasamento extracapsular.

5 - ESTADIAMENTO^{8,12,14}

O estadiamento do câncer de pênis tem como objetivo definir a extensão local e o comprometimento de linfonodos inguinais. O comprometimento linfonodal é o melhor preditor de sobrevida¹⁵. Normalmente, não há necessidade de estadiamento com exames de imagem; o exame físico com palpação peniana para avaliação da extensão local, bem como a avaliação das regiões inguinais, observando número, lateralidade e características dos linfonodos inguinais, são suficientes para traçar a abordagem inicial. Em casos específicos, pode-se solicitar ultrassom com *doppler* e ressonância magnética (RM) para detalhamento da invasão do corpo peniano, principalmente quando a penectomia parcial é uma opção^{16,17}.

O padrão de disseminação linfática é previsível, com acometimento primário dos linfonodos inguinais superficiais e profundos e, posteriormente, das cadeias ilíacas. O uso de exames de imagem deve estar restrito a casos selecionados. Na ausência de linfonodos palpáveis, considerar prosseguir investigação com imagem (TC ou RM de abdômen e pelve + TC ou radiografia de tórax) se pacientes forem obesos ou se características do tumor primário (> T1b) sugerirem risco intermediário ou alto para acometimento linfonodal. Linfonodos suspeitos devem ser avaliados de forma invasiva, já que 20%-25% dos pacientes dos pacientes cN0 terão doença micrometastática¹⁸.

Na presença de linfonodos palpáveis, é importante avaliar mobilidade, número e tamanho dos linfonodos, se a doença é uni ou bilateral. Faz-se necessário prosseguir com estadiamento radiológico (TC ou RM de abdômen e pelve + TC ou radiografia de tórax ou PET/CT), para avaliação de linfonodos pélvicos e retroperitoneais, assim como metástase a distância. Cerca de 50% dos pacientes com linfonodos palpáveis terão linfonodomegalia maligna, e a outra metade terá adenopatia inflamatória secundária à infecção do tumor primário. O acréscimo da investigação radiológica provavelmente não alterará o manejo da doença, mas a TC de pelve avaliará com mais detalhes os linfonodos pélvicos, e o PET/CT pode confirmar a presença de linfonodos acometidos e presença de metástase a distância^{12,18,19}.

Categorias de risco para doença linfonodal oculta (baseiam-se em estágio, grau e presença/ausência de ILV do tumor primário)²⁰.

Risco baixo	Risco intermediário	Risco alto
pTis	T1b (com ILV)	>T2
pTa	pT1G2	Qualquer T G3/4
pT1a G1		

5.1 - Estadiamento do tumor primário

T	Definição
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (neoplasia intraepitelial peniana – NIP)
Ta	Carcinoma verrucoso não invasivo
T1a	Tumor sem ILV ou IPN e não alto grau (ex.: ≥ 3 ou sarcomatoide)
T1b	Tumor com ILV e/ou IPN ou alto grau (ex.: ≥ 3 ou sarcomatoide)
T2	Tumor invade o corpo esponjoso (glândula e/ou eixo ventral) com ou sem invasão uretral
T3	Tumor invade corpo cavernoso (incluindo túnica albugínea) com ou sem invasão uretral
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes (escroto, próstata e/ou osso púbis)

cN	Definição
cN0	Ausência de metástases em LFN
cN1	LFN inguinal móvel e palpável unilateral
cN2	≥ 2 LFN inguinais móveis e palpáveis uni ou bilaterais
cN3	Massa inguinal palpável e fixa ou linfadenectomia pélvica uni ou bilateral

Patológico	
pN	Definição
pN0	Ausência de metástases em LFN regionais
pN1	≤ 2 LFN inguinais unilaterais sem extensão extracapsular
pN2	≥ 3 LFN inguinais unilaterais ou LFN bilaterais
pN3	Extensão extracapsular ou LFN pélvicos uni ou bilaterais

5.2. Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

5.3 - Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
0is	Tis	N0	M0
0a	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
IIa	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T1-T3	N1	M0
IIIb	T1-T3	N2	M0
IV	T4	Qualquer	M0
	Qualquer	N3	M0
	Qualquer	Qualquer	M1

5.4 - Graduação histopatológica

Grau	Definição
Gx	Não avaliável
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrememente diferenciado

5.5 - Tratamento

O tratamento do câncer de pênis sofreu pouca alteração nas últimas três décadas. Não existem estudos randomizados que auxiliem na escolha do melhor tratamento, logo este deve se basear em discussões multidisciplinares em centros especializados. O tratamento para doença locorregional inclui ressecção cirúrgica e uso de estratégias poupadoras de órgão, mas, para doença metastática, o tratamento sistêmico é a principal terapia a ser empregada^{8,12,14,21}.

Manejo do tumor primário

O tratamento cirúrgico envolve a ressecção completa da lesão com confirmação de margens negativas. A margem é considerada negativa se tivermos 3mm-5mm de tecido livre de neoplasia. Pode-se optar por estratégias preservadoras de órgão ou cirurgias radicais²².

As lesões Tis, Ta e T1 são passíveis de estratégias de preservação de órgão. São opções terapia tópica, com laser, excisão local ampla, glandectomia, cirurgia

micrográfica de Moh²³. Entretanto, para pacientes com T1 G3/T2-T4, intervenção cirúrgica mais extensa com penectomia parcial ou radical é recomendada²¹.

Opções de tratamentos para preservação de órgão^{24,25}

Estadiamento	Terapia recomendada
Tis	5-FU tópico ou imiquimode precedido por circuncisão
Ta	Glandectomia parcial <i>resurfacing</i>
T1 G1-2	Glandectomia com enxerto
T1 G3	Glandectomia com reconstrução

No caso de recorrência local após tratamento conservador, a penectomia parcial é o tratamento de escolha com alta taxa de controle local e baixa taxa de recorrência¹⁴.

A radioterapia e a braquiterapia são opções para preservação de órgão. A utilização dessas estratégias pode atingir a preservação do pênis em 70%-80% dos casos, e a taxa de preservação com braquiterapia é superior à radioterapia externa (78% *versus* 64%)^{26,27}.

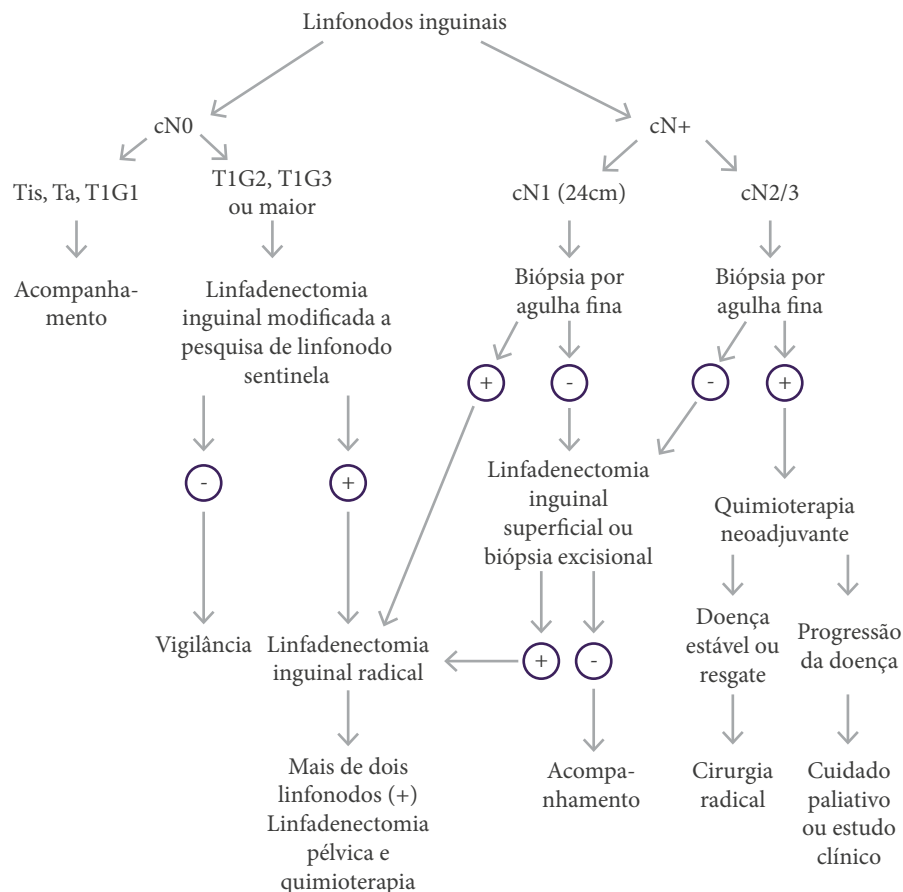
O estadiamento invasivo dos linfonodos com pesquisa de linfonodo sentinela ou linfadenectomia inguinal modificada está recomendado para todos os pacientes com doença maior que T1G1¹⁹.

Manejo dos linfonodos regionais

O manejo correto dos linfonodos é essencial para tratamento adequado do câncer de pênis.

O acometimento linfonodal é um fator prognóstico de extrema importância. Os linfonodos suspeitos devem ser sempre avaliados de forma invasiva, 20%-25% dos pacientes dos pacientes cN0 terão doença micrometastática. O estadiamento invasivo dos linfonodos com pesquisa de linfonodo sentinela ou linfadenectomia inguinal modificada está recomendado para todos os pacientes com doença maior que T1G^{19,12,14,22}. Dentre os pacientes que têm linfonodos inguinais comprometidos, 20%-30% terão metástase para linfonodos pélvicos. Se dois a três linfonodos positivos forem encontrados, a probabilidade de comprometimento das cadeias pélvicas é de 23%; quando mais de três linfonodos estão comprometidos, a probabilidade aumenta para 56%. O diâmetro da metástase inguinal e a presença de extensão extranodal também aumentam a chance de metástase pélvica^{19,12,14,22}.

Figura 12. Algoritmo de manejo linfonodal¹²



Indicações de quimioterapia neoadjuvante²⁸

1. Massa linfonodal inguinal fixa ou > 4cm;
2. Linfonodos palpáveis bilaterais;
3. Presença de linfonodos pélvicos.

O objetivo da neoadjuvância é tratar micrometástases e reduzir o tumor para facilitar a cirurgia. O regime de quimioterapia recomendado é TIP (paclitaxel, cisplatina e ifosfamida) por quatro ciclos (TRO 50%, pCR 10% e mediana de SG 17,1m)²⁸. Para pacientes com performance status reduzido, regimes com duas drogas podem ser oferecidos, baseados em extrapolações de dados de doença avançada (cisplatina e 5FU ou irinotecano), e os ineligíveis à platina podem se beneficiar com carboplatina + paclitaxel²⁹.

Indicações de quimioterapia adjuvante²⁸

1. Envolvimento linfonodal bilateral (pN2);
2. Envolvimento de linfonodos pélvicos;
3. Extensão extranodal (N3).

Regime recomendado: TIP x quatro ciclos.

Indicações de radioterapia e quimioterapia/radioterapia

Não foi avaliado de forma rigorosa em câncer de pênis. As indicações são extrapoladas da evidência existente para câncer de vulva.

Pode-se considerar na seguinte situação

Doença com envolvimento de mais de dois linfonodos inguinais ou com extensão extranodal.

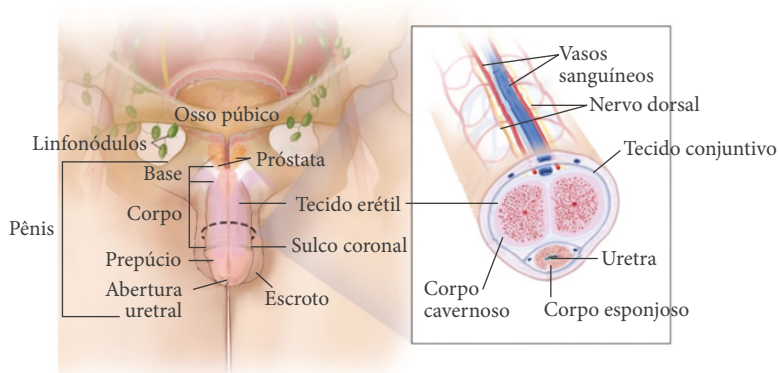
Em câncer de pênis, estudos em andamento, como InPACT (NCT02305654), tentam estabelecer o benefício de sequenciar cirurgias com quimioterapia ou quimioterapia/radioterapia.

Doença metastática

O câncer de pênis metastático tem péssimo prognóstico, com todos os pacientes indo a óbito num período de dois anos. São fatores de mau prognóstico a presença de metástase visceral e PS ECOG > 1. Genes MAML2, KITLG e JAK1 também foram associados a SG desfavorável³⁰. Para pacientes refratários à platina, o prognóstico é ainda pior, com uma mediana de sobrevida menor do que seis meses. Os estudos prospectivos avaliando eficácia de tratamentos são escassos. O esquema de tratamento mais ativo em primeira linha consiste em quimioterapia baseada em cisplatina, podendo ser cisplatina + 5-FU, TIP (cisplatina, paclitaxel e ifosfamida)²⁸, cisplatina e gemcitabina, TPF (cisplatina, docetaxel e 5-FU)³¹. TIP é o esquema preferencial, com uma taxa de resposta objetiva de 50% e uma taxa de resposta completa de 10%. Em casos selecionados, pacientes com respostas objetivas à quimioterapia sistêmica podem ser candidatos à dissecação inguinal linfonodal, entretanto a abordagem cirúrgica não deve ser indicada para pacientes que progridem em terapia sistêmica, exceto para controle sintomático¹⁸.

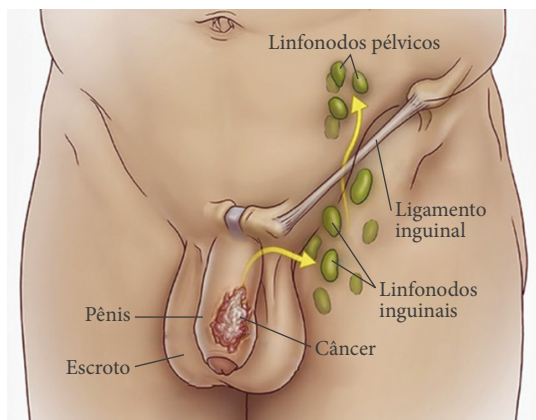
Participação em estudos clínicos deve ser prioridade para pacientes candidatos a uma segunda linha, entretanto, para pacientes selecionados, paclitaxel semanal ou cetuximabe seriam opções, mas os resultados são modestos^{29,32}. Indivíduos com alta microinstabilidade satélite (MSI-H) ou defeito de reparo *mismatch* (dMMR) podem ser candidatos a pembrolizumabe. Os inibidores de *checkpoint* estão em investigação em segunda linha. De 40% a 60% dos tumores de pênis expressam PDL1. Em cerca de 50% dos casos, estão associados ao HPV. Logo, essa estratégia terapêutica é promissora³³.

Figura 13. Anatomia do pênis (Winslow, 2017)



Disponível em: <visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=11321>.

Figura 14. Drenagem linfática peniana (The British Association of Urological Surgeons)



REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. Montes Cardona CE, Garcia-Perdomo HA. Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e117.
3. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control.* 2009;20(4):449-57.
4. Morris BJ, Gray RH, Castellsague X et al. The strong protective effect of circumcision against cancer of the penis. *Adv Urol.* 2011;2011:812368.
5. Torbrand C, Wigertz A, Drevin L et al. Socioeconomic factors and penile cancer risk and mortality; a population-based study. *BJU Int.* 2017;119(2):254-260.
6. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med.* 1990;322(16):1093-7.

7. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*. 1992;135(2):180-9.
8. DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS. Cancer: principles and practice of oncology. 11 ed. Países Baixos: Wolters Kluwer; 2019.
9. Ministério da Saúde; Secretaria De Vigilância em Saúde. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada) [Internet]. Brasília: 2018. Acessado em: 2021 Jun 1. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/Informe-T--cnico-HPV-MENINGITE.pdf>>.
10. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364(5):401-11.
11. Pettaway CA, Srigley JR, Brookland RK et al. Penis. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Nova Iorque: Springer; 2017.
12. Hakenberg OW, Minhas S, Necchi A et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(1):142-50.
13. Corbishley C, Chaux A, Colechia M et al. Carcinoma of the penis and distal urethra histopathology reporting guide. Sidney: International Collaboration on Cancer Reporting; 2018.
14. Soares A, Carvalho IT, Fonseca AG et al. Penile cancer: a Brazilian consensus statement for low- and middle-income countries. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(12):3281-3296.
15. Henriques da Costa W, Oliveira RAR, Santana BT et al. Prognostic factors in patients with penile carcinoma and inguinal lymph node metastasis. *Int J Urol*. 2015;22:669-673.
16. Bozzini G, Provenzano M, Otero RJ et al. Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. *Urol*. 2016;90:131-5.
17. Kirkham A. MRI of the penis. *Br J Radiol*. 2012;85(Spec No 1):S86-93.
18. Heyns CF, Mendoza-Valdes A, Pompeo AC. Diagnosis and staging of penile cancer. *Urol*. 2010;76(2 Suppl 1):S15-23.
19. Stecca CE, Alt M, Jiang DM et al. Recent advances in the management of penile cancer: a contemporary review of the literature. *Oncol Ther*. 2021;9:21-39.
20. Graafland NM, Lam W, Leijte JAP et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol*. 2010;58(5):742-7.
21. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BLB et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol*. 2008;97(6):487-95.
22. Philippou P, Shabbir M, Malone P et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol*. 2012;188(3):803-8.
23. Burnett AL. Penile preserving and reconstructive surgery in the management of penile cancer. *Nat Rev Urol*. 2016;13(5):249-57.
24. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol*. 2012;62(5):923-8.
25. Lucky M, Murthy KVR, Rogers B et al. The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network. *BJU Int*. 2015;115(4):595-8.
26. Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ et al. American Brachytherapy Society-Groupe Europeen de Curietherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy*. 2013;12(3):191-8.
27. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol*. 2009;27(2):189-96.
28. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3851-7.
29. Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol*. 2011;60(6):1280-4.
30. Thomas A, Vanthoor J, Vos G et al. Risk factors and molecular characterization of penile cancer: impact on prognosis and potential targets for systemic therapy. *Curr Opin Urol*. 2020;30(2):202-207.
31. Nicholson S, Hall E, Harland SJ et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer*. 2013;109(10):2554-9.
32. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*. 2014;113(6):871-7.
33. McGregor B, Sonpavde G. Immunotherapy for advanced penile cancer - rationale and potential. *Nat Rev Urol*. 2018;15(12):721-723.

