



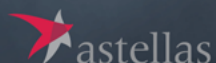
Recomendações Terapêuticas para os Tumores Malignos do **Tracto Geniturinário**

André Mansinho
João Varregoso
Mário Fontes e Sousa
Fernando Calais da Silva

4ª edição



Grupo Português
Génito - Urinário



Título Original: "Recomendações Terapêuticas para os Tumores Malignos do Tracto Geniturinário"
4ª Edição: 2024
Editor: F. Calais da Silva - Grupo Português Génito-Urinário
Patrocínio: Astelas
Design Editorial:
Produção Gráfica:

© Direitos Reservados

Recomendações Terapêuticas para os Tumores Malignos do Tracto Geniturinário

4ª Edição 2024

**André Mansinho
João Varregoso
Mário Fontes e Sousa
Fernando Calais da Silva**
Grupo Português Génito-Urinário

Visto em medicina nada ser imutável e na era actual a investigação progredir com extrema rapidez, as terapêuticas estão em constante evolução, exigindo a consequente actualização da classe médica.

Assim, achámos que tinha chegado a altura de revermos a edição das Recomendações Terapêuticas para os Tumores Malignos do Tracto Geniturinário publicada em 2007.

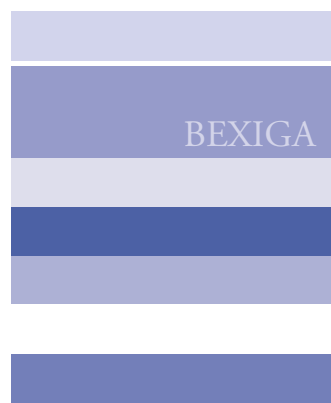
Esta nova edição responde à necessidade óbvia de adaptarmos as nossas orientações terapêuticas aos padrões definidos pelos mais recentes estudos internacionais.

Mais uma vez foi resultado do esforço conjunto de uma vasta equipa multidisciplinar, que comprometendo os seus tempos de laser, se empenhou com entusiasmo nesta tarefa.

A todos o meu MUITO OBRIGADO!



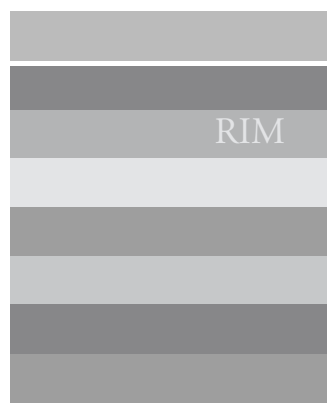
Fernando Calais da Silva



BEXIGA

Recomendações para o tratamento do Carcinoma da Bexiga

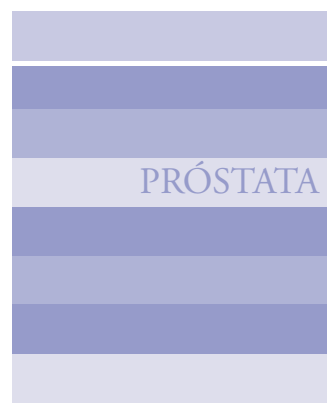
Anatomia Patológica
 Diagnóstico e Estadiamento
 Tratamento dos tumores não-músculo invasivo
 Músculo-invasivo não metastático
 Carcinoma Urotelial metastático
 Terapêutica sistêmica
 Tumores do urotélio alto
 Radioterapia
 Medicina Nuclear



RIM

Recomendações para o tratamento dos Tumores Renais

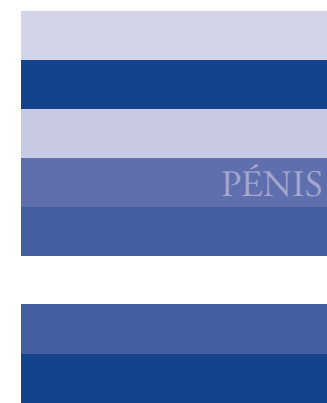
Anatomia Patológica
 Diagnóstico e Estadiamento
 Doença localizada
 Tratamento da doença localizada
 Tratamento da doença localmente avançada
 Tratamento da doença metastática
 Tratamento sistêmico
 Radioterapia
 Medicina Nuclear



PRÓSTATA

Recomendações para o tratamento do Carcinoma da Próstata

Anatomia Patológica
 Screening e Diagnóstico
 PET/CT
 Biópsia de fusão MRI/TRUS
 O papel da ressonância magnética
 Vigilância ativa
 Terapias focais
 Prostatectomia radical laparoscópica
 Prostatectomia radical robótica
 Prostatectomia radical robótica: abordagem Retzius-Sparing
 Cancro Oligometastático
 Carcinoma hormono-sensível metastático
 Hormonoterapia
 Carcinoma de alto risco M0
 Terapêutica com radioligandos do PSMA marcados com Lutécio-177
 Tratamento sistêmico do cancro resistente à castração metastática
 Radioterapia



PÊNIS

Recomendações para o tratamento do Carcinoma do Pênis

Epidemiologia
 Anatomia Patológica
 Estadiamento clínico
 Fatores de risco
 Tratamento da lesão primária
 Tratamento da doença ganglionar pélvica
 Radioterapia
 Follow-up
 Medicina Nuclear



TESTÍCULO

Recomendações Terapêuticas para os Tumores do Testículo

Anatomia patológica
 Diagnóstico
 Estadiamento
 Cirurgia
 Seminomas
 Tratamento sistêmico



BEXIGA

I. Anatomia Patológica

João Cassis
Ana Pestana Lopes
Hospital da Luz - Lisboa

1. Introdução

A avaliação da morfologia dos tumores do trato urinário permanece ainda a base para a sua classificação patológica. No entanto, vários tumores têm sido associados a diferentes alterações genéticas, pelo que, tal como acontece com outros órgãos, uma classificação molecular poderá emergir num futuro próximo, associada a novas modalidades terapêuticas como a imunoterapia. Contudo, são necessários mais estudos para a avaliação destes avanços na rotina anátomo-patológica e análise das implicações clínicas associadas.

A maioria (mais de 95%) dos carcinomas da bexiga têm origem nas células uroteliais, designando-se carcinomas de células uroteliais (CCU). Os adenocarcinomas e carcinomas pavimentocelulares puros correspondem a menos de 5%¹.

O diagnóstico anátomo-patológico pode ser feito no exame intra-operatório através de cortes de congelação, a partir do exame citológico urinário, biópsia por cistoscopia, ressecção transuretral vesical (RTU-V) ou de peça operatória (cistectomia parcial, cistectomia radical, cistoprostatectomia, exenteração pélvica anterior, entre outras).

2. Carcinoma de células uroteliais (CCU) subtipos e diferenciações

O termo “subtipo” histológico veio substituir o termo “variante” na 5ª edição da classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de tumores do trato urinário. Os diferentes subtipos de CCU podem apresentar-se como formas puras ou, mais frequentemente, associados a um componente de CCU convencional^{1,2}.

Diversos subtipos e diferenciações de CCU invasivos são reconhecidos, alguns dos quais se associam a um comportamento mais agressivo (sarcomatóide, micropapilar e plasmocitóide).

O CCU pode ainda ter diferenciação pavimentosa (Figura 1A), glandular, mülleriana e/ou neuroendócrina. A distinção entre CCU com diferentes tipos de diferenciação, de carcinoma pavimentocelular, adenocarcinoma ou carcinoma mülleriano puros, é importante. Segundo a 5ª edição da classificação da OMS de tumores do trato urinário, a identificação de um componente de CCU convencional ou de Carcinoma Urotelial in situ (CUis) faz com que o mesmo deva ser considerado como CCU, independentemente da coexistência de um tipo de diferenciação predominante. É recomendado documentar a presença e percentagem correspondente de subtipos e/ou diferenciações, uma vez que esta informação poderá ser importante para o seguimento clínico mais apropriado (ex.: carcinoma urotelial com 90% de diferenciação pavimentosa Figura 1B).

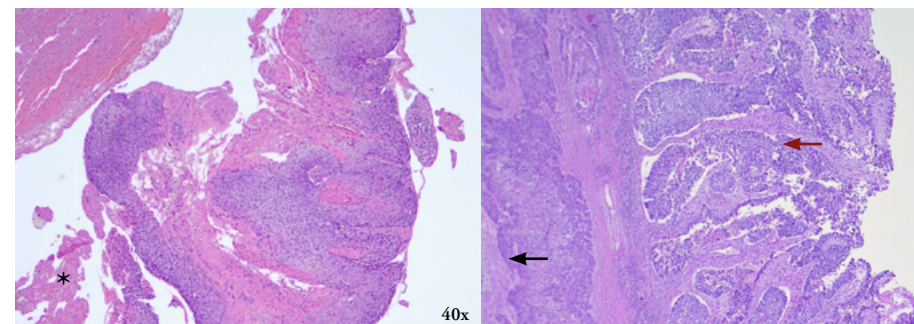
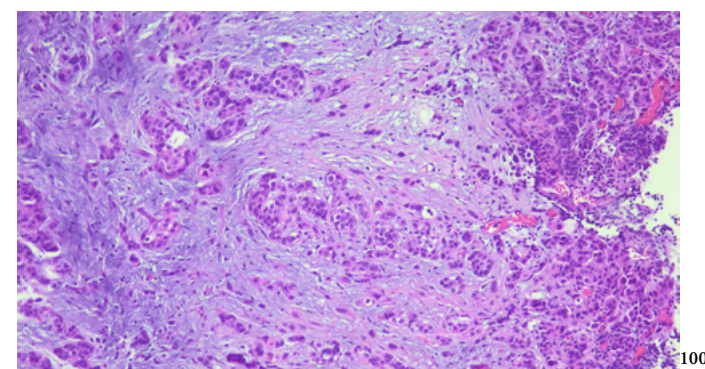


Figura 1: A - RTU com carcinoma pavimentocelular moderadamente diferenciado com necrose (*), sem evidência de componente de CCU invasivo ou situ; B - Na peça operatória de cistectomia documenta-se componente CCU convencional (←) associado a extensa (90%) diferenciação pavimentosa (←).

O carcinoma urotelial micropapilar é um subtipo histológico de CCU que corresponde a 0.6% a 2.2% dos CCU, associados a amplificação e mutação do gene ERBB2 e, frequentemente, a estágio avançado de doença com invasões linfovasculares e ganglionares^{3,4}.

O carcinoma urotelial plasmocitóide é um subtipo raro (<1%) cujas células neoplásicas se assemelham a plasmócitos que infiltram a parede vesical, podendo apresentar um padrão em células isoladas, em cordões, difuso, em ninhos, etc. Está associado a recidivas locais e carcinomatose peritoneal, e taxas de mortalidade superiores ao CCU convencional. Estes tumores estão associados a mutações CDH1, hipermetilação do promotor CDH1, que são patognomónicas para este subtipo histológico⁵. O estudo imunohistoquímico revela perda de expressão de E-caderina (ou mais raramente apenas expressão citoplasmática) e expressão aberrante de p120 (expressão citoplasmática e perda da expressão membranar).

O carcinoma urotelial nested (Figura 2) é um subtipo raro que tem características morfológicas de baixo grau, apesar de estar associado a um comportamento clínico agressivo⁶. Este subtipo pode ser difícil de identificar pelo overlap de características morfológicas com entidades benignas ou não-neoplásicas (cistite proliferativa, hiperplasia de ninhos de von Brunn, adenoma nefrogénico, ou papiloma invertido)⁷. Estes tumores estão associados a mutações do promotor TERT, que habitualmente não são encontradas nos mimickers benignos⁸. Adicionalmente, mutações FGFR3 são identificadas na maioria dos casos, tendo também sido reportadas mutações no TP53, JAK3 e CTNNB1⁹.



3. Outros tipos histológicos

Para além das neoplasias epiteliais mencionadas na Tabela 1, podem ser encontradas outras neoplasias primárias da bexiga, ainda que muito raras, nomeadamente: leiomioma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, neurofibroma, tumor fibroso solitário, hemangioma, sarcoma pós-irradiação, angiossarcoma, osteossarcoma, sarcomas pleomórfico indiferenciado, tumor de células granulares e PEComa. Estas não serão alvo de estudo neste livro.

Tabela 1 Classificação da OMS de 2022 dos Tumores Epiteliais do Trato Urológico

Tumores uroteliais
Carcinoma urotelial invasivo
Carcinoma urotelial convencional
Carcinoma urotelial, micropapilar
Carcinoma urotelial, <i>nested</i>
Carcinoma urotelial, tubular e microquístico
Carcinoma urotelial, linfopitelioma-like
Carcinoma urotelial, plasmocitóide
Carcinoma urotelial, sarcomatóide
Carcinoma urotelial, de células gigantes
Carcinoma urotelial, pouco diferenciado
Carcinoma urotelial, rico em lípidos
Carcinoma urotelial, de células claras (rico em glicogénio)
Carcinoma urotelial com diferenciação pavimentosa
Carcinoma urotelial com diferenciação glandular
Carcinoma urotelial com diferenciação trofoblástica
Carcinoma urotelial com diferenciação Mülleriana
Lesões uroteliais não invasivas
Carcinoma urotelial in situ
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, de alto grau
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, de baixo grau
Neoplasia urotelial papilar de baixo potencial de malignidade (PUNLMP)
Papiloma urotelial
Papiloma urotelial invertido
Neoplasias pavimentosas
Carcinoma pavimentocelular
Carcinoma verrucoso
Carcinoma pavimentocelular in situ

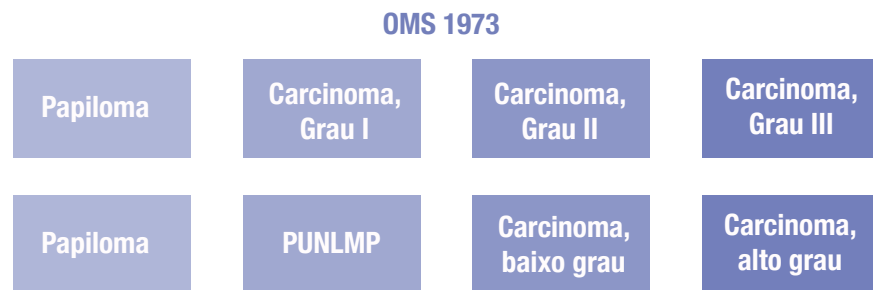
Neoplasias glandulares
Adenocarcinoma, SOE
Entérico
Mucinoso
Misto
Células em anel de sinete
Adenocarcinoma in situ
Adenoma viloso
Neoplasias diverticulares e uracais
Carcinoma diverticular
Tumores de tipo Mülleriano
Adenocarcinoma de células claras
Carcinoma endometrióide
Neoplasias neuroendócrinas
Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
Carcinoma neuroendócrino de grandes células
Neoplasia neuroendócrina mista
Tumor neuroendócrino bem diferenciado
Paraganglioma

4. Grau histológico

Desde 2004, a Organização Mundial de Saúde (OMS) adoptou o sistema de graduação da International Society of Urological Pathology (ISUP)¹⁰. O sistema de classificação da OMS/ISUP 2004/2016 é um dos sistemas mais usados globalmente, tendo sido adotado pela 8ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela American Urological Association (AUA)¹¹.

Os CCUs dividem-se genericamente em: neoplasias papilares, lesões de morfologia plana e neoplasias endofíticas/invertidas.

As neoplasias papilares são graduadas em: papilomas uroteliais, neoplasias papilares de baixo potencial de malignidade (PUNLMP), CCU papilar de baixo grau e CCU papilar de alto grau. Esta classificação baseia-se nos mecanismos moleculares definidos para as neoplasias uroteliais, sendo a definição do grau histológico de carcinoma urotelial baseada em aspetos morfológicos cito-arquiteturais.



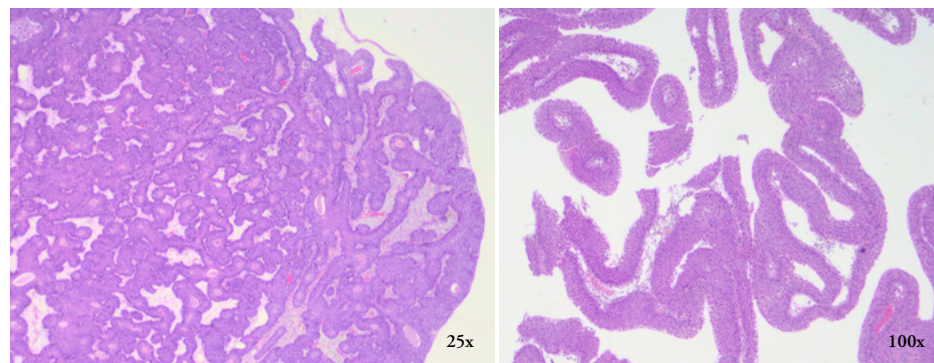
OMS 2004 / OMS 2016 / OMS 2022

Figura SEQ Tabela *ARABIC 2 Classificação de neoplasias papilares uroteliais

A classificação binária em CCU de baixo grau e CCU de alto grau continua a ser aplicada na 5ª edição da classificação da OMS de tumores do tracto urinário (Figura 2)¹. Esta classificação em dois grupos permite uma maior reprodutibilidade inter-observador, uma melhor estratificação de risco e correlação com o diagnóstico citológico segundo a Terminologia do Sistema de Paris (TPS).

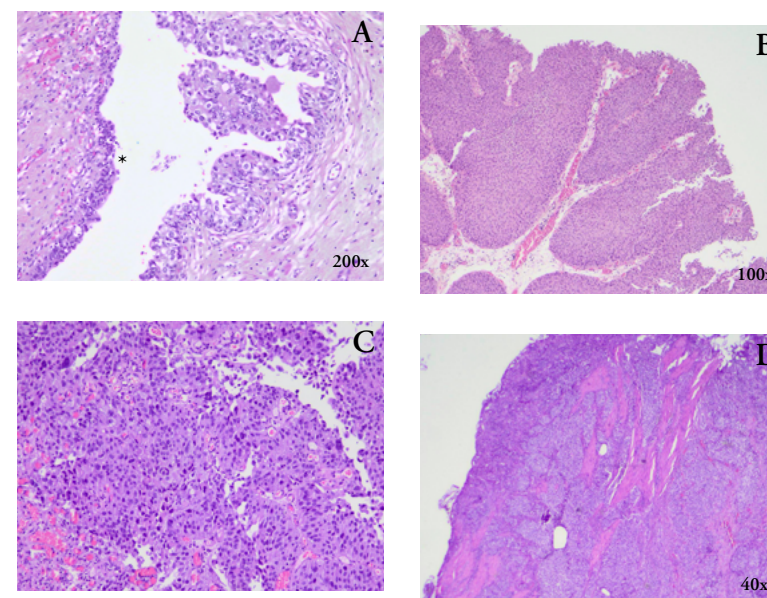
As lesões de morfologia plana englobam a displasia urotelial e o CUIs¹². Na 5ª edição da OMS, a proliferação urotelial atípica deixou de ser reconhecida como uma entidade e passou a ser considerada uma fase inicial ou um componente de carcinoma papilar não-invasivo de baixo grau¹.

As neoplasias endofíticas/invertidas incluem: papilomas invertidos (Figura 3), PUNLMP invertido, CCU invertido de baixo grau e CCU invertido de alto grau.



Relativamente a neoplasias papilares não-invasivas, a classificação de 2022 da OMS mantém a entidade PUNLMP, que segundo vários estudos tem baixas taxas de recidiva e de progressão quando comparada com o CCU de baixo grau pTa^{13,14}. Esta lesão pode apresentar padrão invertido, o que permite uma melhor correlação com os achados cistoscópicos. É importante reconhecer o padrão de crescimento invertido e diferenciar de lesões invasivas. Critérios para o diagnóstico diferencial de tumores com histologia invertida (carcinoma urotelial papilar não-invasivo, PUNLMP e papiloma urotelial) têm vindo a ser desenvolvidos.

O termo displasia no urotélio é controverso e não é sinónimo de CUIs¹¹. O diagnóstico de displasia pressupõe a existência de uma lesão pré-neoplásica sem critérios morfológicos suficientes para se fazer o diagnóstico de CUIs¹¹. O CUIs é uma lesão plana com características cito-arquiteturais de alto grau que se assemelham ao CCU papilar de alto grau, com espessura variável, mas sem padrão papilar (Figura 4A). O estudo imunohistoquímico no CUIs poderá demonstrar positividade em toda a espessura do epitélio com CK20, sobre-expressão de p53 e diminuição da expressão de CD44¹⁵. Contudo, nenhum destes marcadores é suficientemente sensível ou específico, sendo a morfologia o *gold standard* para o diagnóstico destas lesões.



Um terço dos CCU papilares não-invasivos apresentam heterogeneidade tumoral em relação ao grau histológico, com potencial impacto no prognóstico¹¹. É recomendado que os tumores papilares sejam reportados como alto grau se o componente de alto grau representar pelo menos 5% do tumor. Tumores com menos de 5% de componente de alto grau devem ser reportados como tumores de baixo grau com menos de 5% de componente de alto grau.

Numa grande percentagem de casos, os CCU invasivos são caracterizados por achados citológicos de alto grau¹. Menos frequentemente, CCU invasivos sem marcada atipia nuclear e alterações arquiteturais - quer no componente exofítico quer no componente invasivo - podem ser reportados.

Os carcinomas de baixo grau e de alto grau são caracterizados por diferenças em alterações genéticas. O carcinoma urotelial de baixo grau (Figura 4B) é caracterizado por ausência de marcada distorção da normal cito-arquitetura urotelial. Neste podemos observar ausência de marcada variação no tamanho nuclear, mitoses basais, discreta perda de polarização nuclear e ligeira variação de tamanho nuclear.

O carcinoma urotelial de alto grau (Figura 4C) é caracterizado por marcadas alterações cito-arquiteturais, com perda de polarização nuclear, presença de núcleos irregulares e pleomórficos, elevado número de mitoses, envolvendo toda a espessura do urotélio, e anaplasia.

A classificação de OMS 2022 recomenda que todos os subtipos e diferenciações divergentes sejam consideradas como alto grau. Esta abordagem pragmática tem por base a questão de se tratarem de tumores invasivos, com um comportamento igual ou mais agressivo que o do CCU convencional^{1,11}.

Os carcinomas pavimentocelulares e adenocarcinomas puros da bexiga podem ser graduados em bem diferenciados, moderadamente diferenciados ou pouco diferenciados, tendo por base o grau de diferenciação.

5. Classificação molecular

A era da medicina personalizada tem vindo a tentar integrar achados clínicos, patológicos e moleculares. Vários sistemas de classificação molecular têm sido propostos baseados no perfil genómico¹⁶⁻²¹, um dos quais por Kamoun et al., definiu seis subgrupos moleculares de CCU músculo-invasivos com diferentes prognósticos entre si¹⁶. Neste estudo, mutações FGFR3 foram mais frequentes no subtipo luminal-papilar, enquanto mutações no TP53 foram mais frequentes em carcinomas de tipo neuroendócrino, baso-escamoso e luminal-instável.

Também alterações no ERCC2 e outros genes de reparação do ADN têm sido associados a uma melhor resposta à quimioterapia com cisplatina²¹.

Apesar de neste momento não se ter conseguido definir uma classificação molecular com aplicabilidade clínica, é reconhecido o potencial nos novos avanços moleculares para o diagnóstico e seguimento dos doentes.

6. Estadiamento

Está recomendado estadiar o CCU segundo o sistema de classificação TNM (Tabela 2)²².

Os CCU não invasivos são estadiados como pTa ou pTis consoante tenham morfologia papilar ou plana, respectivamente.

A profundidade de invasão é um importante fator de prognóstico reconhecido, sendo fundamental determinar a profundidade e extensão de invasão. A invasão pode ser do tecido conjuntivo subepitelial/lâmina própria/submucosa (pT1), da camada muscular própria (pT2), dos tecidos perivesicais (pT3) ou de órgãos adjacentes (pT4).

Alguns dos pitfalls diagnósticos podem ser sentidos na avaliação de biópsias e RTU (Tabela 4), e estão relacionados com fatores relacionados com o procedimento cirúrgico / excisional, nomeadamente: artefacto de cautério, corte tangencial ou má orientação das amostras. Outros fatores que poderão comprometer a avaliação da extensão tumoral são os seguintes: estroma desmoplásico, inflamação que obscurece células tumorais isoladas a infiltrar a lâmina própria, ou alterações iatrogénicas do epitélio e parede vesical devido à terapêutica (ex.: radiação). Também características do tumor podem dificultar o estadiamento como alguns subtipos de carcinoma urotelial (ex.: subtipo nested ou micropapilar) ou disseminação de CUIs para ninhos von Brunn^{23,24,25}.

Tabela 3 Classificação pTNM (8ª edição AJCC)

pT	
pT0:	Sem evidência de tumor primário
pTa:	Carcinoma urotelial papilar não invasivo
pTis:	Carcinoma urotelial in situ: “flat tumor”
pT1:	o tumor invade a lâmina própria (tecido conjuntivo subepitelial)
pT2:	o tumor invade a camada muscular própria
pT2a:	o tumor invade superficialmente a camada muscular própria (metade interna)
pT2b:	o tumor invade a camada muscular própria profunda (metade externa)
pT3:	o tumor invade os tecidos perivesicais
pT3a:	invasão microscópica
pT3b:	invasão macroscópica (massa extravesical)
pT4:	o tumor extravesical invade qualquer um dos seguintes: estroma prostático, vesículas seminais, útero ou vagina
pT4a:	invade o estroma prostático, útero ou vagina
pT4b:	invade a parede pélvica, abdominal
pN	
pN0:	Sem metástases ganglionares
pN1:	Uma metástase ganglionar na pelve verdadeira (perivesical, obturadora, íliaca interna, íliaca externa, ou ganglionar sagrada)
pN2:	Metástases múltiplas na pelve verdadeira (perivesical, obturadora, íliaca interna, íliaca externa, ou ganglionar sagrada)
pN3:	Metástases ganglionares nos gânglios linfáticos íliacos comuns
pM	
pM1:	Metástases à distância
pM1a:	limitadas aos gânglios linfáticos para além dos íliacos comuns
pM1b:	não ganglionares

A distinção entre invasão da lâmina própria e de invasão da camada muscular própria nem sempre é fácil²⁵. A muscularis *mucosae*, pertencente à lâmina própria, pode representar um elemento confundidor para o diagnóstico visto que esta pode apresentar alterações hiperplásicas e mimetizar a camada muscular própria, principalmente ao nível da base. Por outro lado, ao nível do trígono e colo vesical a lâmina própria é mais fina e a camada muscular é mais espessa e mais superficial^{24,26}. Estes aspectos podem contribuir para o sub- ou sobre-estadiamento para pT2 (Tabela 3).

Tabela 4 Fatores que dificultam a avaliação da extensão tumoral em biópsia e RTU

Artefacto de cautério
Corte tangencial
Má orientação da amostra
Desmoplasia estromal
Inflamação
CUis envolvendo ninhos de von Brunn
Crescimento invertido
Dificuldade em distinguir muscularis mucosae de muscular própria
Muscularis mucosae hipertrofiada
Muscularis própria superficial
Tecido adiposo na lâmina própria

Numa peça de cistectomia, a invasão da camada muscular própria deve ser subdividida em pT2a e pT2b mediante a profundidade. O pT2 não é aplicável em tumores com origem em divertículos pela ausência de camada muscular própria. A detecção de invasão da camada muscular própria tem um importante impacto no prognóstico, sendo importante subclassificá-la em cistectomia em pT2a ou pT2b. A sobrevida média aos 5 anos desce de 84,8% para 59,6% quando o estágio do CCU passa de pT2a para pT2b²⁶. Contudo, a anatomia do músculo detrusor torna muitas vezes esta distinção difícil, sendo a sua avaliação feita de forma arbitrária em muitos casos²⁴.

Também a extensão tumoral para o tecido perivesical (pT3) deve ser subclassificada em pT3a e pT3b, mediante tratar-se de invasão micro- ou macroscópica, respetivamente.

A distinção entre pT2b e pT3a/b pode ser complicada e levar a alguma variabilidade inter-observador, mesmo em uropatologistas experientes²⁴. Isto acontece devido à má demarcação da junção gordura perivesical e camada externa da muscular própria, esta última tipicamente representada por fibras musculares desorganizadas.

A invasão da próstata pode acontecer por diferentes vias: (1) tumores podem primeiro invadir através da mucosa uretral e glândulas prostáticas, subsequentemente invadindo o estroma prostático (via pela mucosa transuretral), (2) invadir diretamente através da parede vesical a base prostática ou (3) invadir a gordura extravesical e atingir a próstata.

A extensão in-situ de um CCU ao longo do epitélio prostático sem invasão do estroma não deve ser considerada como pT4a.

7. Exame intra-operatório

Existem indicações definidas para a realização de exame intra-operatório (EIO) em contexto de carcinoma da bexiga²⁷. Seguem-se alguns exemplos dos motivos mais frequentes de pedidos de exame intra-operatório: 1) avaliação de margens cirúrgicas (topos dos ureteres, margem uretral, tecidos moles); 2) diagnóstico de lesões detetadas de novo; 3) confirmação histológica de suspeita de metástase.

A referenciação das margens, características e localização das lesões, bem como acesso à história clínica, são fundamentais para a realização de um EIO com qualidade.

O anatomopatologista deverá comunicar o resultado do EIO com clareza e de forma objetiva, para evitar erros de interpretação.

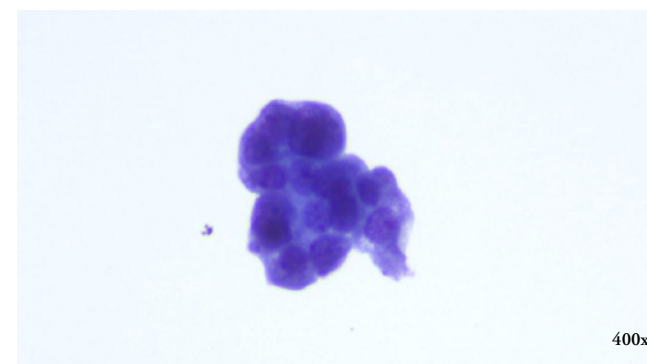
8. Citologia

A implementação do Sistema de Paris (TPS) para reportar citologia urinária foi importante para otimizar a comunicação entre patologistas e urologias, ao padronizar critérios diagnósticos, diminuindo a variabilidade inter-observador na interpretação de citologias urinárias.

A 2ª edição do Sistema de Paris (TPS 2.0) foi publicada em 2022 e teve como objetivo diminuir as taxas de categorias indeterminadas, particularmente de “atipia”, aumentando a especificidade e sensibilidade para a deteção de carcinoma urotelial de alto grau²⁸.

A TPS 2.0 compreende seis categorias diagnósticas: “não diagnóstica”, “negativa para carcinoma urotelial de alto grau”, “células uroteliais atípicas”, “suspeito para carcinoma urotelial de alto grau”, “carcinoma urotelial de alto grau” e outras neoplasias. A neoplasia urotelial de baixo grau foi transferida para a categoria “negativa para carcinoma urotelial de alto grau”. Cada categoria está associada a um risco para neoplasias de alto grau (ROHM) e a avaliação do rácio núcleo/citoplasma (N/C) foi ilustrada na TPS 2.0 com o objetivo de tornar a avaliação citológica urinária o mais uniforme e eficiente.

Os critérios para o diagnóstico de suspeito para carcinoma urotelial de alto grau são aplicáveis aos casos cujos critérios citológicos e/ou quantitativos (≤ 5 -10 células) que não são suficientes para fazer o diagnóstico de carcinoma urotelial de alto grau. O diagnóstico de carcinoma urotelial de alto grau pode ser aplicado aquando da existência de >10 células com rácio N/C ≥ 0.7 (a área de secção nuclear ocupa $\geq 70\%$ da área da célula), hiper cromasia nuclear, membranas nucleares irregulares e cromatina grosseira (Figura 5).

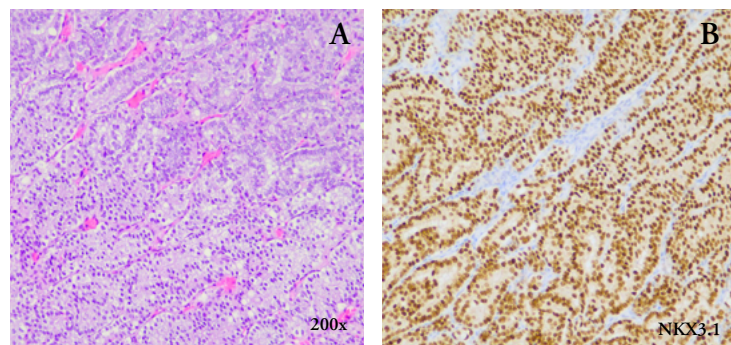


Idealmente, o diagnóstico de carcinoma urotelial de alto grau numa citologia urinária deve ser confirmado com biópsia antes de qualquer tratamento definitivo²⁹. A decisão de proceder a uma nefroureterectomia tendo por base o resultado citológico sem uma lesão endoscópica ou imagiologicamente visível não é recomendada.

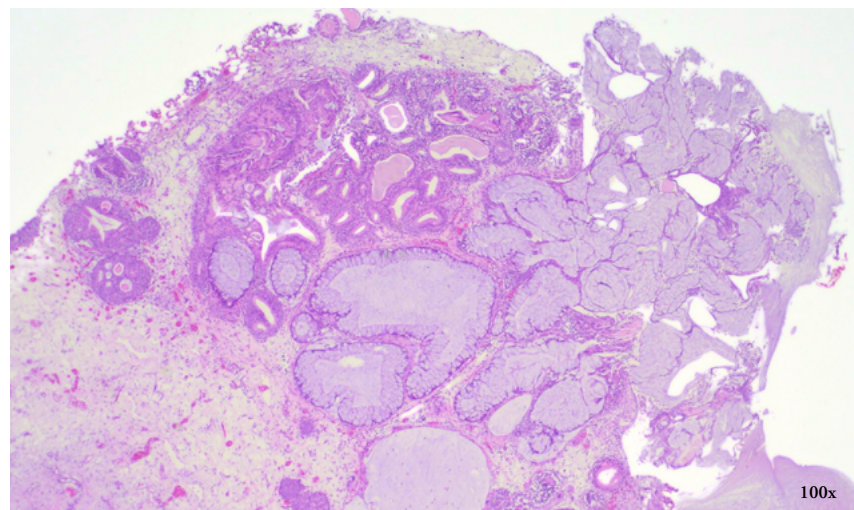
Para melhorar a acuidade diagnóstica, também podem ser usadas técnicas complementares à citologia urinária, uma delas usando tecnologia de hibridização in situ por fluorescência (FISH) -UroVysion®. Esta técnica tem uma sensibilidade variável entre 89-100% e uma especificidade entre 60-100%, e pode ser usada para monitorizar a recorrência tumoral e diagnosticar neoplasia em doentes com hematúria, mas sem antecedentes de CCU³⁰.

8. Metástases

As lesões metastáticas correspondem a 2-15% dos tumores malignos da bexiga, normalmente por extensão direta de uma neoplasia pélvica (côlon, próstata, reto e colo do útero) ^{31,32,33}. Metástases à distância são mais raras, entre as quais se destacam: estômago, pulmão e pele (melanoma). Habitualmente são lesões múltiplas, com localização intramural, não se observando CUIs nem existência de CCU papilar. O estudo imunohistoquímico é uma ferramenta útil para identificação da origem neoplásica (Figura 6A-B).



A cistite glandular florida com extravasão de muco pode mimetizar metástase adenocarcinoma mucinoso (Figura 7).



8. Comunicação entre o urologista e o patologista

O urologista é essencial para contribuir para uma análise anátomo-patológica de qualidade, devendo fornecer toda a informação necessária sobre a amostra que é enviada para estudo. Esta informação inclui dados da história clínica (história da doença atual, terapêuticas usadas quimioterapia, imunoterapia, radioterapia), localização anatómica (uretra prostática, trigono vesical, etc.) e características da lesão (tumor papilar, tumor sésil, etc.).

O uso de protocolos atualizados da *College of American Pathologists (CAP)* é útil para o anatomopatologista na elaboração de relatórios completos, claros e concisos. Também existem *guidelines* da *European Association of Urology (EAU)* sobre carcinomas músculo-invasivos e não músculo-invasivos da bexiga que auxiliam os urologistas na compreensão da informação necessária a ser considerada mais importante num relatório anátomo-patológico³⁴.

O conhecimento das limitações de determinados tipos de amostra por ambas as partes é fundamental para compreender discrepâncias diagnósticas e avaliar a eventual necessidade de repetição de um procedimento invasivo.

As consultas multidisciplinares constituem um momento importante para partilha e discussão de casos de maior grau de complexidade, bem como esclarecimento de dúvidas sobre questões clínicas, imagiológicas e/ou patológicas, pelo que a participação nas mesmas é imprescindível.

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Tumours of the urinary tract. In: WHO Classification of Tumours. Urinary and male genital tumours. 5th edition. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2022.
2. Paner GP, Kamat A, Netto GJ, Samarasinghe H, Varma M, Bubendorf L. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Current Issues in Bladder Cancer. Working Group 2. *Am J Surg Pathol.* 2023;48(1).
3. Tschui J, Vassella E, Bandi N, et al. Morphological and molecular characteristics of HER2 amplified urothelial bladder cancer. *Virchows Arch.* 2015;466(6):703-710. doi:10.1007/s00428-015-1729-4
4. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Modern Pathology.* 2009;22:S96-S118. doi:10.1038/modpathol.2009.26
5. Al-Ahmadie HA, Iyer G, Lee BH, et al. Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer. *Nat Genet.* 2016;48(4):356-358. doi:10.1038/ng.3503
6. Sten Holmäng, Sonny L. Johansson. The Nested Variant of Transitional Cell Carcinoma - A Rare Neoplasm with Poor Prognosis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 2001;35(2):102-105. doi:10.1080/003655901750170425
7. Volmar KE, Chan TY, De Marzo AM, Epstein JI. Florid von Brunn Nests Mimicking Urothelial Carcinoma: A Morphologic and Immunohistochemical Comparison to the Nested Variant of Urothelial Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2003;27(9):1243-1252. doi:10.1097/0000478-200309000-00008
8. Weyerer V, Weisser R, Moskalev EA, et al. Distinct genetic alterations and luminal molecular subtype in nested variant of urothelial carcinoma. *Histopathology.* 2019;75(6):865-875. doi:10.1111/his.13958
9. Weyerer V, Eckstein M, Compérat E, et al. Pure Large Nested Variant of Urothelial Carcinoma (LNUC) Is the Prototype of an FGFR3 Mutated Aggressive Urothelial Carcinoma with Luminal-Papillary Phenotype. *Cancers.* 2020;12(3):763. doi:10.3390/cancers12030763
10. Eble JN, Sauter G, Epstein J, et al., editors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon (France): IARC Press; 2004. (WHO classification of tumours series, 3rd ed.; vol. 7).

11. Raspollini MR, Comperat EM, Lopez-Beltran A, et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. *Pathologica*. Published online January 2023;1-9. doi:10.32074/1591-951X-838
12. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. 2019;74(1):68-76. doi:10.1111/his.13762
13. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. RECURRENCE AND PROGRESSION IN LOW GRADE PAPILLARY UROTHELIAL TUMORS. *Journal of Urology*. 1999;162(3 Part 1):702-707. doi:10.1097/00005392-199909010-00019
14. Maxwell JB, Wang C, Wiebe N, Yilmaz A, Trpkov K. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol*. 2015;10(1):3. doi:10.1186/s13000-015-0234-z
15. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D. Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Bladder Lesions: Report From the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. *American Journal of Surgical Pathology*. 2014;38(8):e20-e34. doi:10.1097/PAS.0000000000000240
16. Kamoun A, De Reyniès A, Allory Y, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology*. 2020;77(4):420-433. doi:10.1016/j.eururo.2019.09.006
17. Sjödhahl G, Lövgren K, Lauss M, et al. Toward a Molecular Pathologic Classification of Urothelial Carcinoma. *The American Journal of Pathology*. 2013;183(3):681-691. doi:10.1016/j.ajpath.2013.05.013
18. Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014;25(2):152-165. doi:10.1016/j.ccr.2014.01.009
19. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 2017;171(3):540-556.e25. doi:10.1016/j.cell.2017.09.007
20. Mo Q, Nikolos F, Chen F, et al. Prognostic Power of a Tumor Differentiation Gene Signature for Bladder Urothelial Carcinomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(5):448-459. doi:10.1093/jnci/djx243
21. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic ERCC2 Mutations Correlate with Cisplatin Sensitivity in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *Cancer Discovery*. 2014;4(10):1140-1153. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0623
22. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
23. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Modern Pathology*. 2009;22:S70-S95. doi:10.1038/modpathol.2009.1
24. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variations. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017;24(3):113-127. doi:10.1097/PAP.0000000000000152
25. Raspollini MR, Montironi R, Mazzucchelli R, Cimadamore A, Cheng L, Lopez-Beltran A. pT1 high-grade bladder cancer: histologic criteria, pitfalls in the assessment of invasion, and substaging. *Virchows Arch*. 2020;477(1):3-16. doi:10.1007/s00428-020-02808-6
26. Compérat E, Oszwald A, Wasinger G, et al. Updated pathology reporting standards for bladder cancer: biopsies, transurethral resections and radical cystectomies. *World J Urol*. 2022;40(4):915-927. doi:10.1007/s00345-021-03831-1
27. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*. 2021;79(1):82-104. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055
28. Wojcik EM, Kurtycz DF, Rosenthal DL. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*, 2nd ed. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2022
29. McIntire PJ, Snow JT, Robinson BD, et al. Improved correlation of urinary cytology specimens using The Paris System in biopsy-proven upper tract urothelial carcinomas. *Cancer Cytopathology*. 2018;126(7):498-504. doi:10.1002/cncy.22005
30. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: Meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2008;26(6):646-651. doi:10.1016/j.urolonc.2007.06.002
18. Elia G, Stewart S, Makhuli ZN, et al. Metastatic Breast Cancer Diagnosed During a Work-up for Urinary Incontinence: A Case Report. *Int Urogynecol J*. 1999;10(1):39-42. doi:10.1007/PL00004013
19. Bates, Baithun. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology*. 2000;36(1):32-40. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.00797
20. Feldman PA, Madeb R, Naroditsky I, Halachmi S, Nativ O. Metastatic breast cancer to the bladder: a diagnostic challenge and review of the literature. *Urology*. 2002;59(1):138. doi:10.1016/S0090-4295(01)01489-3.
34. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*. 2021;79(1):82-104. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055

II. Diagnóstico e estadiamento do cancro da bexiga não-músculo invasivo

Cláudia Fernandes¹, Teresa Pina Vaz^{1,2}, Francisco Botelho^{1,3}

1 ULS São João, Porto, Portugal

2 Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

3 Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS), Escola de Medicina da Universidade do Minho

1. Introdução

A neoplasia da bexiga apresenta-se em 85% dos casos com hematuria macroscópica com padrão intermitente ⁽¹⁻³⁾. A hematuria macroscópica, em comparação com a microscópica parece relacionar-se com estadios de doença mais avançados ao diagnóstico ⁽⁴⁾. A presença de sintomas urinários irritativos, também pode ser um sintoma de cancro da bexiga, nomeadamente de Carcinoma in situ (CIS).

1.1 Avaliação inicial

- História clínica com antecedentes médicos e cirúrgicos, medicação, alergias e história familiar (se história familiar pensar na possibilidade de síndrome de Lynch). ⁽⁵⁻⁷⁾.
- Exame objetivo: apenas avaliação do estado geral (fazer palpação bimanual aquando da resseção transuretral da bexiga (RTU-V), sob anestesia geral) ⁽⁵⁾.

2. Exames complementares de diagnóstico

2.1- A ecografia tem um papel limitado na avaliação da neoplasia da bexiga dada a sua moderada sensibilidade para a deteção de anomalias do trato urinário alto e baixo. Embora possibilite a caracterização de massas renais e deteção de hidronefrose, não identifica a sua causa em todas as situações. Permite identificar massa endoluminal na bexiga, ainda que sem evidencia clara da sua natureza neoplásica. Lesões planas ou pequenas poderão ser mais dificilmente identificadas e por isso a normalidade de uma ecografia reno-vesical não permite excluir a presença de neoplasia (8, 9). Da mesma forma, também não permite excluir neoplasia do urotélio alto, e por isso, não substitui a tomografia computadorizada.

2.2- A Tomografia Computadorizada com urografia (uroTAC) é um exame utilizado no estudo das neoplasias da bexiga. Tem como intuito a deteção de tumores papilares no trato urinário alto e baixo (representados por defeitos de preenchimento ou massas) e/ ou hidronefrose. Contudo, têm-se levantado algumas questões relativas à relevância na avaliação inicial do tumor da bexiga já que a incidência de neoplasias do urotélio alto é baixa (1.8%). Ainda assim, esta percentagem aumenta de forma significativa para 7.5% quando os tumores se localizam no trígono ⁽¹⁰⁾ e nos tumores de alto risco e múltiplos ⁽¹¹⁾.

Assim, perante lesões múltiplas, do trígono e de alto grau, deve ser sempre feita avaliação do trato urinário alto com uroTAC e faz parte do estudo de uma hematuria macroscópica para excluir neoplasias do urotélio alto.

A Ressonância Magnética (RMN) surge como alternativa ao uroTAC em casos de alergia ao contraste ou insuficiência renal moderada ⁽¹²⁾.

2.3- A RMN multiparamétrica) ainda não tem um papel bem estabelecido no diagnóstico ou estadiamento do cancro da bexiga ⁽¹³⁾ embora tenha interesse crescente e maior evidência como forma de orientação rápida de doentes com suspeita de doença musculo-invasiva ⁽¹⁴⁾. Ainda assim, as recomendações americanas consideram que a RMN pélvica pode ser considerada nos tumores de alto grau ou sésseis para estadiamento local ^(15, 16).

3. Citologia urinária e biomarcadores

A citologia urinária permite a avaliação de células exfoliadas neoplásicas da urina e deverá ser utilizada como adjuvante no diagnóstico de tumores uroteliais. ⁽¹⁷⁾. Este é um exame muito específico, mas com limitações na sensibilidade, nomeadamente nos tumores de baixo grau. ⁽¹⁸⁾. A utilização de biomarcadores urinários tem sido amplamente estudada com vista a tentar ultrapassar a limitação da baixa sensibilidade da citologia urinária para os tumores de baixo grau. Contudo, os biomarcadores urinários disponíveis, embora apresentem maior sensibilidade que a citologia, têm menor especificidade ⁽¹⁹⁾, sendo altamente influenciados por alterações externas benignas como infeções urinárias, hematuria, instilações prévias de BCG ⁽²⁰⁾. Eles podem ser usados no diagnóstico e seguimento dos doentes com cancro da bexiga, mas ainda é incerto se podem substituir os exames clássicos.

4. Cistoscopia

A cistoscopia é o exame Gold standard no diagnóstico do cancro da bexiga. Permite a inspeção da bexiga por via de uma câmara endoscópica introduzida pela uretra. Deve ser feita em todos os doentes com suspeita de cancro da bexiga exceto nos casos cuja suspeita é tão elevada no exame de imagem que os doentes podem ser orientados diretamente para resseção transuretral da bexiga (RTU-V). A cistoscopia deve ser realizada de forma sistematizada, com avaliação da uretra e de todas as paredes vesicais, com descrição de todas as características macroscópicas do tumor (localização, tamanho, número e aparência) e anomalias da mucosa durante a cistoscopia. No caso de lesões de CIS, estas podem ter um aspeto inespecífico ou mesmo indetetáveis ao olho humano.

Para tentar colmatar este problema de identificação de CIS, têm sido desenvolvidos novos métodos de visualização durante a cistoscopia, em alternativa à tradicional cistoscopia com luz branca. O diagnóstico fotodinâmico com uso de luz azul ou fluorescência parece aumentar o diagnóstico de neoplasia da bexiga sobretudo de CIS e por isso, se disponível, deve ser usado em complementaridade ⁽²¹⁾.

Em suma:

- Avaliação de um doente com hematuria macroscópica: cistoscopia e uro TAC
- Avaliação de um doente com hematuria microscópica ⁽²²⁾: depende do risco do doente (tabela 1).
 - Baixo risco: repetir estudo sumário de urina (SEU) em 6 meses ou realizar cistoscopia e ecografia renal. Se avaliação negativa, deve-se considerar reavaliação com ESU aos 12 meses; se positiva deve-se considerar avaliação com TAC ou observação.
 - Risco intermédio: cistoscopia e ecografia renal. Se avaliação negativa, deve-se considerar reavaliação com ESU aos 12 meses. Se positiva, deve-se tratar segundo as indicações.
 - Alto risco: cistoscopia e uroTAC.
- Doente com exame de imagem suspeita de neoplasia da bexiga: se dúvidas realizar cistoscopia; se imagem muito sugestiva não fazer mais exames

Tabela 1- Estratificação de risco

Baixo risco (todos os critérios)	Risco intermédio (pelo menos um critério)	Alto risco (qualquer um dos critérios)
<ul style="list-style-type: none"> Mulher com <50 anos, homén <40 anos; Nunca fumou ou fumador com <10 UMA; 3-10 GR/CAP numa única SEU; Sem fatores de risco para carcinoma urotelial*. 	<ul style="list-style-type: none"> Mulher com 50-59 anos, homem com 40-49 anos; 10-30 UMA; 11-25 GR/CA numa única análise sumária de urina; Doente de baixo risco sem avaliação prévia e 3-10 GR/CAP num ESU repetido; Fatores de risco adicionais para carcinoma urotelial**. 	<ul style="list-style-type: none"> Mulher ou homem com ≥ 60 anos; > 30 UMA; > 25 GR/CA numa única análise sumária de urina; História de hematuria macroscópica.

CA = ampo de ampliação, ESU = estudo sumário de urina, GR = glóbulos rubros, UMA = unidades maço ano

*Fatores de risco: Idade, sexo masculino, história de tabagismo, grau de hematuria microscópica, hematuria microscópica persistente, história de macrohematuria.

**Fatores de risco adicionais: Sintomas trato urinário baixo irritativos, história de radioterapia pélvica, história de quimioterapia com ciclofosfamida/ ifosfamida, história familiar de carcinoma do urotélio ou síndrome de Lynch, exposição ocupacional a benzeno ou aminas aromáticas, algiação crónica.

5. Ressecção transuretral da bexiga (RTU-V)

A RTU-V é crucial para avaliação histológica, estadiamento local e primeiro passo no tratamento das lesões suspeitas de neoplasia da bexiga ⁽²³⁾.

Deve ser realizada forma sistematizada, completa e com representação da camada muscular ⁽²¹⁾:

- Inspeção toda a uretra e de todo o revestimento urotelial da bexiga;
- Ressecção do tumor: em bloco ou em frações (parte exofítica do tumor, parede subjacente da bexiga e bordas da área de ressecção). Idealmente enviar a base do tumor para análise anatomopatológica em separado da porção exofítica, sobretudo em tumores grandes e multifocais ou quando a ressecção em bloco não é viável.

- Evitar a cauterização tanto quanto possível durante a RTU-V para evitar deterioração do tecido.
- O relatório da RTU-V deve descrever a localização do tumor, aparência, tamanho e multifocalidade, todos os passos do procedimento, extensão, descrever se a ressecção foi completa ou incompleta macroscopicamente em extensão e profundidade, bem como quaisquer complicações.

A presença de tumores no colo da bexiga associa-se a maior risco de invasão da uretra prostática e por isso, nestas situações também está recomendada a biópsia de uretra prostática, na área pré-colicular, entre as 5 e 7h ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Há um risco significativo de tumor residual após a primeira RTU-V ⁽²⁷⁾ que se associa a piores resultados oncológicos sendo que a ausência de representação muscular está associada a alto risco de doença residual, recidivas precoces e sub-estadiamento ⁽²⁸⁾ e por isso é importante que esta camada esteja presente,

Assim, é recomendado que perante uma RTU-V primária incompleta, sem representação da camada muscular (exceto se pTa de baixo grau ou só CIS) ou no caso de invasão do tecido conjuntivo (pT1) a realização de uma RTU-V 2nd-look ^(12, 21). Esta segunda ressecção deve ser feita 2 a 6 semanas após a primeira RTU-V ⁽²⁹⁾.

Tabela 2- Classificação TNM 2017 do cancro da bexiga ⁽³⁰⁾

T - Tumor primário
TX - Tumor primário não pode ser avaliado
T0 - Sem evidência de tumor primário
Ta - Carcinoma papilífero não invasivo
Tis - Carcinoma in situ: 'tumor plano'
T1 - Tumor invade tecido conjuntivo subepitelial
T2 - Tumor invade músculo
T2a - Tumor invade músculo superficial (metade interna)
T2b - Tumor invade músculo profundo (metade externa)
T3 - Tumor invade tecido perivesical
T3a - Microscopicamente
T3b - Macroscopicamente (massa extravascular)
T4 - Tumor invade qualquer dos seguintes: estroma da próstata, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal
T4a - Tumor invade estroma da próstata, vesículas seminais, útero ou vagina
T4b - Tumor invade parede pélvica ou parede abdominal
N - Gânglios linfáticos regionais
NX - Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0 - Sem metástase nos gânglios linfáticos regionais
N1 - Metástase em um único gânglio linfático na verdadeira pelve (hipogástrico, obturador, íliaco externo ou presacral)
N2 - Metástase em múltiplos gânglios linfáticos regionais na verdadeira pelve (hipogástrico, obturador, íliaco externo ou presacral)

N2 - Metástase em múltiplos gânglios linfáticos regionais na verdadeira pelve (hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou presacral)

N3 - Metástase em gânglio(s) linfático(s) ilíaco(s) comum(ns)

M - Metástase à distância

M0 - Sem metástase à distância

M1a - Gânglios linfáticos não regionais

M1b - Outras metástases à distância

6. Citologia positiva sem imagem visível no Uro-TAC e cistoscopia

Num doente com cistoscopia e Uro-TAC negativos, mas com citologia positiva, é aconselhável que se realizem biópsias sistemáticas de toda a bexiga e da uretra prostática, assim como a colheita de citologia diferencial ureteral, com ou sem inspeção do trato urinário alto, com recurso a ureterorenoscopia⁽⁵⁾, visto que, uma citologia positiva é apenas indicativa da presença de tumor urotelial e não da sua localização.

Bibliografia

1. Alishahi S, Byrne D, Goodman CM, Baxby K. Haematuria investigation based on a standard protocol: emphasis on the diagnosis of urological malignancy. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 2002;47(1):422-7.
2. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU international*. 2006;97(2):301-5; discussion 5.
3. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2012;188(6 Suppl):2473-81.
4. Dyrskjot L, Reinert T, Algaba F, Christensen E, Nieboer D, Hermann GG, et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *European urology*. 2017;72(3):461-9.
5. Bivalacqua MKTJ. In: Elsevier, editor. *Campbell-Walsh-Wein Urology - Tumors of the Bladder* 12 ed 2021.
6. Carlo MI, Ravichandran V, Srinivasan P, Bandlamudi C, Kemel Y, Ceyhan-Birsoy O, et al. Cancer Susceptibility Mutations in Patients With Urothelial Malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(5):406-14.
7. van der Post RS, Kiemeneij LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *Journal of medical genetics*. 2010;47(7):464-70.
8. Boman H, Hedelin H, Holmäng S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form information with 2-year follow-up. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2001;35(6):497-501.
9. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *The Journal of urology*. 2000;164(4):1183-7.
10. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *European radiology*. 2006;16(12):2670-86.
11. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *The Journal of urology*. 2005;174(3):859-61; discussion 61.
12. Guidelines NCCN. *NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology - Bladder Cancer* 2024.
13. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surgical oncology clinics of North America*. 2014;23(4):863-910.
14. Watanabe M, Taguchi S, Machida H, Tambo M, Takeshita Y, Kariyasu T, et al. Clinical validity of non-contrast-enhanced VI-RADS: prospective study using 3-T MRI with high-gradient magnetic field. *European radiology*. 2022;32(11):7513-21.
15. Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;184(1):121-7.
16. Wu LM, Chen XX, Xu JR, Zhang XF, Suo ST, Yao QY, et al. Clinical value of T2-weighted imaging combined with diffusion-weighted imaging in preoperative T staging of urinary bladder cancer: a large-scale, multiobserver prospective study on 3.0-T MRI. *Academic radiology*. 2013;20(8):939-46.
17. Papanicolaou GN, Marshall VF. URINE SEDIMENT SMEARS AS A DIAGNOSTIC PROCEDURE IN CANCERS OF THE URINARY TRACT. *Science (New York, NY)*. 1945;101(2629):519-20.
18. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urologic oncology*. 2015;33(2):66.e25-31.
19. Wojcik EM, Kurtz DFI, Rosenthal DL. We'll always have Paris The Paris System for Reporting Urinary Cytology 2022. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2022;11(2):62-6.
20. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D'Andrea D, Gust KM, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World journal of urology*. 2018;36(12):1981-95.
21. Urology EAo. *EAU guidelines on non-muscle invasive bladder cancer (TaT1 and CIS) 2024*.
22. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *The Journal of urology*. 2020;204(4):778-86.
23. Rouprêt M, Gontero P, McCracken SRC, Dudderidge T, Stockley J, Kennedy A, et al. Reducing the Frequency of Follow-up Cystoscopy in Low-grade pTa Non-muscle-invasive Bladder Cancer Using the ADXBLADDER Biomarker. *Eur Urol Focus*. 2022;8(6):1643-9.
24. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. European urology*. 1999;35(4):267-71.
25. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *European urology*. 2012;62(1):118-25.
26. Baltacı S, Bozlu M, Yıldırım A, Gökçe M, Tinay İ, Aslan G, et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *BJU international*. 2015;116(5):721-6.
27. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 1995;2 Suppl 2:8-22.
28. Hashem A, Mosbah A, El-Tabey NA, Laymon M, Ibrahim EH, Elhamid MA, et al. Holmium Laser En-bloc Resection Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors for Treatment of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1035-43.
29. Palou J, Pisano F, Sylvester R, Joniau S, Serretta V, Larré S, et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World journal of urology*. 2018;36(10):1621-7.
30. Wiley-Blackwell UICC. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2017(8th Edition.).

III. Tratamento Cancro da Bexiga Não-músculo invasivo

Teresa Pina-Vaz, Claudia Nogueira Fernandes, Francisco Botelho
Hospital de São João

Um doente com suspeita de tumor da bexiga deve ser submetido a uma ressecção transuretral vesical (RTU-V), sendo esta a pedra basilar do tratamento do cancro da bexiga. Trata-se de um procedimento endoscópico com papel diagnóstico e terapêutico, que deve compreender uma descrição pormenorizada dos achados endoscópicos, como a localização das lesões, sua dimensão e morfologia, e considerações relativas à ressecção, nomeadamente se esta foi aparentemente completa.⁽¹⁾

A ressecção pode ser feita em piecemeal (fragmentos) ou en-bloc (em bloco), com energia monopolar, bipolar ou laser^(2,3). Alguns estudos demonstram que a ressecção em bloco permite uma maior representação da camada muscular, um menor risco de reflexo obturador e menor dano do fragmento pela cauterização⁽⁴⁻⁷⁾. No entanto, em alguns tumores é tecnicamente mais difícil e no caso de tumores grandes implicaria uma posterior fragmentação da peça para permitir a sua remoção por via endoscópica.

Com o intuito de melhorar a visualização de pequenas lesões durante a RTU-V e diminuir as recidivas foram desenvolvidas várias técnicas: o diagnóstico fotodinâmico (PDD) com luz azul após instilação de ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou ácido hexaminolevulínico (HAL), e a imagem por banda estreita (NBI), sistema IMAGE STM e a micro-endoscopia a laser confocal. Contudo o uso destes métodos é ainda controverso e requer validação.

A análise histopatológica deve incluir um relatório completo, fornecendo não só o subtipo histológico, mas também o grau e estadiamento do tumor. Com estes elementos, é possível estratificar o risco de progressão e recorrência do doente, permitindo uma decisão terapêutica ajustada. O estadiamento é baseado no sistema TNM e o grau deve ser relatado de acordo com as classificações da WHO 1973 (G1-G3) e WHO 2004/2016 (LG, HG).

O sistema WHO 1973 parece ser um melhor preditor de progressão, enquanto o WHO 2004/2016 tem maior reprodutibilidade, recomendando-se a utilização de ambos os sistemas^(8,9).

O tratamento do cancro da bexiga não-músculo invasivo varia de acordo com o risco de progressão da doença^(Tabela 1) facilmente calculado pela aplicação “EAU NMIBC Risk Calculator”: baixo risco, intermédio, alto e muito alto risco⁽¹⁰⁾. Dependendo do risco, podem ser oferecidas diferentes alternativas terapêuticas.

A todos os doentes com cancro da bexiga e que sejam fumadores deve ser explicada a ligação entre o tabagismo e a incidência e prognóstico do cancro da bexiga e incentivada a sua cessação.

O tratamento do cancro da bexiga não-músculo invasivo varia de acordo com o risco de progressão da doença^(Tabela 1) facilmente calculado pela aplicação “EAU NMIBC Risk Calculator”: baixo risco, intermédio, alto e muito alto risco⁽¹⁰⁾. Dependendo do risco, podem ser oferecidas diferentes alternativas terapêuticas. A todos os doentes com cancro da bexiga e que sejam fumadores deve ser explicada a ligação entre o tabagismo e a incidência e prognóstico do cancro da bexiga e incentivada a sua cessação.

Doentes de baixo risco têm um risco baixo de progressão da doença, pelo que a instilação pós-operatória com quimioterapia intravesical é considerada suficiente^(11,12). Esta deve ser feita nas primeiras 24 horas pós-operatórias, mas está contra-indicada nos casos de perfuração vesical. As opções terapêuticas incluem mitomicina C (MMC), gemcitabina e as antraciclina (epirrubicina, doxorubicina, pirarubicina)^(11,13,14). Em casos raros de tumores da bexiga de baixo risco e que recidivam com lesões pequenas poderá ser feita biópsia e fulguração no gabinete (evitando a RTU-V no bloco) ou apenas vigilância em doentes muito selecionados.

Doentes com risco intermédio têm um risco intermédio de progressão (7.4% a 8.5% após 10 anos)⁽¹⁰⁾, e devem ser tratados com quimioterapia intravesical ou com imunoterapia intra-vesical durante 1 ano.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ A imunoterapia consiste na instilação de um Bacilo de Calmette Guérin (BCG) que é a estirpe atenuada de Mycobacterium bovis. Está demonstrada a superioridade do BCG em relação à quimioterapia, mas também está associado a mais efeitos laterais⁽¹⁹⁾. Existem vários esquemas para o tratamento intravesical com BCG, mas o mais utilizado é o do EORTC com uma fase de indução de 6 semanas, seguidas de uma fase de manutenção por 3 semanas aos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses, dependendo do risco e tolerância do doente⁽²⁰⁾.

Os doentes de grupo de alto risco têm um risco elevado de progressão (14% após 10 anos)⁽¹⁰⁾. Nestes doentes está indicado o tratamento intravesical com BCG em dose completa durante 1 a 3 anos. O benefício adicional do segundo e terceiro ano de manutenção deve ser ponderado contra os custos acrescidos, efeitos laterais e problemas associados à escassez mundial de BCG. Devido ao elevado risco de progressão, pode também ser equacionada a cistectomia radical. Doentes de grupo de muito alto risco têm um risco extremamente elevado de progressão do tumor (53.1 a 58.6% após 10 anos), pelo que nestes doentes deve ser ponderada a cistectomia radical⁽¹⁰⁾.

A cistectomia radical é também uma opção no caso de variantes histológicas, doentes não responsivos ou refratários ao BCG ou ainda perante contra-indicações ao BCG. Esta opção terapêutica deve ser cuidadosamente discutida com o doente e ponderada relativamente os seus riscos, morbidade e qualidade de vida.

Tabela 1 - Grupos de risco e fatores de prognóstico da EAU⁽²¹⁾

Risk Group	Características
Low Risk	<ul style="list-style-type: none"> A primary, single, TaT1 LG/G1 tumour <3 cm in diameter without CIS in a patient <70 years A primary Ta LG/G1 tumour without CIS with at most ONE of the additional clinical risk factors
Intermediate Risk	<ul style="list-style-type: none"> Patients without CIS who are not included in either the low-, high-, or very high-risk groups
High Risk	<ul style="list-style-type: none"> All T1 HG/G3 without CIS, EXCEPT those included in the very high-risk group All CIS patients, EXCEPT those included in the very high-risk group
	<p>Stage, grade with additional clinical risk factors.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ta LG/G2 or T1G1 no CIS with all 3 risk factors Ta HG/G3 or T1 LG, no CIS with at least 2 risk factors T1G2 no CIS with at least 1 risk factor
Very High Risk	<p>Stage, grade with additional clinical risk factors.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ta HG/G3 and CIS with all 3 risk factors T1G2 and CIS with at least 2 risk factors T1 HG/G3 and CIS with at least 1 risk factor T1 HG/G3 no CIS with all 3 risk factors

Bibliografia

- Anderson, C. et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol.* 2016;
- Teoh, J.Y. et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol.* 2020;78: 546.
- Chai Y-M e. a. The efficacy and safety of thulium laser resection of bladder tumor versus standard transurethral resection in patients with non muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Men's Heal.* 2021;
- Yanagisawa, T. et al. En Bloc Resection for Bladder Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Its Differential Effect on Safety, Recurrence and Histopathology. *J Urol.* 2022;
- Gallioli, A. et al. En Bloc Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Singlecenter Prospective Randomized Noninferiority Trial. *Eur Urol Oncol.* 2022;
- D'Andrea, D. et al. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* 2023;
- Li, Z. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of perioperative outcomes and prognosis of transurethral en-bloc resection vs. conventional transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Surg.* 2022;
- Soukup, V. et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Syst. *Eur Urol.* 2017;

- Mariappan, P. et al. Combining two grading systems: the clinical validity and inter-observer variability of the 1973 and 2004 WHO bladder cancer classification systems assessed in a UK cohort with 15 years of prospective follow-up. *World J Urol.* 2021;
- Sylvester, R.J. et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2021;
- Sylvester, R.J. et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2016;69: 231.
- Sylvester, R.J. et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171: 2186.
- Perlis, N. et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol.* 2013;64: 421.
- Messing, E.M. et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319: 1880.
- Tolley, D.A. et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol.* 1996;155: 1233.
- Malmstrom, P.U. et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscle- invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56: 247.
- Sylvester, R.J. et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk . *Eur Urol.* 2010;57: 766.
- Shang, P.F. et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD006885.
- Sylvester, R.J. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;
- Oddens, J. et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin 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;
- Gontero P, Birtle A, Capoun O, Compérat E, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)—A Summary of the 2024 Guidelines Update. *Eur Urol [Internet].* 2024; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283824025144>

IV. Músculo-invasivo não Metastático

Fernando Calais da Silva
Grupo português Genito urinário

1. Diagnóstico

Antes de considerar o tratamento, deve ser realizada uma história completa e um exame físico, incluindo um exame sob anestesia, aquando da ressecção transuretral de um tumor da bexiga (RTUB) por suspeita de cancro invasivo.

Antes do tratamento do cancro da bexiga músculo-invasivo, os médicos devem efetuar uma avaliação completa do estadiamento, incluindo imagiologia do tórax e imagiologia transversal do abdómen e da pélvis com contraste intravenoso, se não for contraindicado. A avaliação laboratorial deve incluir um painel metabólico completo (hemograma completo, testes de função hepática, fosfatase alcalina e função renal).

Um patologista genitourinário experiente deve rever a patologia de um doente quando se suspeita de histologia variante ou se a invasão muscular for equívoca (por exemplo, micropapilar, aninhada, plasmocitóide, neuroendócrina, sarcomatóide, diferenciação escamosa ou glandular extensa).

Para os doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo recentemente diagnosticado, as opções de tratamento curativo devem ser discutidas antes de se determinar um plano de terapia baseado na comorbilidade do doente e nas características do tumor. A avaliação do doente deve ser efectuada através de uma abordagem multidisciplinar.

Antes do tratamento, os médicos devem aconselhar os doentes relativamente às complicações e às implicações do tratamento na qualidade de vida (por exemplo, impacto na continência, função sexual, fertilidade, disfunção intestinal, problemas metabólicos).

2. Tratamento

Quimioterapia neoadjuvante/adjuvante

Utilizando uma abordagem multidisciplinar, os médicos devem oferecer quimioterapia neoadjuvante à base de cisplatina a doentes elegíveis para cistectomia radical antes da cistectomia.

Os médicos não devem prescrever CNA à base de carboplatina para o cancro da bexiga em estágio cT2-T4aN0 clinicamente ressecável. Os doentes não elegíveis para NAC à base de cisplatina devem proceder a uma terapia loco-regional definitiva ou a um ensaio clínico.

Os médicos devem efetuar uma cistectomia radical o mais rapidamente possível após a conclusão e recuperação da CNA (idealmente no prazo de 12 semanas, a menos que seja clinicamente desaconselháveis).

Aos doentes que não tenham recebido CNA à base de cisplatina e que apresentem doença pT3-4e/ou N+ aquando da cistectomia deve ser oferecida quimioterapia adjuvante à base de cisplatina ou imunoterapia adjuvante. Os pacientes que receberam quimioterapia à base de cisplatina e têm pT2-4e/ou N+ na cistectomia devem receber imunoterapia adjuvante.

Cistectomia radical

Os médicos devem oferecer cistectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral a doentes cirurgicamente elegíveis com cancro da bexiga músculo-invasivo não-metastático (M0) ressecável.

Ao efetuar uma cistectomia radical padrão com intenção curativa, os médicos devem remover a bexiga, a próstata e as vesículas seminais nos homens; os médicos devem remover a bexiga nas mulheres e devem considerar a remoção de órgãos reprodutivos adjacentes com base nas características individuais da doença e na necessidade de obter margens negativas. Os procedimentos de preservação de órgãos em mulheres devem ser considerados com base na localização e características da doença numa base individual.

Os médicos devem discutir e considerar procedimentos de preservação da função sexual para doentes com doença confinada a um órgão e ausência de envolvimento do colo da bexiga, da uretra e da próstata (homens).

Derivação urinária

Em doentes submetidos a cistectomia radical, devem ser discutidas as derivações urinárias de conduto ileal, cutânea continente e neobexiga ortotópica.

Nos doentes que recebem uma derivação urinária ortotópica, os médicos devem verificar se a margem uretral é negativa.

Linfadenectomia pélvica

Os médicos devem efetuar uma linfadenectomia pélvica bilateral na altura de qualquer cirurgia com intenção curativa.

Ao efetuar a linfadenectomia pélvica bilateral, os médicos devem remover, no mínimo, os gânglios linfáticos ilíacos externos e internos e obturadores (linfadenectomia padrão).

3. Preservação da Bexiga

Seleção de doentes

Para os doentes com cancro da bexiga não metastático músculo-invasivo recentemente diagnosticado que desejam manter a bexiga e para os doentes com comorbilidades significativas para os quais a cistectomia radical não é uma opção de tratamento, os médicos devem oferecer uma terapêutica de preservação da bexiga quando for clinicamente adequado.

Nos doentes que estão a ser considerados para a terapêutica de preservação da bexiga, deve ser efectuada uma RTUB de redução máxima e avaliação da doença multifocal/carcinoma in situ (CIS).

RTUB máxima e cistectomia parcial

Os doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo que estão clinicamente aptos e consentem a cistectomia radical não devem ser submetidos a cistectomia parcial ou TURBT máxima como terapia curativa primária.

Radioterapia primária

Para doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo, os médicos não devem oferecer radioterapia isolada como tratamento curativo.

Terapia multimodal de preservação da bexiga

Para doentes com cancro da bexiga músculo-invasivo que tenham optado por uma terapia de três modalidades com preservação de órgãos, os médicos devem oferecer uma RTUB máxima seguida de quimioterapia combinada com radioterapia de feixe externo (EBRT). Deve ser efectuada uma vigilância cistoscópica planeada de acordo com o plano NMIBC de alto risco. A quimioterapia de sensibilização à radiação deve ser incluída quando se utiliza a terapia multimodal com intenção curativa.

Após a conclusão da terapia de preservação da bexiga, os médicos devem efetuar uma vigilância regular com exames de tomografia computadorizada (TC), cistoscopia e citologia da urina.

Falha do tratamento de preservação da bexiga

Em doentes clinicamente aptos e com doença músculo-invasiva residual ou recorrente após terapêutica de preservação da bexiga, os médicos devem propor uma cistectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral.

Em doentes com recidiva não invasiva do músculo após terapêutica de preservação da bexiga, os médicos podem propor medidas locais, como a RTUB com terapêutica intravesical, ou cistectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral.

3. Vigilância e Acompanhamento do doente

Imagiologia

Os médicos devem obter imagens do tórax e imagens transversais do abdómen e da pélvis com TC ou ressonância magnética (RM) a intervalos de 6-12 meses durante 2-3 anos, podendo depois continuar anualmente.

Valores laboratoriais e biomarcadores urinários

Após a terapêutica do cancro da bexiga músculo-invasivo, os doentes devem ser submetidos a uma avaliação laboratorial com intervalos de três a seis meses durante dois a três anos e, posteriormente, anualmente.

Após a cistectomia radical em doentes com uma uretra retida, os médicos devem monitorizar o remanescente uretral para detectar recorrências.

Bibliografia

- Chou, R., Buckley, D., Fu, R. et al: Ahrq comparative effectiveness reviews. In: Emerging approaches to diagnosis and treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015
- Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G. et al: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013, 63:234.
- Abern, M. R., Dude, A. M., Tsivian, M. and Coogan, C. L.: The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol* 2013, 31:1628.
- An, Y., Li, H., Wang, K. J. et al: Meta-analysis of the relationship between slow acetylation of n-acetyl transferase 2 and the risk of bladder cancer. *Genet Mol Res* 2015, 14:16896.
- Karakiewicz, P. I., Shariat, S. F., Palapattu, G. S. et al: Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006, 176:1354.
- Bochner, B. H., Kattan, M. W. and Vora, K. C.: Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24:3967
- Mak, R. H., Hunt, D., Shipley, W. U. 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, 32:3801.
- Lotan, Y., Gupta, A., Shariat, S. F. et al: Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005, 23:6533
- Novara, G., Catto, J. W., Wilson, T. et al: Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015, 67:376.
- Bream, M. J., Maurice, M. J., Altschuler, J. et al: Increased use of cystectomy in patients 75 and older: A contemporary analysis of survival and perioperative outcomes from the national cancer database. *Urology* 2017, 100:72.
- Bochner, B. H., Dalbagni, G., Sjoberg, D. D. et al: Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: A randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015, 67:1042.
- Lee, R. K., Abol-Enein, H., Artibani, W. et al: Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: Options, patient selection, and outcomes. *BJU Int* 2014, 113:11.
- Gross, T., Meierhans Ruf, S. D., Meissner, C. et al: Orthotopic ileal bladder substitution in women: Factors influencing urinary incontinence and hypercontinence. *Eur Urol* 2015, 68:664.

V. Carcinoma Urotelial Metastático

Ivânia Furtado
Francisca Gonçalves
Hospital dos Capuchos - Lisboa

1. Tratamento de primeira linha

- Associação do Enfortumab Vedotina (EV) e Pembrolizumab (P), se ausência de contraindicação*
- Se contraindicação ou indisponibilidade do EV + P e doente elegível para platina
 - Doentes elegíveis para Cisplatina**
 - ◊ **Cisplatina + Gencitabina + Nivolumab** concomitante seguido de Nivolumab manutenção
 - ◊ **Cisplatina + Gencitabina** seguido de **Avelumab** manutenção
 - Doentes não elegíveis para Cisplatina
 - ◊ **Carboplatina + Gencitabina** seguido de **Avelumab** manutenção
 - ◊ **Atezolizumab ou Pembrolizumab**, se contraindicação para as opções anteriores e doente PDL-1 positivo (CPS ≥5 para atezolizumab e >10 para pembrolizumab)
- Best Supportive Care**, se doente não elegível para nenhuma das opções anteriores

2. Tratamento nas linhas subsequentes

- Se Enfortumab vedotina + Pembrolizumab em primeira linha:
 - ◊ **Platina + Gencitabina**, se doente elegível para platina
 - ◊ **Erdafitinib**, se alterações genómicas no ADN (mutação ou fusão) do fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR)
- Se Platina + Gencitabina + Nivolumab em primeira linha:
 - ◊ **Enfortumab vedotina**
 - ◊ **Erdafitinib**, se mutação ou fusão no ADN do FGFR
 - ◊ Quimioterapia em monoterapia (**Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunina**)
- Se Platina + Gencitabina +/- Avelumab manutenção em primeira linha:
 - ◊ **Pembrolizumab**, se não realização do Avelumab manutenção em primeira linha
 - ◊ **Enfortumab vedotina** se realização do Avelumab manutenção em primeira linha
 - ◊ **Erdafitinib**, se FGFR positivo e tratamento prévio com quimioterapia baseada em platina e um inibidor de checkpoint imunitário
 - ◊ **Nivolumab**, se não realização da imunoterapia em primeira linha
 - ◊ **Ensaio clínico**

- Imunoterapia em primeira linha
 - ◊ **Enfortumab vedotina**
 - ◊ **Erdafitinib**, se FGFR positivo
 - ◊ Quimioterapia em monoterapia (**Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunina**)
 - ◊ **Ensaio clínico**

***Critérios de elegibilidade para EV + P:** PS ECOG 0-2; Taxa de Filtração Glomerular >30ml/min; Boa Função Orgânica.

****Critérios de Elegibilidade para Cisplatina:** Taxa de Filtração Glomerular ≥ 60ml/min; Hipoacusia Grau <2; PS ECOG <2; Insuficiência Cardíaca NYHA Classe <III.

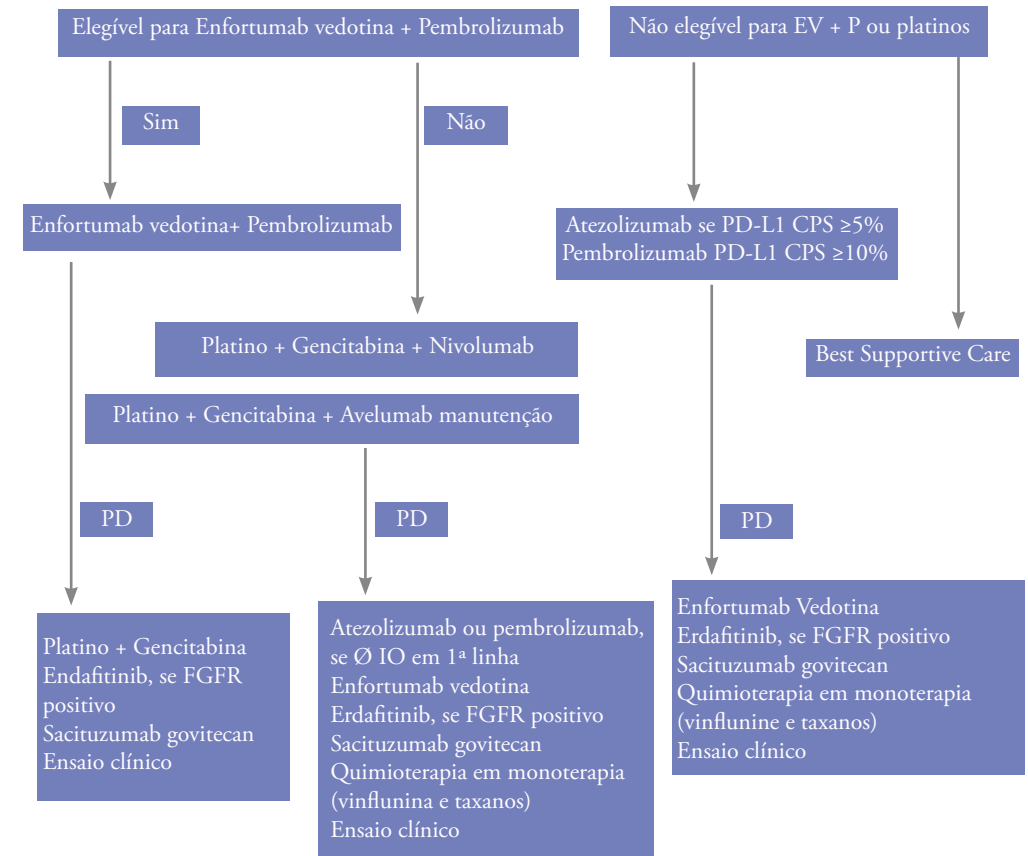
Tabela 1 – Carcinoma urotelial avançado/metastático: Eficácia reportada nos principais ensaios clínicos

Ensaio Clínico	Características	Objetivos	Resultados
EV + P vs quimioterapia baseada em platina-gencitabina	Fase III N = 866 (442:444)	1º: SLD e SG 2º: RO, duração de resposta, segurança	<ul style="list-style-type: none"> Mediana de follow up: 17.2M Mediana SLP: 12.5M vs 6.3M; HR 0.45; IC 95%, 0.38-0.54; p 0.001 Mediana SG: 31.5M vs 16.1M; HR0.47; IC 96%, 0.30 – 0.58; p 0.001 Efeitos adversos grau ≥3: 55.9% vs 69.5%
Cisplatina + Gencitabina + Nivolumab vs Cisplatina + Gencitabina	Fase III N = 608 (304:304)	1º: SLP e SG 2º: SG e SLP em doentes PD-L1 ≥1%	<ul style="list-style-type: none"> Mediana de follow up: 33.6M Mediana SLP: 7.9M vs 7.6M; HR 0.72; IC 95%, 0.59–0.88; p 0.001 Mediana SG: 21.7M vs 18.9M; HR 0.78; IC 95%, 0.63–0.96; p 0.02 Resposta objetiva (n): 57.6% vs 43.1% Efeitos adversos grau ≥3: 76.6% vs 67.7%
Cisplatina + Gencitabina vs Metotrexato + Vinblastina + Doxorubicina + Cisplatina	Fase III N = 405 (203:202)	1º: SLP e SG 2º: RO, segurança	<ul style="list-style-type: none"> Mediana da SLP: 7.4 vs 7.4; HR 1.05; IC 95%, 0.85 – 1.3, p 0.66 Mediana da SG: 13.8 vs 14.8; HR 1.04; IC 95%, 0.82 – 1.32; p 0.75 Melhor tolerabilidade e perfil de segurança com cisplatina + gencitabina

Ensaio Clínico	Características	Objetivos	Resultados
Avelumab manutenção pós platina-gencitabina vs BSC	Fase III N = 700 (350:350)	1º: SG 2º: SLP, RO, segurança	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana do follow up: 38M vs 39.6M • Mediana SG: 23.8M vs 15M; HR .76; IC 95%, 0.63 – 0.91; p 0.0036 • Mediana SLP: 5.5M vs 2.1M; HR 0.54; IC 95%; p 0.0001 • Mediana duração de resposta: 28.4M vs 26.9M • Toxicidade grau ≥3 no grupo estudo: em 47.5%
Atezolizumab em monoterapia	Fase II N = 119	1º: RO 2º: SLP, SG, duração de resposta	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de follow up: 17.2M • Taxa de resposta objetiva: 23% • Mediana duração de resposta: NR • Mediana da SG: 15.9M • Mediana da SLP: 2.7M
Pembrolizumab em monoterapia (resultados a longo prazo)	Fase III N = 226 (136:130)	1º: SG 2º: SLP, RO, duração de resposta	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana do follow up: 15.9M • Mediana SG: 12.2M vs 7.8M; HR0.64; IC 95%, 0.47 – 0.88; p 0.005 • Mediana SLP: 5.6M vs 2.7M; HR 0.58; IC 95%, 0.44 – 0.78; p 0.001 • Efeitos adversos grau ≥45.9% vs 46.4% • RO: 45.6% vs 11.5% • Mediana de duração de resposta: 4.9M vs 5.6M

A: ano; BSC: Best Supportive Care; EV: Enfortumab Vedotina; M: Meses; N: Número; P: Pembrolizumab; SG: Sobrevivência Global; SLP: Sobrevivência Livre de Progressão; RO: Resposta Objetiva

ALGORITMO TERAPÊUTICO



Legenda: EV + P - Enfortumab Vedotina + Pembrolizumab; FGFR - Fibroblast Growth Factor Receptor PD – Progressão de Doença

Bibliografia

- Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(10):875-888
- van der Heijden, M.S., et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med,* 2023. 389: 1778. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37870949>
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77
- De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol,* 2012. 30: 191
- Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after 2 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2023;41(19):3486- 3492
- Jiang DM, Gupta S, Kitchlu A, et al. Defining cisplatin eligibility in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2021;18(2): 104-114
- Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet,* 2017. 389: 67
- Galsky MD, Arijia JÁA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395 (10236):1547-1557.
- Balar AV et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28967485.
- Vuky, J., 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: 2658
- Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med,* 2017. 376: 1015
- Loriot, Y., et al. Erdaftinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med,* 2019. 381: 338
- Loriot, Y., et al. Erdaftinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med,* 2023. 389: 1961
- Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2023;34(11):1047-1054
- Yu, E.Y., et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol,* 2021. 22: 872
- Tagawa, S.T., et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol,* 2021. 39: 2474
- Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE045 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):970-976

VI. Terapêutica Sistémica

Lisa Gonçalves, Tiago Barroso - Hospital Santa Maria, Lisboa
 Coordenação: André Mansinho - Hospital de Santa Maria, Lisboa
 Ricardo da Luz - Hospital Lusíadas, Lisboa

1. Introdução

A abordagem ao carcinoma urotelial da bexiga (e a certas variantes histológicas) deve ser multidisciplinar, desde o estadiamento até ao tratamento. Conforme o estadio, poderá estar indicada uma abordagem unimodal ou multimodal. O tratamento sistémico está indicado quer na doença localizada musculo-invasiva, quer na doença metastática (Alfred Witjes et al., 2024; Powles et al., 2022).

2. Tratamento Neoadjuvante

Face à evidência actual, não há lugar para o tratamento sistémico no carcinoma urotelial não músculo-invasivo, mesmo que de alto risco (Alfred Witjes et al., 2024; Powles et al., 2022). O tratamento do carcinoma urotelial da bexiga musculo-invasivo baseia-se na cistectomia radical. Sem o uso de tratamento sistémico, a sobrevivência aos 5 anos é de cerca de 50% (Stein et al., 2001; Stein & Skinner, 2006). A quimioterapia neoadjuvante é pelo menos não inferior à quimioterapia adjuvante (Alfred Witjes et al., 2024), não parece afectar a morbilidade cirúrgica (Arora et al., 2022) e tem um conjunto de vantagens teóricas (melhor tolerabilidade pré-cistectomia vs pós-cistectomia, controlo de doença micrometastática o mais cedo possível). Perante as vantagens teóricas e a demonstração de não-inferioridade, o tratamento neoadjuvante deve ser a abordagem preferencial no contexto de doença localizada. Devem ser utilizados esquemas de quimioterapia à base de cisplatina, dado que esquemas sem cisplatina não foram estudados em contexto neoadjuvante e são inferiores na doença metastática (Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, 2003; Alfred Witjes et al., 2024; Powles et al., 2022).

O tratamento neoadjuvante de outras variantes histológicas que não o carcinoma urotelial baseia-se na revisão de dados retrospectivos e não em estudos aleatorizados. O consenso actual defende que o carcinoma pavimentocelular ou adenocarcinoma puros devem ser tratados com cistectomia primária, não precedida por quimioterapia (Horwich et al., 2019). O carcinoma micropapilar, plasmacitóide ou sarcomatóide podem beneficiar de quimioterapia neoadjuvante, no entanto sem evidência robusta (Abufaraj et al., 2019). Nos carcinomas neuroendócrinos de pequenas células, deverá ser utilizada quimioterapia neoadjuvante, preferencialmente com cisplatina/etoposido (Alfred Witjes et al., 2024; Powles et al., 2022).

Actualmente, os esquemas de tratamento neoadjuvante com melhor evidência de eficácia são a associação cisplatina-gemcitabine (CG) e metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina em regime dose-dense (ddMVAC). Estes esquemas foram comparados no ensaio VESPER, que tentou demonstrar a superioridade do ddMVAC (6 ciclos) vs CG (4 ciclos) no contexto adjuvante e neoadjuvante (437 doentes com neoadjuvância e 56 doentes em adjuvância) (Pfister et al., 2022). O ensaio mostrou taxa de resposta patológica completa (ypT0N0) semelhantes no grupo ddMVAC (42%) e no do CG (46%) (Pfister et al., 2021). A resposta < ypT2N0 foi mais frequente no grupo ddMVAC do que no braço CG (63% vs 49%, p = 0.007), bem como a resposta < yp3N0 (77% vs 64% p = 0.001). Na população de neoadjuvância (portanto excluindo os doentes que fizeram tratamento adjuvante), a SLP aos 3 anos foi significativamente mais elevada no braço ddMVAC (HR: 0.70 [CI 95% 0.51-0.96], p = 0.025), tendo este sido um endpoint secundários (Pfister et al., 2022). Apesar destes dados favoráveis, o esquema ddMVAC teve um perfil de efeitos secundários mais desfavorável que CG, nomeadamente ao nível da astenia > G3 (14% vs 4%) e anemia > G3 (22% vs 8%) (Pfister et al., 2021). O ensaio foi no entanto negativo por não ter atingido o endpoint primário de sobrevivência livre de progressão (SLP) aos 3 anos na população total de adjuvância + neoadjuvância (hazard ratio [HR] 0.77 a favor do ddMVAC [CI 95% 0.57-1.02], p > 0.05). Com a extensão do tempo de seguimento, o ddMVAC mostrou benefício de sobrevivência global (SG) aos 5 anos: 66% vs 57%, HR 0.71 (IC 95% 0.52-0.97) (Pfister et al., 2024).

À data actual, dada a inexistência de dados robustos sob a forma de estudos de fase 3, o uso de imunoterapia em contexto neoadjuvante não pode ser recomendado na prática clínica (Alfred Witjes et al., 2024; Horwich et al., 2019).

Em doentes ineligíveis ou que recusem cistectomia, o tratamento sistémico poderá ser utilizado enquanto radiosensibilizante como parte de uma terapêutica tri-modal para preservação de órgão. Este tratamento prevê ressecção macroscópica completa por via transureteral, e quimio-radioterapia concomitante. Foram estudados como radio-sensibilizantes a cisplatina de alta dose (100mg/m², 2/2 semanas) em monoterapia (ensaio promovido pelo NCIC CTG) (Coppin et al., 1996), carbogen inalado + nicotinamida oral (ensaio BCON) (Song et al., 2021) e 5-FU com mitomicina C (ensaio BC2001) (Hall et al., 2022). Dados os critérios de inclusão nos ensaios referidos, os doentes ideais para a terapêutica tri-modal são aqueles com doença N0, tumores T2-T3, sem carcinoma in situ extenso e sem ureterohidronefrose (Alfred Witjes et al., 2024; Powles et al., 2022).

No contexto curativo, o tratamento sistémico deve ser administrado em contexto neoadjuvante e não adjuvante. O tratamento neoadjuvante deverá ser proposto apenas a doentes elegíveis para quimioterapia com cisplatina. A escolha entre CG e ddMVAC no tratamento neoadjuvante deverá ser individualizada, tendo em conta não só o perfil de efeitos secundários menos favorável do esquema ddMVAC, mas também os benefícios demonstrados nos endpoints secundários. Ainda não existe evidência robusta que permita recomendar imunoterapia em contexto perioperatório, aguardando-se dados robustos de estudos de fase 3.

2. Tratamento Paliativo

O carcinoma urotelial avançado/metastático, na ausência de quimioterapia (QT), tem uma sobrevivência mediana que não excede os 6 meses. Até aos anos 2000, a QT padrão utilizada era o esquema metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina (MVAC). Em 2000, estudos conduzidos por von der Maase et al. mostraram que a combinação de gemcitabina e cisplatina (GC) proporcionava SG e SLP comparáveis ao MVAC (hazard ratio (HR) 0.99 e 1.01, respectivamente), com melhor tolerabilidade e perfil de segurança (von der Maase et al., 2000; von der Maase et al., 2005). Assim, em doentes elegíveis para QT à base de platino, o esquema GC tornou-se o tratamento padrão até 2020.

O ensaio Javellin Bladder 100 veio revolucionar o tratamento do carcinoma urotelial avançado/metastático com a introdução de imunoterapia de manutenção com avelumab (inibidor de checkpoint imunitário, anti-PD-L1) nos doentes com resposta imagiológica ou doença estável após QT à base de platino (gemcitabina com cisplatina ou carboplatina), com uma melhoria significativa da SG e SLP (HR 0.69 e 0.62 respectivamente) (Powles et al., 2020). Para doentes ineligíveis para cisplatina segundo os critérios de Galsky (Galsky et al., 2011), o estudo Keynote 052 demonstrou a eficácia do inibidor de checkpoint imunitário (ICI) anti-PD1, pembrolizumab, com uma SG mediana de 11.3 meses e um bom perfil de tolerabilidade, sendo uma opção terapêutica para os doentes ineligíveis para quimioterapia (Balar et al., 2017; O'Donnell et al., 2019). Nos últimos anos vários ensaios tentaram a utilização ICI em monoterapia ou em combinação com QT em primeira linha terapêutica. O Keynote 361 não conseguiu demonstrar benefício na adição de pembrolizumab à QT padrão (Powles, Csozsi, et al., 2021). Do mesmo modo, o ensaio de fase 3 IMvigor 130 testou atezolizumab em monoterapia ou em combinação com QT padrão, sem ter sido observado benefício significativo face à quimioterapia padrão na SG, no entanto com benefício da combinação na SLD (Grande et al., 2024). No grupo de doentes elegíveis para cisplatina, o Checkmate 901 avaliou a combinação do ICI anti PD1 nivolumab e QT com GC seguido de nivolumab de manutenção versus QT com GC, com um benefício em ambas a SG e SLP com HR 0.78 e 0.72 respectivamente, tendo sido aprovada esta combinação neste grupo de doentes (Heijden et al., 2023).

Os antibody-drug-conjugates (ADCs) são uma classe de fármacos em emergência. Combinam um anticorpo monoclonal com um agente citotóxico de elevada potência, com o objectivo de libertar o citotóxico nas células tumorais que sobre-expressam o alvo em questão, minimizando os efeitos adversos sistémicos. O enfortumab-vedotina (EV) é um ADC que tem como alvo a proteína de adesão Nectina-4, sobre-expressa nas células do carcinoma urotelial.

O EV-302, um ensaio de fase 3 que comparou a eficácia e segurança da combinação do EV e pembrolizumab com QT à base de platino em doentes com carcinoma urotelial avançado/metastático em primeira linha, demonstrou uma melhoria francamente significativa tanto na SG como na SLP com HR de 0.47 (IC 95% 0.38 - 0.58) e 0.45 (IC 95% 0.38 - 0.54) respectivamente (Powles, Valderrama, et al., 2024).

As recomendações europeias para primeira linha terapêutica no carcinoma urotelial avançado/metastático sugerem a combinação EV/pembrolizumab. Se esta combinação não estiver disponível, alternativas incluem QT à base de platino seguida de avelumab de manutenção na ausência de progressão da doença ou a combinação de gemcitabina/cisplatina com nivolumab. Para pacientes ineligíveis para QT, pembrolizumab em monoterapia é uma opção (Powles et al., 2022; Powles, Bellmunt, et al., 2024) - Fig. 1.

1ª linha terapêutica para carcinoma urotelial avançado ou metastático

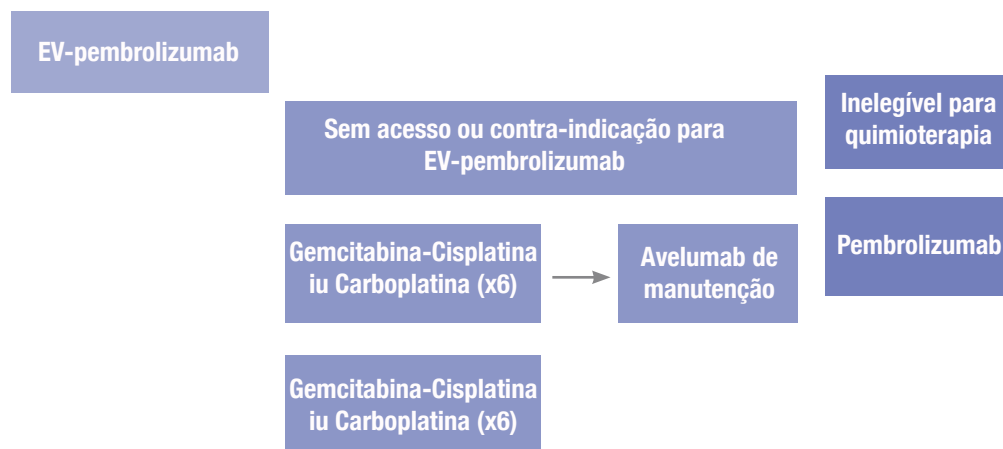


Fig 1. Proposta de algoritmo para tratamento de primeira linha de carcinoma urotelial avançado ou metastático. Referências no corpo do texto.

Na progressão de doença a escolha da linha subsequente está dependente da primeira linha terapêutica.

O ensaio de fase 3 Keynote 045 demonstrou a eficácia do pembrolizumab nos doentes que progrediram após QT com um HR 0.73 (0.59 - 0.91, IC 95%), sendo esta uma alternativa terapêutica (Bellmunt et al., 2017). O ADC Sacituzumab govitecan também pode ser utilizado após QT e ICI, no ensaio Trophy-U-01 verificou-se uma taxa de resposta de 28% (20.2% - 37.6% IC 95%) com medianas de SLP e SG 5.4 meses (3.5-6.9 meses, IC 95%) e 10.9 meses (8.9-13.8 meses IC 95%), respectivamente, e um perfil de toxicidade aceitável, compatível com aquele já conhecido deste ADC (Loriot et al., 2024).

O ADC EV está também indicado nos doentes que progrediram após QT à base de platino e ICI, no ensaio de fase 3 EV-301 verificou-se um benefício na SG e SLP face à QT à escolha do investigador, com HR 0.70 (0.56 a 0.89, IC 95%) e 0.62 (0.51 a 0.75) respectivamente (Powles, Rosenberg, et al., 2021).

Nos doentes com mutações FGFR2/3, o ensaio THOR demonstrou benefício do erdafitinib, um inibidor cinase anti-FGFR, em comparação com a QT à escolha do investigador, após progressão de doença com ICI (anti-PD1 ou anti-PDL1) (Loriot et al., 2023).

É possível realizar re-challenge com QT à base de platino se o intervalo livre de progressão for superior a 12 meses. QT com taxano ou vinflunina, mantém-se uma opção terapêutica em linhas posteriores, em doentes com progressão de doença após QT à base de platino (Powles et al., 2022; Powles, Bellmunt, et al., 2024).

Nos últimos anos têm vindo a aparecer novas opções terapêuticas com melhoria do prognóstico dos doentes com carcinoma urotelial avançado/metastático. Dada a rápida evolução neste campo, a melhor sequenciação terapêutica ainda não está determinada.

Bibliografia

- Abufaraj, M., Foerster, B., Schernhammer, E., Moschini, M., Kimura, S., Hassler, M. R., Preston, M. A., Karakiewicz, P. I., Remzi, M., & Shariat, S. F. (2019). Micropapillary Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Systematic Review and Meta-analysis of Disease Characteristics and Treatment Outcomes. *Eur Urol*, 75(4), 649-658. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.052>
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C. (2003). Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361(9373), 1927-1934. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)1cz3580-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)1cz3580-5)
- Alfred Witjes, J., Max Bruins, H., Carrion, A., Cathomas, R., Comperat, E., Efstathiou, J. A., Fietkau, R., Gakis, G., Lorch, A., Martini, A., Mertens, L. S., Meijer, R. P., Milowsky, M. I., Neuzillet, Y., Panbianco, V., Redlef, J., Rink, M., Rouanne, M., Thalmann, G. N.,...van der Heijden, A. G. (2024). European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol*, 85(1), 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016>
- Arora, A., Zugail, A. S., Pugliesi, F., Cathelineau, X., Macek, P., Barbe, Y., Karnes, R. J., Ahmed, M., Di Trapani, E., Soria, F., Alvarez-Maestro, M., Montorsi, F., Briganti, A., Necchi, A., Pradere, B., D'Andrea, D., Krajewski, W., Roumiguié, M., Bajot, A. S.,...Moschini, M. (2022). Neoadjuvant chemotherapy does not increase peri-operative morbidity following radical cystectomy. *World J Urol*, 40(7), 1697-1705. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04012-4>
- Balar, A. V., Castellano, D., O'Donnell, P. H., Grivas, P., Vuky, J., Powles, T., Plimack, E. R., Hahn, N. M., de Wit, R., Pang, L., Savage, M. J., Perini, R. F., Keefe, S. M., Bajorin, D., & Bellmunt, J. (2017). First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 18(11), 1483-1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
- Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J. L., Fong, L., Vogelzang, N. J., Climent, M. A., Petrylak, D. P., Choueiri, T. K., Necchi, A., Gerritsen, W., Gurney, H., Quinn, D. I., Culine, S., Sternberg, C. N., Mai, Y., Poehlein, C. H., Perini, R. F.,...Investigators, K.-. (2017). Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 376(11), 1015-1026. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>
- Coppin, C. M., Gospodarowicz, M. K., James, K., Tannock, I. F., Zee, B., Carson, J., Pater, J., & Sullivan, L. D. (1996). Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 14(11), 2901-2907. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.11.2901>
- Galsky, M. D., Hahn, N. M., Rosenberg, J., Sonpavde, G., Hutson, T., Oh, W. K., Dreicer, R., Vogelzang, N., Sternberg, C. N., Bajorin, D. F., & Bellmunt, J. (2011). Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 29(17), 2432-2438. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8433> phase 3 study. *Lancet Oncol*, 25(1), 29-45. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00540-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00540-5)

- Grande, E., Arranz, J. A., De Santis, M., Bamias, A., Kikuchi, E., Del Muro, X. G., Park, S. H., De Giorgi, U., Alekseev, B., Mencinger, M., Izumi, K., Schutz, F. A., Puente, J., Li, J. R., O'Donnell, P. H., Kalebastiy, A. R., Ye, D., Mariathasan, S., Bene-Tchaleu, F., ... Galsky, M. D. (2024). Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled.
- Hall, E., Hussain, S. A., Porta, N., Lewis, R., Crundwell, M., Jenkins, P., Rawlings, C., Tremlett, J., Sreenivasan, T., Wallace, J., Syndikus, I., Sheehan, D., Lydon, A., Huddart, R., James, N., & Investigators, B. C. (2022). Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *Eur Urol*, 82(3), 273-279. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.04.017>
- Heijden, M. S. v. d., Sonpavde, G., Powles, T., Necchi, A., Burotto, M., Schenker, M., Sade, J. P., Bamias, A., Beuzebec, P., Bedke, J., Oldenburg, J., Chatta, G., Ürün, Y., Ye, D., He, Z., Valderrama, B. P., Ku, J. H., Tomita, Y., Filian, J., ... Galsky, M. D. (2023). Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 389(19), 1778-1789. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa2309863>
- Horwich, A., Babjuk, M., Bellmunt, J., Bruins, H. M., De Reijke, T. M., De Santis, M., Gillessen, S., James, N., Maclennan, S., Palou, J., Powles, T., Ribal, M. J., Shariat, S. F., Van Der Kwast, T., Xylinas, E., Agarwal, N., Arends, T., Bamias, A., Birtle, A., ... Witjes, J. A. (2019). EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol*, 30(11), 1697-1727. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz296>
- Loriot, Y., Matsubara, N., Park, S. H., Huddart, R. A., Burgess, E. F., Houede, N., Banek, S., Guadalupi, V., Ku, J. H., Valderrama, B. P., Tran, B., Triantos, S., Kean, Y., Akapame, S., DePrince, K., Mukhopadhyay, S., Stone, N. L., Siefker-Radtke, A. O., & Investigators, T. C. (2023). Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 389(21), 1961-1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308849>
- Loriot, Y., Petrylak, D. P., Rezazadeh Kalebastiy, A., Flechon, A., Jain, R. K., Gupta, S., Bupathi, M., Beuzebec, P., Palmos, P., Balar, A. V., Kyriakopoulos, C. E., Pouessel, D., Sternberg, C. N., Tonelli, J., Sierecki, M., Zhou, H., Grivas, P., Barthelemy, P., & Tagawa, S. T. (2024). TROPHY-U-01, a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors: updated safety and efficacy outcomes. *Ann Oncol*, 35(4), 392-401. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.01.002>
- O'Donnell, P. H., Balar, A. V., Vuky, J., Castellano, D. E., Bellmunt, J., Powles, T., Bajorin, D. F., Grivas, P., Hahn, N. M., Plimack, E. R., Savage, M. J., Fang, X., Godwin, J. L., Frenkl, T. L., & Wit, R. D. (2019). KEYNOTE-052: Phase 2 study evaluating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC)— Updated response and survival results. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15_suppl), 4546-4546. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4546
- Pfister, C., Gravis, G., Flechon, A., Chevreau, C., Mahammedi, H., Laguerre, B., Guillot, A., Joly, F., Soulie, M., Allory, Y., Harter, V., Culine, S., & Investigators, V. T. (2022). Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol*, 40(18), 2013-2022. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02051>
- Pfister, C., Gravis, G., Flechon, A., Chevreau, C., Mahammedi, H., Laguerre, B., Guillot, A., Joly, F., Soulie, M., Allory, Y., Harter, V., Culine, S., & Investigators, V. T. (2024). Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 25(2), 255-264. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00587-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00587-9)
- Pfister, C., Gravis, G., Flechon, A., Soulie, M., Guy, L., Laguerre, B., Mottet, N., Joly, F., Allory, Y., Harter, V., Culine, S., & Investigators, V. T. (2021). 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*, 79(2), 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>
- Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R., Loriot, Y., Necchi, A., Valderrama, B. P., Ravaud, A., Shariat, S. F., Szabados, B., van der Heijden, M. S., Gillessen, S., & clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 33(3), 244-258. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>
- Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R., Loriot, Y., Necchi, A., Valderrama, B. P., Ravaud, A., Shariat, S. F., Szabados, B., van der Heijden, M. S., Gillessen, S., & clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 33(3), 244-258. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>
- Pfister, C., Gravis, G., Flechon, A., Soulie, M., Guy, L., Laguerre, B., Mottet, N., Joly, F., Allory, Y., Harter, V., Culine, S., & Investigators, V. T. (2021). 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*, 79(2), 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>
- Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R., Loriot, Y., Necchi, A., Valderrama, B. P., Ravaud, A., Shariat, S. F., Szabados, B., van der Heijden, M. S., Gillessen, S., & clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 33(3), 244-258. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>
- Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R., Loriot, Y., Necchi, A., Valderrama, B. P., Ravaud, A., Shariat, S. F., Szabados, B., van der Heijden, M. S., Gillessen, S., & clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. (2024). ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 35(6), 485-490. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.001>
- Powles, T., Csozsi, T., Ozguroglu, M., Matsubara, N., Geczi, L., Cheng, S. Y., Fradet, Y., Oudard, S., Vulsteke, C., Morales Barrera, R., Flechon, A., Gunduz, S., Loriot, Y., Rodriguez-Vida, A., Mamtani, R., Yu, E. Y., Nam, K., Imai, K., Homet Moreno, B., ... Investigators, K.-. (2021). Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22(7), 931-945. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00152-2)
- Powles, T., Park, S. H., Voog, E., Caserta, C., Valderrama, B. P., Gurney, H., Kalofonos, H., Radulovic, S., Demey, W., Ullen, A., Loriot, Y., Sridhar, S. S., Tsuchiya, N., Kopyltsov, E., Sternberg, C. N., Bellmunt, J., Aragon-Ching, J. B., Petrylak, D. P., Laliberte, R., ... Grivas, P. (2020). Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 383(13), 1218-1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>
- Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I., Lee, J. L., Matsubara, N., Vulsteke, C., Castellano, D., Wu, C., Campbell, M., Matsangou, M., & Petrylak, D. P. (2021). Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 384(12), 1125-1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807>
- Powles, T., Valderrama, B. P., Gupta, S., Bedke, J., Kikuchi, E., Hoffman-Censits, J., Iyer, G., Vulsteke, C., Park, S. H., Shin, S. J., Castellano, D., Fornarini, G., Li, J. R., Gumus, M., Mar, N., Loriot, Y., Flechon, A., Duran, I., Drakaki, A., ... Investigators, E. V. T. (2024). Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*, 390(10), 875-888. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117>
- Song, Y. P., Mistry, H., Irlam, J., Valentine, H., Yang, L., Lane, B., West, C., Choudhury, A., & Hoskin, P. J. (2021). Long-Term Outcomes of Radical Radiation Therapy with Hypoxia Modification with Biomarker Discovery for Stratification: 10-Year Update of the BCON (Bladder Carbogen Nicotinamide) Phase 3 Randomized Trial (ISRCTN45938399). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 110(5), 1407-1415. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.001>
- Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cote, R., Groshen, S., Feng, A. C., Boyd, S., Skinner, E., Bochner, B., Thangathurai, D., Mikhail, M., Raghavan, D., & Skinner, D. G. (2001). Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 19(3), 666-675. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>

VII. Tumores do urotélio alto: terapêutica sistémica

Guilherme Vilhais - CUF Tejo
Mário Fontes e Sousa - CUF Tejo
Isabel Fernandes - Hospital Lusíadas, Lisboa

1. Introdução

Os tumores do urotélio alto são raros (5 a 10% dos tumores do urotélio) e incluem os tumores do ureter e bacinete, sendo a incidência anual estimada de 2 casos por 100.000 pessoas.¹ O pico de incidência ocorre entre os 70 e 90 anos de idade e são duas vezes mais prevalentes no sexo masculino do que no feminino.² O carcinoma urotelial é a histologia predominante, estando presente em 90 a 95% dos casos.³ Apesar de partilharem inúmeras características com os carcinomas uroteliais da bexiga, apresentam diferenças epidemiológicas, clínicas, biológicas, moleculares, terapêuticas e prognósticas relevantes.^{4,5} São tumores mais frequentemente músculo-invasivos ao diagnóstico e multifocais em 10 a 20% dos casos.^{4,6} O seu diagnóstico é frequentemente efetuado em fases mais avançadas, justificando um pior prognóstico.

Os tumores do aparelho urinário alto apresentam uma maior prevalência de alterações nos genes FGFR3, HRAS, CDKN2B e ERBB2 (que codifica a proteína HER2) e menor nos genes TP53, RB1 e ARID1A, comparativamente aos tumores uroteliais da bexiga.^{7,8} Os genes envolvidos na via de reparação homóloga (incluindo BRCA1 e BRCA2) encontram-se frequentemente alterados em ambos os subtipos. A expressão de Nectina-4 aparenta ser superior nos tumores uroteliais da bexiga, enquanto a expressão de Trop-2 aparenta ser semelhante e elevada em ambos os tumores.^{9,10,11} Os tumores do aparelho urinário alto encontram-se também associados à Síndrome de Lynch, sendo o terceiro tipo de neoplasia mais comum nestes doentes.¹¹

Por este motivo, apresentam mais frequentemente um fenótipo MSI-high do que os tumores da bexiga, e os casos associados à Síndrome de Lynch apresentam geralmente um maior tumor mutational burden (TMB) que os casos esporádicos.¹³

A evidência que suporta as terapêuticas sistémicas aprovadas para o tratamento dos tumores do tracto urinário alto provém de estudos cuja população era constituída exclusiva, ou preponderantemente, por doentes com carcinoma urotelial da bexiga pela sua maior prevalência, sendo a eficácia nos doentes com tumores do aparelho urinário alto frequentemente uma extrapolação da população global ou proveniente de análises de subgrupos.

2. Tratamento neoadjuvante

A evidência para o tratamento sistémico neoadjuvante em doentes com tumores do urotélio alto é pouco robusta e proveniente maioritariamente de estudos retrospectivos. Os ensaios clínicos que estabeleceram a quimioterapia à base de cisplatina como standard of care na abordagem neoadjuvante no carcinoma urotelial da bexiga não incluíram doentes com tumores do urotélio alto.^{14,15,16} A previsível perda de função renal após nefroureterectomia radical (com potencial impacto na elegibilidade para cisplatina por diminuição clearance de creatinina), justifica o racional de priorizar a administração de quimioterapia previamente à cirurgia.

Uma meta-análise de estudos retrospectivos e prospectivos de braço único revelou um benefício de sobrevivência global (HR = 0.44, IC 95% 0.39–0.52; p < 0.01) e sobrevivência específica de cancro (HR = 0.38, IC 95% 0.24–0.61; p < 0.01) com quimioterapia neoadjuvante (sobretudo cisplatina) versus apenas nefroureterectomia radical, com taxas de resposta patológica completa de 11% e parcial de 43%.¹⁷ No entanto, face à qualidade desta evidência, esta estratégia não é consensual.

3. Terapêutica adjuvante

Quimioterapia

No contexto adjuvante, o ensaio de fase III POUT demonstrou um benefício de intervalo livre de doença com quimioterapia à base de platino em doentes com carcinoma urotelial do aparelho urinário superior pT2–T4 ou pN+, não metastático (HR = 0.45, IC 95% 0.30–0.68; p < 0.01).¹⁸ Este benefício foi consistente entre subgrupos, inclusive nos doentes tratados com carboplatina/gemcitabina, o que constitui um dado de particular utilidade clínica face à diminuição da elegibilidade para cisplatina nos doentes submetidos a nefroureterectomia radical. Os dados de sobrevivência deste ensaio foram recentemente publicados, tendo sido demonstrado um benefício de sobrevivência que suporta esta estratégia (HR = 0.68, IC 95% 0.46–1.00, p = 0.049).¹⁹

Inibidores dos checkpoints imunitários

O ensaio CheckMate274 demonstrou um benefício acrescido de intervalo livre de doença com nivolumab adjuvante após cirurgia radical em doentes com carcinoma urotelial músculo-invasivo considerado de alto risco de recidiva (y)pT2–(y)pT4 ou (y)pN+ com expressão de PD-L1 ≥1%²⁰, levando à sua aprovação pela EMA nesta subpopulação e para all-comers pela FDA.

Os dados de sobrevivência global deste ensaio foram recentemente apresentados, tendo-se confirmado um benefício de sobrevivência global. Este ensaio incluiu 21% de doentes com carcinoma urotelial do aparelho urinário superior, tendo a análise por subgrupos demonstrado um efeito substancialmente menor nesta população em comparação com os doentes com carcinoma urotelial da bexiga. Apesar do ensaio ter sido desenhado para detectar benefício na população global, ficando pouco claro o real benefício individual dos doentes com neoplasia do aparelho urinário superior com esta estratégia.

O ensaio AMBASSADOR/KEYNOTE-123 foi recentemente apresentado, tendo demonstrado um benefício significativo em intervalo livre de doença com pembrolizumab adjuvante em doentes com carcinoma urotelial localizado músculo-invasivo ou localmente avançado.²¹ Este ensaio incluiu igualmente doentes com tumores do urotélio alto (21.8%), sendo aguardada a publicação dos resultados do mesmo.

Uma meta-análise em rede sugere que o benefício clínico com quimioterapia à base de platino é superior ao conseguido com inibidores dos checkpoints imunitários (ICIs) em doentes com tumores do urotélio alto submetidos a nefroureterectomia radical.²²

Inibidores FGFR

À data desta publicação, não existem inibidores FGFR aprovados com indicação adjuvante no tratamento do carcinoma urotelial. O ensaio clínico de fase III PROOF-302 que pretendia avaliar infigratinib, um inibidor selectivo FGFR1-3, em doentes com carcinoma urotelial invasivo da bexiga ou urotélio alto considerados de alto risco e portadores de alterações genéticas FGFR3, foi terminado precocemente pelo promotor.²³

4. Tratamento sistémico na doença metastática

A terapêutica sistémica nos tumores do tracto urinário alto metastáticos segue a abordagem definida pela histologia estabelecida para os tumores da bexiga (ver capítulo respetivo). No entanto, pelas diferenças biológicas e moleculares previamente descritas, importa analisar a evidência disponível quanto à eficácia destas terapêuticas nos tumores do urotélio alto. Na ausência de estudos randomizados conduzidos especificamente em doentes com estes tumores, esta evidência é proveniente da análise de subgrupos dos estudos que conduziram à aprovação das opções terapêuticas disponíveis no tratamento do cancro urotelial metastático (Tabela 1).

Quimioterapia

No contexto metastático, os ensaios clínicos iniciais que demonstraram um benefício com quimioterapia à base de platino no carcinoma urotelial não incluíram doentes com tumores do aparelho urinário superior, pelo que estes doentes têm sido tratados por extrapolação dos dados obtidos nos carcinomas uroteliais da bexiga. Uma meta-análise demonstrou posteriormente não existir diferença em sobrevivência global ou livre de progressão com base na localização do tumor primário em doentes com carcinoma urotelial metastático tratados com platino, estabelecendo assim a eficácia dos regimes baseados em platino nos doentes com tumores do tracto urinário superior metastizados.²⁴

Inibidores dos checkpoints imunitários

Os ensaios clínicos com ICIs em contexto de carcinoma urotelial metastático demonstraram globalmente um benefício nos tumores do urotélio superior alinhado com o demonstrado nos carcinomas uroteliais da bexiga, apesar de não existir uma tendência clara quanto a se este benefício poderá ser superior ou inferior.

No ensaio JAVELIN Bladder 100, que estabeleceu o regime de avelumab de manutenção em caso de ausência de progressão a quimioterapia à base de platino, os doentes com tumores

do urotélio alto apresentaram um benefício de sobrevivência global e livre de progressão tendencialmente inferior aos doentes com tumores da bexiga.²⁵

O ensaio CheckMate 901, que estabeleceu o regime cisplatina/gemcitabina associado a nivolumab seguido de nivolumab de manutenção como alternativa de 1ª linha, incluiu doentes com tumores do aparelho urinário alto, mas a localização primária do tumor não foi incluída na análise por subgrupos.²⁶

À luz da mais recente evidência que estabeleceu os agentes anti-PD-1/anti-PD-L1 em 1ª linha combinados com cisplatina/gemcitabina ou enfortumab vedotina, o papel dos ICIs em 2ª linha ficou limitado.²⁷ Ainda assim, nos doentes tratados em 1ª linha exclusivamente com um esquema de quimioterapia à base de platino, a terapêutica preferencial na progressão continua a ser pembrolizumab, de acordo com os dados do ensaio KEYNOTE-045. Neste ensaio, o benefício de sobrevivência com pembrolizumab foi tendencialmente superior nos doentes com tumores do tracto urinário alto.²⁸

Apesar das limitações inerentes a estas análises de subgrupos, com uma pequena percentagem de doentes com tumores do tracto urinário superior incluídos e, consequentemente, intervalos de confiança largos, estas constituem a fonte de evidência possível. Os dados referentes à resposta dos tumores do urotélio superior metastáticos aos ICIs sugerem que esta resposta pode ser distinta da obtida nos seus congéneres da bexiga, o que se pode dever à maior proporção de tumores MSI-high entre os tumores do urotélio alto, um conhecido marcador preditivo de resposta a esta classe terapêutica.²⁹

Anticorpos conjugados

No ensaio EV-302//KEYNOTE-A39, que estabeleceu a combinação enfortumab vedotina e pembrolizumab como terapêutica preferencial de 1ª linha no tratamento do carcinoma urotelial metastático, a análise de subgrupos demonstrou que o benefício de sobrevivência global e livre de progressão é consistente e sobreponível, independentemente da localização do tumor primário.³⁰

No ensaio EV-301, que havia previamente demonstrado o benefício de enfortumab vedotina na progressão após quimioterapia à base de platino e ICI, o benefício de sobrevivência global demonstrado foi tendencialmente inferior nos doentes cujo primário se localizava no urotélio alto.³¹ Esta diferença poderá dever-se à menor expressão de Nectina-4 nos tumores do urotélio alto, tal como previamente discutido.

O ensaio TROPiCS-04, que avaliou sacituzumab govitecano versus quimioterapia à escolha do investigador em doentes previamente tratados com platino e ICI, incluiu doentes com tumores do tracto urinário alto, mas não demonstrou diferença estatisticamente significativa na população global, devendo esta opção terapêutica ser preterida em relação às restantes disponíveis neste setting.³²

Inibidores FGFR

No caso dos carcinomas uroteliais metastáticos com alterações genéticas FGFR2/3, 33% dos doentes incluídos no estudo THOR apresentavam um tumor primário do urotélio alto, população em que estas alterações são mais prevalentes, tendo o benefício de sobrevivência conseguido com erdafitinib sido superior neste grupo.³³ Estes dados devem encorajar estudos futuros que avaliem o potencial da inibição FGFR nestes doentes em linhas mais precoces.

5. Conclusão

Apesar das semelhanças entre os tumores da bexiga e do tracto urinário alto, o conhecimento crescente quanto às diferenças genéticas e moleculares destas duas entidades leva a crer que se tratam de duas entidades biológicas distintas. Os doentes com neoplasias do urotélio alto apresentam uma maior proporção de tumores com fenótipo MSI-high e com alterações genéticas acionáveis, com destaque para FGFR2/3. Estas particularidades podem justificar as diferenças de resposta nos ensaios clínicos discutidos, devendo a localização do tumor primário ser alvo de uma análise por subgrupos pré-especificada de forma sistemática na impraticabilidade de conduzir ensaios randomizados de fase III nesta população. As diferenças genéticas e moleculares dos tumores do tracto urinário alto deverão ser alvo de investigação futura com vista a possibilitar uma abordagem mais personalizada a estes doentes e a melhorar os seus outcomes clínicos.

Ensaio	Linha terapêutica	Braço experimental	Braço comparador	Prevalência tumores do urotélio alto	Endpoints população global	Endpoints tumores do urotélio baixo	Endpoints tumores do urotélio alto
Inibidores dos checkpoints imunitários							
JAVELIN Bladder 100 ²⁵ NCT02603432	1L Manutenção após QT (GC/GP)	Avelumab + BSC	BSC	27%	OS 0.69, 0.56–0.86 PFS 0.62, 0.52–0.75	OS 0.63, 0.48–0.81 PFS 0.54, 0.44–0.68	OS 0.90, 0.59–1.39 PFS 0.85, 0.60–1.21
CheckMate 901 ²⁶ NCT03036098	1L	Nivolumab + GC seguido de Nivolumab manutenção	QT (GC)	12.6%	OS 0.78, 0.63–0.96 PFS 0.72, 0.59–0.78	NR	NR
KEYNOTE-045 ²⁸ NCT02256436	2L	Pembroli-zumab	QT à escolha do investidor □	14%	OS 0.73, 0.59–0.91 PFS 0.98, 0.81–1.19	OS 0.77, 0.60–0.97	OS 0.53, 0.28–1.01

Ensaio	Linha terapêutica	Braço experimental	Braço comparador	Prevalência tumores do urotélio alto	Endpoints população global	Endpoints tumores do urotélio baixo	Endpoints tumores do urotélio alto
Anticorpos conjugados + Inibidores dos checkpoints imunitários							
EV-302//KEY-NOTE-A39 ³⁰ NCT04223856	1L	Enfortumab vedotina + pembrolizumab	QT (GC/GP)	27%	OS 0.47, 0.38–0.58 PFS 0.45, 0.38–0.54	OS 0.46, 0.36–0.59 PFS 0.44, 0.35–0.54	OS 0.53, 0.34–0.83 PFS 0.50, 0.35–0.71
Anticorpos conjugados							
EV-301 ³¹ NCT03474107	2L/3L	Enfortumab vedotina	QT à escolha do investidor □	34%	OS 0.70, 0.56–0.89 PFS 0.62, 0.51–0.75	OS 0.67, 0.51–0.88 PFS 0.60, 0.48–0.76	OS 0.85, 0.57–1.27 PFS 0.72, 0.51–1.00
Inibidores FGFR							
THOR ³³ NCT03390504	2L/3L Alterações genéticas FGFR2/3	Erdafitinib	QT à escolha do investidor Δ	33%	OS 0.64, 0.47–0.88 PFS 0.58, 0.44–0.78	OS 0.82, 0.56–1.18 PFS 0.73, 0.51–1.03	OS 0.34, 0.18–0.64 PFS 0.37, 0.22–0.63

Tabela 1 - Sumário da análise de subgrupos por localização do tumor primário dos ensaios randomizados de fase III que incluíram doentes com tumores do urotélio alto e conduziram à aprovação de terapêutica sistémica em doentes com carcinoma urotelial metastático.

□ (paclitaxel, docetaxel ou vinflunina), Δ (docetaxel ou vinflunina), BSC (best supportive care), GC (gemcitabina/cisplatina), GP (gemcitabina/carboplatina), HR (hazard ratio), NR (não reportado), OS (overall survival/sobrevivência global), PFS (progression-free survival/sobrevivência livre de progressão), QT (quimioterapia).

Bibliografia

- 1 - Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- 2 - Shariat, S. F., Favaretto, R. L., Gupta, A., Fritsche, H.-M., Matsumoto, K., Kassouf, W., Walton, T. J., Tritschler, S., Baba, S., Matsushita, K., Bastian, P. J., Martínez-Salamanca, J. I., Seitz, C., Pycha, A., Otto, W., Karakiewicz, P. I., Ficarra, V., & Novara, G. (2011). Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World Journal of Urology*, 29(4), 481–486. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0594-7>
- 3 - Sakano, S., Matsuyama, H., Kamiryo, Y., Hayashida, S., Yamamoto, N., Kaneda, Y., Nasu, T., Baba, Y., Shimabukuro, T., Suga, A., Yamamoto, M., Aoki, A., Takai, K., Yoshihiro, S., Oba, K., & Yamaguchi Uro-Oncology Group. (2015). Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 20(2), 362–368. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0721-3>
- 4 - Green, D. A., Rink, M., Xylinas, E., Matin, S. F., Stenzl, A., Roupert, M., Karakiewicz, P. I., Scherr, D. S., & Shariat, S. F. (2013). Urothelial Carcinoma of the Bladder and the Upper Tract: Disparate Twins. *Journal of Urology*, 189(4), 1214–1221. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.05.079>
- 5 - Lefort, F., Rhanine, Y., Larroquette, M., Domblides, C., Heraudet, L., Sionneau, B., Lambert, S., Lasserre, M., Robert, G., Ravaud, A., & Gross-Goupil, M. (2023). Clinical and Biological Differences between Upper Tract Carcinoma and Bladder Urothelial Cancer, Including Implications for Clinical Practice. *Cancers*, 15(23), 5558. <https://doi.org/10.3390/cancers15235558>
- 6 - Margulis, V., Shariat, S. F., Matin, S. F., Kamat, A. M., Zigeuner, R., Kikuchi, E., Lotan, Y., Weizer, A., Raman, J. D., Wood, C. G., & Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration The Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. (2009). Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*, 115(6), 1224–1233. <https://doi.org/10.1002/cnrc.24135>
- 7 - Necchi, A., Madison, R., Pal, S. K., Ross, J. S., Agarwal, N., Sonpavde, G., Joshi, M., Yin, M., Miller, V. A., Grivas, P., Chung, J. H., & Ali, S. M. (2021). Comprehensive Genomic Profiling of Upper-tract and Bladder Urothelial Carcinoma. *European Urology Focus*, 7(6), 1339–1346. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.08.001>
- 8 - Sfakianos, J. P., Cha, E. K., Iyer, G., Scott, S. N., Zabor, E. C., Shah, R. H., Ren, Q., Bagrodia, A., Kim, P. H., Hakimi, A. A., Ostrovnya, I., Ramirez, R., Hanrahan, A. J., Desai, N. B., Sun, A., Pinciroli, P., Rosenberg, J. E., Dalbagni, G., Schultz, N., ... Coleman, J. A. (2015). Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *European Urology*, 68(6), 970–977. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.039>
- 9 - Challita-Eid, P. M., Satpayev, D., Yang, P., An, Z., Morrison, K., Shostak, Y., Raitano, A., Nadell, R., Liu, W., Lortie, D. R., Capo, L., Verlinsky, A., Leavitt, M., Malik, F., Aviña, H., Guevara, C. I., Dinh, N., Karki, S., Anand, B. S., ... Stover, D. R. (2016). Enfortumab Vedotin Antibody–Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Research*, 76(10), 3003–3013. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1313>
- 10 - Tomiyama, E., Fujita, K., Rodriguez Pena, M. D. C., Taheri, D., Banno, E., Kato, T., Hatano, K., Kawashima, A., Ujike, T., Uemura, M., Takao, T., Yamaguchi, S., Fushimi, H., Yoshimura, K., Uemura, H., Netto, G. J., & Nonomura, N. (2020). Expression of Nectin-4 and PD-L1 in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5390. <https://doi.org/10.3390/ijms21155390>
- 11 - Dum, D., Taherpour, N., Menz, A., Höflmayer, D., Völkel, C., Hinsch, A., Gorbokon, N., Lennartz, M., Hube-Magg, C., Fraune, C., Bernreuther, C., Lebok, P., Clauditz, T. S., Jacobsen, F., Sauter, G., Uhlig, R., Wilczak, W., Steurer, S., Minner, S., ... Luebke, A. M. (2022). Tropheblast Cell Surface Antigen 2 Expression in Human Tumors: A Tissue Microarray Study on 18,563 Tumors. *Pathobiology*, 89(4), 245–258. <https://doi.org/10.1159/000522206>
- 12 - Roupert, M., Yates, D. R., Comperat, E., & Cussenot, O. (2008). Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas and Other Urological Malignancies Involved in the Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) Tumor Spectrum. *European Urology*, 54(6), 1226–1236. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.08.008>
- 13 - Donahue, T. F., Bagrodia, A., Audenet, F., Donoghue, M. T. A., Cha, E. K., Sfakianos, J. P., Sperling, D., Al-Ahmadie, H., Clendenning, M., Rosty, C., Buchanan, D. D., Jenkins, M., Hopper, J., Winship, I., Templeton, A. S., Walsh, M. F., Stadler, Z. K., Iyer, G., Taylor, B., ... Bochner, B. H. (2018). Genomic Characterization of Upper-Tract Urothelial Carcinoma in Patients With Lynch Syndrome. *JCO Precision Oncology*, 2, 1–13. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00143>
- 14 - Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M., Speights, V. O., Vogelzang, N. J., Trump, D. L., White, R. W., deVere, Sarosdy, M. F., Wood, D. P., Raghavan, D., & Crawford, E. D. (2003). Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(9), 859–866. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148>
- 15 - International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group, Griffiths, G., Hall, R., Sylvester, R., Raghavan, D., & Parmar, M. K. B. (2011). International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(16), 2171–2177. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.3139>
- 16 - Pfister, C., Gravis, G., Flechon, A., Chevreau, C., Mahammedi, H., Laguerre, B., Guillot, A., Joly, F., Allory, Y., Harter, V., & Culine, S. (2023). Multicenter randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Overall survival (OS) data at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial. *Journal of Clinical Oncology*, 41(17_suppl), LBA4507–LBA4507. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4507
- 17 - Leow, J. J., Chong, Y. L., Chang, S. L., Valderrama, B. P., Powles, T., & Bellmunt, J. (2021). Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *European Urology*, 79(5), 635–654. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.07.003>
- 18 - Birtle, A., Johnson, M., Chester, J., Jones, R., Dolling, D., Bryan, R. T., Harris, C., Winterbottom, A., Blacker, A., Catto, J. W. F., Chakraborti, P., Donovan, J. L., Elliott, P. A., French, A., Jagdev, S., Jenkins, B., Keeley, F. X., Kockelbergh, R., Powles, T., ... Hall, E. (2020). Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 395(10232), 1268–1277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30415-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30415-3)
- 19 - Birtle, A. J., Jones, R., Chester, J., Lewis, R., Biscombe, K., Johnson, M., Blacker, A., Bryan, R. T., Catto, J. W. F., Choudhury, A., Das, P., Jagdev, S., Powles, T., Wagstaff, J., Cheung, K. C., Cafferty, F., & Hall, E. (2024). Improved Disease-Free Survival With Adjuvant Chemotherapy After Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer: Final Results of the POUT Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 42(13), 1466–1471. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01659>
- 20 - Bajorin, D. F., Witjes, J. A., Gschwend, J. E., Schenker, M., Valderrama, B. P., Tomita, Y., Bamias, A., Lebret, T., Shariat, S. F., Park, S. H., Ye, D., Agerbaek, M., Enting, D., McDermott, R., Gajate, P., Peer, A., Milowsky, M. I., Nosov, A., Neif Antonio, J., ... Galsky, M. D. (2021). Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 384(22), 2102–2114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>
- 21 - Apolo, A. B., Ballman, K. V., Sonpavde, G. P., Berg, S. A., Kim, W. Y., Parikh, R. A., Teo, M. Y., Sweis, R. F., Geynisman, D. M., Grivas, P., Chatta, G. S., Reichert, Z. R., Kim, J. W., Bilen, M. A., McGregor, B. A., Srinivas, S., Halabi, S., Perez Burbano, G., Morris, M. J., ... Alliance for Clinical Trials in Oncology. (2024). AMBASSADOR Alliance A031501: Phase III randomized adjuvant study of pembrolizumab in muscle-invasive and locally advanced urothelial carcinoma (MIUC) vs observation. *Journal of Clinical Oncology*, 42(4_suppl), LBA531–LBA531. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.LBA531
- 22 - Laukhtina, E., Sari Motlagh, R., Mori, K., Katayama, S., Rajwa, P., Yanagisawa, T., Quhal, F., Mostafaei, H., Grossmann, N. C., König, F., Aydh, A., Pradere, B., Resch, I., Merseburger, A. S., Enikeev, D., & Shariat, S. F. (2022). Chemotherapy is superior to checkpoint inhibitors after radical surgery for urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis of oncologic and toxicity outcomes. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 169, 103570. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103570>

- 23 - Grivas, P., Daneshmand, S., Makarov, V., Bellmunt, J., Sridhar, S. S., Sonpavde, G. P., Cole, S., Tripathi, A., Faltas, B. M., Lerner, S. P., Fleming, M. T., Loriot, Y., Meeks, J. J., Master, V. A., Davis, K., Van Veenhuyzen, D. F., Afifi, S., Pal, S. K., & Gupta, S. (2023). Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) alterations in PROOF 302: A phase III trial of infigratinib (BGJ398) as adjuvant therapy in patients (pts) with invasive urothelial carcinoma (UC). *Journal of Clinical Oncology*, 41(16_suppl), 4511–4511. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4511
- 24 - Moschini, M., Shariat, S. F., Roupêt, M., De Santis, M., Bellmunt, J., Sternberg, C. N., Tombal, B., & Collette, L. (2018). Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. *Journal of Urology*, 199(5), 1149–1157. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.068>
- 25 - Grivas, P., Park, S. H., Voog, E., Caserta, C., Gurney, H., Bellmunt, J., Kalofonos, H., Ullén, A., Loriot, Y., Sridhar, S. S., Yamamoto, Y., Petrylak, D. P., Sternberg, C. N., Gupta, S., Huang, B., Costa, N., Laliberte, R. J., Di Pietro, A., Valderrama, B. P., & Powles, T. (2023). Avelumab First-line Maintenance Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma: Comprehensive Clinical Subgroup Analyses from the JAVELIN Bladder 100 Phase 3 Trial. *European Urology*, 84(1), 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.030>
- 26 - Van Der Heijden, M. S., Sonpavde, G., Powles, T., Necchi, A., Burotto, M., Schenker, M., Sade, J. P., Bamias, A., Beuzebob, P., Bedke, J., Oldenburg, J., Chatta, G., Ürün, Y., Ye, D., He, Z., Valderrama, B. P., Ku, J. H., Tomita, Y., Filian, J., ... Galsky, M. D. (2023). Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 389(19), 1778–1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309863>
- 27 - Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R., Loriot, Y., Necchi, A., Valderrama, B. P., Ravaud, A., Shariat, S. F., Szabados, B., Van Der Heijden, M. S., & Gillessen, S. (2024). ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology*, 35(6), 485–490. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.001>
- 28 - Bellmunt, J., De Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J.-L., Fong, L., Vogelzang, N. J., Climent, M. A., Petrylak, D. P., Choueiri, T. K., Necchi, A., Gerritsen, W., Gurney, H., Quinn, D. I., Culine, S., Sternberg, C. N., Mai, Y., Poehlein, C. H., Perini, R. F., & Bajorin, D. F. (2017). Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 376(11), 1015–1026. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>
- 29 - Andreev-Drakhlina, A., Shah, A. Y., Adriaola, A. C., Shaw, L., Lopez, L., James, M., Matin, S. F., Alhalabi, O., Gao, J., Siefker-Radtke, A. O., Goswami, S., Xiao, L., Venkatesan, A. M., & Campbell, M. T. (2021). Efficacy of immune checkpoint blockade in patients with advanced upper tract urothelial cancer and mismatch repair deficiency or microsatellite instability (MSI). *Journal of Clinical Oncology*, 39(6_suppl), 487–487. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.487
- 30 - Powles, T., Valderrama, B. P., Gupta, S., Bedke, J., Kikuchi, E., Hoffman-Censits, J., Iyer, G., Vulsteke, C., Park, S. H., Shin, S. J., Castellano, D., Fornarini, G., Li, J.-R., Gümüş, M., Mar, N., Loriot, Y., Fléchon, A., Duran, I., Drakaki, A., ... Van Der Heijden, M. S. (2024). Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(10), 875–888. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117>
- 31 - Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Durán, I., Lee, J.-L., Matsubara, N., Vulsteke, C., Castellano, D., Wu, C., Campbell, M., Matsangou, M., & Petrylak, D. P. (2021). Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 384(12), 1125–1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807>
- 32 - Gilead Provides Update on Phase 3 TROPiCS-04 Study. (n.d.). Retrieved August 9, 2024, from <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2024/5/gilead-provides-update-on-phase-3-tropics-04-study>
- 33 - Loriot, Y., Matsubara, N., Park, S. H., Huddart, R. A., Burgess, E. F., Houede, N., Banek, S., Guadalupi, V., Ku, J. H., Valderrama, B. P., Tran, B., Triantos, S., Kean, Y., Akapame, S., Deprince, K., Mukhopadhyay, S., Stone, N. L., & Siefker-Radtke, A. O. (2023). Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 389(21), 1961–1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308849>

VIII. RADIOTERAPIA

Pedro Chinita - Hospital Lusíadas, Amadora
Pedro Miguel Silva- Hospital Santa Maria, Lisboa

1. Químio-Radioterapia como terapêutica primária nos tumores músculo-invasivos

Os objectivos da terapêutica oncológica visam o aumento da sobrevivência, com elevado controlo loco-regional, diminuta metastização e baixa taxa de complicações. O aumento de preservação de um órgão é um objectivo fundamental quando a sua remoção acarreta significativa diminuição da qualidade de vida. Isso é especialmente importante na bexiga.

A terapêutica trimodal da bexiga dos tumores músculo-invasivos (TMT: RTU-V de máxima ressecção possível seguida de Químio-Radioterapia) realizada num grupo seleccionado de doentes, emergiu de numerosos estudos e meta-análises que permitiram concluir pela elevada eficácia na preservação deste órgão e a sua baixa toxicidade. ^(1,2,3,4,5) Na actualidade a QRT da bexiga (antecedida da RTU-V máxima, o mais completa possível, pois quanto maior for a cito-redução tumoral, menor volume do mesmo se terá com que confrontar a QRT) já é uma terapêutica de grau máximo de recomendação (cat 1 NCCN) quer nos consensos e guidelines da AUA/ASCO/ASTRO , quer no NCCN, no NICE ou na EAU, seja para os Estádios II (cT2N0: EAU – Strong ; Cat 1 NCCN), seja para os Estádios IIIA (Cat 1 NCCN).^(6,7,8)

Esta terapêutica preservadora de órgão destina-se não apenas aos doentes que não sejam candidatos a cirurgia mas também a todos aqueles que desejam preservar a bexiga. Contudo existe uma clara subutilização da sua utilização, incluindo os idosos, pois esta possibilidade não é apresentada a inúmeros doentes que, bem informados, dela poderiam beneficiar.

No passado foram efectuados vários estudos ⁽⁹⁾ para investigar se existiria vantagem em iniciar a terapêutica por uma quimioterapia neo-adjuvante (mediante MCV: Metotrexato, Cisplatina, Vinblastina) seguida de QRT (RTOG 88-02⁽¹⁰⁾ e sobretudo o RTOG 89-03 ⁽¹¹⁾ que teve 2 braços comparativos: QRT antecedida ou não de QT neoadjuvante). Contudo não foram observadas diferenças fosse na resposta clínica, fosse na OS aos 5 anos. Deste modo e embora se tenha verificado uma redução na morte de 16% no estudo BA06 de 2011 com o uso da QT NA, ela não é empregue na larga maioria dos ensaios de TMT. O que não impede que, com a emergência da imunoterapia, essa não venha a ser, precisamente, uma das opções futuras.

Também foi estudado o uso de QT adjuvante, como elemento de consolidação da QRT, visando uma melhoria dos resultados. São disso exemplos o RTOG 97-06⁽¹²⁾ que recorreu a RT bi-diária associada a CDDP com QT adjuvante com CMV, o RTOG 99-06⁽¹³⁾ com RT bi-diária com CDDP e Paclitaxel seguida de QT adjuvante com CDDP e Gemcitabina ou ainda o RTOG 0233⁽¹⁴⁾ que comparou 2 ramos: apenas QRT bi-diária com 5Fu/CDDP vs QRT bi-diária com CDDP/Paclitaxel seguida de QT adjuvante com CDDP/Paclitaxel/Gemcitabina.

A conclusão foi a de não existiria, com as drogas empregues, vantagens nesta QT de consolidação. O Massachusetts General Hospital (MGH)^(15,16) publicou os seus resultados, relativos a 475 doentes cT2 -T4a que foram tratados entre 1986 e 2013.

DSS (Sobrevivência específica)	5 anos	10 anos	15 anos
DSS	66%	59%	56%
DSScom bexiga intacta	52%	46%	40%
DSS cT2	74%	66%	60%
DSS cT3-T4	52%	45%	40%
OS (Sobrevivência global)	5 anos	10 anos	15 anos
OS	57%	39%	25%
OS cT2	65%	46%	29%
OS cT3-T4	42%	26%	17%

Tabela 1: Estudo Massachusetts General Hospital 1986-2013: Ref. 15

No decurso dos 27 anos desse estudo a tipologia e a selecção de doentes mudou drasticamente e quando comparamos o primeiro período de 1986-1995 com o 3º período, 2005 a 2013, constatamos que ocorreu uma evolução na selecção e obviamente dos resultados.

MGH (ref 5,16)	cT2	Hidron	RTUV comp	QT NA	CA In situ	Resp Comp	OP	Cistect Resgate	OS 5ª	DSS 5ª
1986-1995	42%	23%	54%	50%	23%	66%	40%	42%	53%	64%
2005-2013	97%	0%	82%	0%	19%	88%	75%	16%	75%	84%

RTUV comp= RTUV completa; Resp Comp=Resposta Completa; OP= Preservação Órgão Ref15-16

Este estudo resume bem os **candidatos a TMT: cT2-T4, mas sobretudo os cT2, a inexistência de hidronefrose unilateral ou bilateral, diâmetro < 6-7 cm, sem carc. in situ extenso ou multifocal e que tenham sido sujeitos a uma RTU-V prévia de máxima ressecção!**

A comparação entre cistectomia radical e preservação de órgão tem sido efectuada mediante várias meta-análises (pois um estudo randomizado não será nunca possível num doente que quer preservar a bexiga e que não aceitará ser cistectomizado e vice-versa).^(17,18) O único estudo randomizado que foi ensaiado no passado encerrou por incapacidade de recrutamento. Contudo as meta-análises comparam populações muito diferentes, carecendo de ajuste estatístico, pois os grupos estão à partida desequilibrados, seja nos Estádios, na idade (os mais jovens são mais submetidos a cirurgia, p < 0,001), nas co-morbilidades (os mais saudáveis são mais sujeitos a cirurgia, p < 0,001), etc, deixando habitualmente para a QRT/RT os mais idosos e mais complicados dos doentes.

NCD, 2018: N:7332 = 5664 Cir + 1658 QRT (Ref18)	QTNA => Cistectomia	TMT
OS 3 anos pré-matched pair	56,4%	47,3%
OS 5 anos pré-matched pair	45,9%	33,2%
OS 3 anos pré-matched pair analysis	52,1%	53,3%
OS 5 anos pré-matched pair analysis	41,0%	40,1%

Tabela 2: National Cancer Database comparison: Ref 18

Uma outra meta-análise⁽¹⁹⁾ que incidiu sobre 9.554 doentes não detectou diferenças significativas entre cistectomia radical e QRT, fosse na OS aos 5 anos (HR=9,96), ou na OS aos 10 anos (HR=1,02), fosse ou na DSS aos 5 anos (HR=0,83) ou aos 10 anos (HR=1,17).

Finalmente uma das mais recentes meta-análises⁽²⁰⁾ de 2023 com 772 doentes (critérios de selecção para TMT: sem hidronefrose bilateral ou unilateral, sem Tis concomitante, extenso ou multifocal e dimensão < 7 cm), recorreu a 2 modelos analíticos - IPTW (Inverse Probability Treatment Weighting) e PSM (Propensity Score Matching) - e constatou, de novo, igualdade de resultados entre preservação da bexiga e cistectomia.

Objetivo	Cistectomia N = 440	TMT N= 282	Método analítico
Sobrev livre metastização 5 anos (1º endpoint)	74%	75%	IPTW
	74%	74%	PSM
Sobrev, Específica Cancro 5 anos	81%	84%	IPTW
	83%	85%	PSM
Sobrev. Livre Doença 5 anos	73%	74%	IPTW
	76%	76%	PSM
Sobrev Global 5 anos	66%	73%	IPTW p=0,01
	72%	78%	PSM p=0,0078
Preservação de Órgão 5 anos	0%	87%	
Cistectomia de salvação	-	13%	

Tabela 2: National Cancer Database comparison: Ref 18

Já nos nos Estádios IIIB e IVA se M0, a QRT é uma recomendação de cat 2A do NCCN.⁽⁶⁾ Contudo um estudo do NCDB que comparou, em 1783 doentes Tx-T4 N1-3M0, QT isolada (1388) vs QRT (395) foi favorável à QRT na OS média (13,8 meses vs 19 meses; p<0,001).⁽²¹⁾

A QRT recorre a RT na dose de 64 Gy em 32fr de 2,0 Gy/dia e a QT emprega, geralmente, dupletos (5Fu/MMC - o mais estudado – ou ainda CDDP/5Fu e CDDP/Paclitaxel) mas também se pode associar a Cisplatina isolada, Gemcitabina ou Carbogénio/Nicotamida.^(22,23,24,10,25,26)

No caso de o doente não ter condições para realizar QT, o uso de RT isolada, é uma estratégia e uma opção a ser discutida com o doente.⁽²⁷⁾

Em termos de RT foi comparado o esquema clássico (64G/32fr de 2 Gy/dia) com esquemas hipofracionados (55 Gy/20fr com 2,75 Gy/dia) com QT (BC2001)^(28,29) ou associada a um modificador de hipóxia (BCNO).⁽³⁰⁾ Os doentes seleccionados foram desde T1G3 até T2-T4 mas todos NOM0 pois isso limita o volume-alvo à própria bexiga. Os resultados desta meta-análise de estudos de fase 3 evidenciaram que os esquemas hipofracionados não eram inferiores ao clássico 64Gy/32fr em termos de controlo local (até revelaram um menor risco de recidiva loco-regional) e com excelente toxicidade.⁽³¹⁾

Muito provavelmente o esquema hipofracionado acabará por se tornar o novo standard. Contudo enquanto o NCCN continua a advogar 64Gy/32fr o RCR inglês advoga o 55Gy/20fr.⁽³²⁾

O esquema 36 Gy/6fr (1 x semana) não reúne consenso de que constitua apenas um esquema paliativo ou que também seja adequado em doentes idosos, mais frágeis, pois a dose equivalente é menor.

Finalmente é importante esclarecer que a cistectomia de salvação (13% num dos estudos mais recentes ⁽¹⁹⁾) é parte constituinte da opção curativa pela preservação de órgão pois as suas taxas de sobrevivência são iguais ás da cistectomia radical.⁽²⁷⁾ O facto da cistectomia de salvação acarretar maior co-morbilidade que a cistectomia ab initio não é nunca evocado como um obstáculo à TMT.

2. RT em contexto pós-operatório

A presença de factores de risco na peça operatória de uma cistectomia (pT3-T4 pN+ R1/2) conduz a elevadas taxas de recidiva e diminuta OS. Um estudo de fase II, randomizado, comparou em 236 doentes QRT adjuvante vs QT adjuvante. O controlo local aos 3 anos foi de 96% (QRT) vs 69% (QT) com p<0,001 mas os ganhos na OS foram mais modestos (71% vs 60%). A toxicidade tardia GI > 3 foi apenas de 7%.^(33,34)

Neste contexto a recomendação de QRT adjuvante existe e é de cat 2B (NCCN 2024) mas é justo reconhecer que a presença de factores de risco incrementa em cerca de 30% o risco de recidiva e de progressão à distância com subsequente diminuição da sobrevivência.

2. RT em contexto paliativo (M0 ou M1)

A RT é empregue em contexto metastático, antálgico, descompressivo da medula, preventivo de fractura patológica e hemostático. Existem vários esquemas mas, na bexiga, o hipofracionamento de 36 Gy/6fr de 6 Gy/semana tem-se revelado tão bem sucedido que, inclusivé, há quem o advogue - como sucede nas guidelines inglesas⁽³²⁾ - como constituindo uma boa opção em doentes especialmente frágeis mas N0 M0. Dependendo do objectivo e estado geral são empregues diferentes fraccionamentos: 20 Gy/5fr; 30 Gy/10fr, 21 Gy/3fr, 8 Gy/1fr.

Bibliografia

- Huddart RA, Hall E, Lewis R, Birtle A; SPARE trial Management Group Life and death of spare (selective bladder preservation against radical excision): reflections on why the spare trial closed. BJU Int. 2010 Sep; 106(6): 753-5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200811>
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001 Feb 1; 19(3): 666-75. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30607-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30607-0)
- Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol. 2002 Jul 15; 20(14):3061-71. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.11.027>
- Hayter CR, Paszat LF, Cromme PA et al. The management and outcome of bladder carcinoma in Ontario, 1982-994. Cancer. 2000 ul1,89(1):142-51.[https://doi.org/10.1002/1097-0014\(20000701\)89:1%3c142:aid-cncr19%3E3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0014(20000701)89:1%3c142:aid-cncr19%3E3.0.co;2-4)
- Munro NP, Sindaram SK, Westin PM et al. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 May 1; 77(1): 119-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.05>
- NCCN v4.2024. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic>
- The Royal College of Radiologists, May 2023. www.rcrac.uk
- William Shipley, Donald Kaufman, William Tester et al. Perspectives in bladder Cancer. Supplement to Cancer. April 15, col 97, number 8; 1225-2119
- W Tester, R Caplan, J Heaney et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of RTOG phase II trial 8802. J Clin Oncol.1996 Jan; 14(1): 119-26. Doi :10.1200/JCO.1996.14.1.1119.
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy; initial results of RTOG 89-03. J Clin Oncol 1998; 16: 3576-3583. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/981728>
- Hagan MP, Winter Ka, Kaufman DS et al. RTOH 97-06: initial report of a phase i_II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2003;57:665-672. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529770>
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. Phase i-II study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy folloed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Urology 2009; 73:833-837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100600>.

14. Mitin T, Hunt D, Shipley WU et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with elective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomized multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013 Aug; 14(9):863-72 [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70255-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70255-9)

15. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012; 61: 705-711.

16. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *Eur Urol* .2017 Jun; 71(6): 952-960, doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.Epub 2017 Jan9.

17. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y et al. Propensity Score analysis if Radical Cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *Journal of Clinical Oncology*, vol 35, number 20, 2017

18. Lin HY, Ye Hong, Kernen KM et al. National Cancer Database comparison of radical cystectomy vs chemoradiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: implications of using clinical vs pathologic staging. *Cancer Medicine*. 2018 Nov; 7(11): 5370-5381. Doi:10.002/cam4.1684. Epub 2018 Oct 10.

19. Vishal 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 Apr1; 97(5):002-1020. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.Epub 2016 Dec 13

20. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol*. May12, 2023 Doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00170-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00170-5)

21. Haque W, Verma V, Butler EB et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy for node-positive bladder cancer. Practice patterns and outcomes from the national Cancer data Base. *Bladder Cancer* 2017;3:283-291 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29152552>

22. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Bladder Cancer 3.2021. April 22, 2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

23. James ND, Hussain SA, Hall E et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19; 366 (16):1477-88. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1106106>

24. Coen JJ, Zhang P, Saylo PJ et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil /cisplatinin once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer. NRG/RTOG 0712-a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019 Jan 1; 37(1):44-51. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.00537>

25. Choudhury A, Swindell R, Logue JP et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2011 Feb 20; 29(6):733-8 <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.5721>

26. Kent E, Sandler H, Montie J et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 1; 22(13):2540-5. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.5721>

27. Addla SK, Naidu P, Maddinemi SB et al. Long term survival following radical cystectomy for TCC of the bladder – comparison between primary and radical cystectomy. *J Urol*.2009; 181 (S4; abstr 1754):633 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(09\)61776-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(09)61776-6)

28. Huddart RA, Hall E, Hussain SA et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder:results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Oct 1; 87(2):261-9 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044>

29. Hall E, Hussain SA, Porta N et al. Chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: 10-yr follow-up of the phase 3 randomised controlled BC2001. *Eur Urol* 2022 Sep82(3):273-279- doi:10.1016/j.eururo.2022.04.017

30. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20; 28(33): 4912-8 <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.4950>

31. Choudhury A, Porta A, Hall E et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder: an individual patient data meta-analysis of the BV2001 and BCON trials. *Lancet Oncol*. 2012 Feb; 22(2):246-255 [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30607-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30607-0)

32. The Royal College of Radiologists. Bladder Cancer. RCR consensus statements. www.rcr.ac.uk

33. Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23:511-517 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612951>

34. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: a randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018; 153:e174591 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188298>

IX. Medicina Nuclear

Helena Pena - Hospital Santa Maria, Lisboa
 Guilhermina Cantinho - Atomedical, Lisboa

Indicações

Convencional (Single Photon Emission) – Não inclui PET/CT

- Na investigação diagnóstica, as técnicas de Medicina Nuclear Convencional não têm indicação na rotina.
- No estadiamento inicial, seguimento e re-estadiamento e perante a baixa frequência de metastização dos tumores uroteliais para o osso, a **cintigrafia óssea** (^{99m}Tc-fosfonatos) está apenas indicada para doentes sintomáticos ou de alto risco ou com suspeição laboratorial (FA) ou clínica. O estudo tomográfico SPECT/CT complementar otimiza a sensibilidade e especificidade da cintigrafia óssea planar.
- Na avaliação de resposta à terapêutica e na avaliação de recidiva, as técnicas de Medicina Nuclear Convencional não têm indicação na rotina.

Referências: Guidelines EAU & NCCN



RIM

I. Tumores Renais: 8ª edição da classificação da OMS (2022) | Anatomia Patológica

Ferran Algaba Sección Patología Fundación Puigvert. Universitat Autònoma de Barcelona-Espanha

Introdução

As classificações anátomo-patológicas servem para determinar categorias que definem o prognóstico e orientam para alvos terapêuticos mais específicos. Nos tumores renais, a progressiva incorporação de tratamentos (alvo e moleculares) na cirurgia tem levado ao reconhecimento de variantes morfológicas com base molecular que anteriormente eram agrupadas no mesmo subtipo, condicionando o aparecimento de novas entidades morfo-moleculares.

Classificação OMS 2022

A atual classificação da OMS distingue cerca de 20 variantes de tumores renais

CCR de células claras

Neoplasia renal cística multilocular de baixo potencial maligno

CCR com mutação ELOC

CCR papilar

CCR com deficiência de fumarato H

CCR fusiforme tubular mucinoso

CCR tubulocístico

Tumor CCR papilar de células claras

CCR de células cromóforas

Oncocitoma

CCR deficiente em SDH

Outros tumores oncocíticos

CCR com rearranjo TFE3

TFEB - CCR alterado

Carcinoma do ducto coletor

Carcinoma medular renal deficiente em SMARCB1

Carcinomas de células renais com rearranjo ALK <a62

CCR sólido e cístico eosinofílico

CCR associado a doença cística adquirida

CCR NOS

Talvez a forma mais útil de abordar as características destes diferentes tumores seja seguir os grupos da última diretriz terapêutica da ESMO para os tumores renais ⁽¹⁾, que os subdivide em células claras, papilares, cromóforas (podemos incluir todas as variantes com células eosinofílicas), colectores/medulares (podemos incluir carcinomas de alto grau não sarcomatóides) e predominantemente sarcomatóides.

TUMORES DE CÉLULAS CLARAS

Existem vários subtipos de tumores de células claras

CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

É o tumor renal mais comum (60-75%). O seu prognóstico está relacionado com o grau e o estágio. A expressão de CAIX é característica. As alterações do gene VHL estão presentes em 90% dos casos e podem estar associadas a alterações de genes próximos, sendo o gene BAP1 o de pior prognóstico, condicionando algumas características morfológicas especiais ⁽²⁾.

NEOPLASIA RENAL CÍSTICA MULTILOCULAR DE BAIXO POTENCIAL MALIGNO.

Trata-se de uma variante rara (0,5-2,5%). Se forem aplicados critérios rigorosos, não foram registadas metástases, mas 5-13% podem estar associadas ao carcinoma renal de células claras habitual. Para além das alterações do gene VHL, tem GIGYF2, FGFR3, BCR, TSC2 mutações não presentes no carcinoma clássico de células claras ⁽³⁾.

CARCINOMA RENAL ELOC MUTADO (ELOC 8q)

Excepcional com apenas 20 casos publicados, com alteração no braço longo do cromossoma 8, produz pseudohipóxia como o habitual carcinoma renal de células claras ⁽⁴⁾. O prognóstico é semelhante ao do carcinoma renal clássico.

TUMOR RENAL PAPILAR DE CÉLULAS CLARAS

Apesar do seu nome, não se trata de um tumor papilar e as células claras não têm nada a ver com os carcinomas descritos até agora. Representa 3% dos tumores renais. O seu prognóstico é excelente se não estiver associado a áreas de anaplasia acentuada. A expressão de CK7, juntamente com CAIX, é característica. A alteração molecular subjacente não é conhecida ⁽⁵⁾.

TUMORES PAPILARES

CARCINOMAS PAPILARES RENAI VERDADEIROS

Representam 15-20% dos carcinomas. Distinguem-se duas formas: grau baixo (antigo tipo 1) com alterações no gene c-MET em 30% dos casos e com diversas variantes morfológicas, e grau alto (antigo tipo 2) com alterações menos frequentes no c-MET e alguns com mutações no NF2. Os tumores papilares de alto grau são aqueles que devem ser distinguidos dos carcinomas não papilares, mas com papilas ⁽⁶⁾.

CARCINOMAS RENAI NÃO PAPILARES COM PADRÕES PAPILARES

Carcinoma renal com deficiência de fumarato hidratase (FH) A prevalência na forma não familiar é desconhecida. Trata-se de um tumor muito agressivo e a possibilidade de uma forma familiar deve ser excluída ⁽⁷⁾.

Carcinomas renais com rearranjo TFE3 ou TFEB alterado Anteriormente incluídos no termo carcinomas de translocação. São mais frequentes nas idades mais jovens e são mais agressivos nos adultos.

CARCINOMAS DE CÉLULAS CROMÓFOBAS E OUTROS TUMORES COM CÉLULAS EOSINOFÍLICAS

CARCINOMA DE CÉLULAS CROMÓFOBAS DOS RINS

Representam 5-7% dos carcinomas renais. Não se graduam e o pior prognóstico está relacionado com a transformação sarcomatóide. Têm uma baixa incidência de mutações.

ONCOCITOMA

Neoplasia benigna com características morfológicas semelhantes às do carcinoma cromóforo. A expressão de CD117 e a expressão focal de CK7, juntamente com as características morfológicas, distinguem-nos.

OUTROS TUMORES ONCOCÍTICOS

Este tem sido o termo provisório para incluir tumores com uma aparência de oncocitoma/cromóforo, mas com imunohistoquímica discordante das expectativas. Têm um bom prognóstico. Têm sido correlacionados com mutações nos genes TSC/MTOR.

CARCINOMA SÓLIDO E QUÍSTICO EOSINOFÍLICO

Também correlacionado com mutações TSC/MTOR, pode ser positivo para CK20 e catespina K e apenas foram registados casos isolados de metástases ⁽⁸⁾.

CARCINOMA DEFICIENTE EM SDH

Trata-se de um tumor muito raro (0,5%), com um bom prognóstico, exceto se existirem áreas indiferenciadas. Deve ser excluída uma forma familiar ⁽⁹⁾

CARCINOMA RENAL TÚBULO-QUÍSTICO

Tumor pouco frequente (<1%), com comportamento indolente e base genética desconhecida ⁽¹⁰⁾.

CARCINOMA RENAL ASSOCIADO A DOENÇA CÍSTICA RENAL ADQUIRIDA

Caracteriza-se pela deposição de cristais de oxalato, mas não é a única forma de tumor renal que pode estar associada a doença cística adquirida.

CARCINOMA MEDULAR RENAL/DO DUCTO COLECTOR E OUTROS TUMORES NÃO SARCOMATÓIDES DE ALTO GRAU.

A classificação atual da OMS prefere utilizar o termo:

CARCINOMAS COM DEFICIT DO GENE SARC1, que inclui carcinomas com perda primária deste gene (medulares renais), carcinomas devidos ao seu défice (com diferentes formas histológicas, incluindo ductos colectores) e finalmente carcinomas, de diferentes morfologias, com perda secundária do gene ⁽¹¹⁾.

CARCINOMA RENAL POR REARRANJO ALK Tumor muito raro que, embora inicialmente descrito como carcinoma de células indiferenciadas, pode também apresentar outras morfologias. O seu diagnóstico só pode ser efectuado por imunohistoquímica ou FISH. Devido à sua raridade, são de biologia incerta, mas foram registadas metástases em até 25% dos casos ⁽¹²⁾.

CARCINOMAS RENAI PREDOMINANTEMENTE SARCOMATÓIDES

Todos os carcinomas renais podem evoluir para formas que imitam o sarcoma (sarcomatóide/rhabdoide). A primeira coisa a fazer é não os confundir com uma nova entidade de tumor renal de células fusiformes sem atipia, o CCR de células fusiformes tubulares mucinosas com comportamento indolente ⁽¹³⁾.

A percentagem do componente sarcomatóide correlaciona-se com a agressividade do tumor, sendo aconselhável, caso não tenha sido efectuada nefrectomia, a realização de biópsias em vários quadrantes para detetar áreas sarcomatóides ⁽¹⁴⁾.

Bibliografia

- 1.- Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, Kitamura H, McKay R, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suarez C, Teoh J, de Velasco G, Young M, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024 May 22; S0923-7534(24)00676-8.
- 2.- Kapur P, Christie A, Rajaram S, Brugarolas J. What morphology can teach us about renal cell carcinoma clonal evolution. *Kidney Cancer J.* 2020 Sep;18(3):68-76.
- 3.-Kim SH, Park WS, Chung J. SETD2, GIGYF2, FGFR3, BCR, KMT2C, and TSC2 as candidate genes for differentiating multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential from clear cell renal cell carcinoma with cystic change. *Investig Clin Urol.* 2019 May;60(3):148-155.
- 4.- Wang Y, Zhao P, Wang L, Wang J, Ji X, Li Y, Shi H, Li Y, Zhang W, Jiang Y. Analysis of clinicopathological and molecular features of ELOC(TCEB1)-mutant renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2022 Jul; 235:153960.
- 5.- Williamson SR. Clear cell papillary renal cell carcinoma: an update after 15 years. *Pathology.* 2021 Jan;53(1):109-119.
- 6.- Akhtar M, Al-Bozom IA, Al Hussain T. Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC): An Update. *Adv Anat Pathol.* 2019 Mar;26(2):124-132.
- 7.- Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, Kristiansen G, Lüders C, Nesi G, Compérat E, Sibony M, Berney DM, Mehra R, Brimo F, Hartmann A, Husain A, Frizzell N, Hills K, Maclean F, Srinivasan B, Gill AJ. Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated with Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2016 Jul;40(7):865-875.
- 8.- Palsgrove DN, Li Y, Pratilas CA, Lin MT, Pallavajjala A, Gocke C, De Marzo AM, Matoso A, Netto GJ, Epstein JI, Argani P. Eosinophilic Solid and Cystic (ESC) Renal Cell Carcinomas Harbor TSC Mutations: Molecular Analysis Supports an Expanding Clinicopathologic Spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2018 Sep;42(9):1166-1181.
9. - Fuchs TL, Maclean F, Turchini J, Vargas AC, Bhattarai S, Agaimy A, Hartmann A, Kao CS, Ellis C, Bonert M, Leroy X, Kunju LP, Schwartz L, Matsika A, Williamson SR, Rao P, Divatia M, Guarch R, Algaba F, Balancin ML, Zhou M, Samaritunga H, da Cunha IW, Brimo F, Ryan A, Clouston D, Aron M, O'Donnell M, Chan E, Hirsch MS, Moch H, Pang CY, Wah C, Yin W, Perry-Keene J, Yilmaz A, Chou A, Clarkson A, van der Westhuizen G, Morrison E, Zwi J, Hes O, Trpkov K, Gill AJ. Expanding the clinicopathologic spectrum of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with a focus on variant morphologies: a study of 62 new tumors in 59 patients. *Mod Pathol.* 2022 Jun;35(6):836-849.
- 10.- Tran T, Jones CL, Williamson SR, Eble JN, Grignon DJ, Zhang S, Wang M, Baldrige LA, Wang L, Montironi R, Scarpelli M, Tan PH, Simper NB, Comperat E, Cheng L. Tubulocystic renal cell carcinoma is an entity that is immunohistochemically and genetically distinct from papillary renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2016 May;68(6):850-857
- 11.- Kiyozawa D, Kohashi K, Takamatsu D, Iwasaki T, Shibata D, Tomonaga T, Tateishi Y, Eto M, Kinjo M, Nishiyama K, Taguchi K, Oshiro Y, Kuboyama Y, Furuya M, Oda Y. Approach for reclassification of collecting duct carcinoma and comparative histopathological analysis with SMARCB1/INI1-deficient renal cell carcinoma and fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2022 Jun; 124:36-44.
- 12.- Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Akre MK, Leibovich BC, Thompson RH, Cherville JC. ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod Pathol.* 2012 Nov;25(11):1516-1525.
- 13.- Nathany S, Monappa V. Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma: A Review of Histopathology and Clinical and Prognostic Implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Jan;144(1):115-118.
- 14.- Blum KA, Gupta S, Tickoo SK, Chan TA, Russo P, Motzer RJ, Karam JA, Hakimi AA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology, natural history and management. *Nat Rev Urol.* 2020 Dec;17(12):659-678.

II. Diagnóstico e estadiamento

Bárbara de Figueiredo, Roberto Jarimba e Miguel Eliseu - Hospital Universitario de Coimbra

Embora durante muitos anos, o carcinoma de células renais tenha sido associado a sintomatologia como a tríade de Guyon (hematúria, dor lombar e massa palpável), atualmente o carcinoma de células renais apresenta-se em larga percentagem como uma pequena massa renal incidental no decorrer de exames de imagem.¹

Ainda que se tratem na maioria das vezes de achados imagiológicos, estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes com carcinoma de células renais apresentem sintomas relacionados com síndromes paraneoplásicas, traduzindo alterações analíticas a nível bioquímico e do hemograma. Os síndromes paraneoplásicas resultam da desregulação endócrina do rim com produção anómala de eritropoetina, renina, dihidrocolcalciferol, prostaglandinas, péptidos paratormona-like, insulina e gonadotrofina coriónica.²

O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do carcinoma de células renais. Massas palpáveis abdominais são associadas a tumores com comportamento muito agressivo e mau prognóstico e correspondem a uma pequena percentagem dos diagnósticos na era da imagiologia. Outros achados do exame físico valorizáveis no contexto são adenopatias cervicais, varicoseco irreductível e edemas dos membros inferiores, podendo traduzir envolvimento venoso. Estes achados devem remeter imediatamente para a necessidade de exames de imagem diagnósticos.

O papel da citologia urinária no diagnóstico é escasso e a sua utilidade prende-se maioritariamente com os casos de massas de localização central no rim ou com envolvimento do sistema pielocalicial, em que existam dúvidas quanto à possível origem urotelial.

A tomografia computadorizada é o exame gold standard para o diagnóstico de carcinoma de células renais, mas habitualmente é com a ecografia que começa a marcha diagnóstica pela acessibilidade e inocuidade deste exame. A ecografia com administração de contraste tem permitido aumentar em larga escala a acuidade diagnóstica deste exame.

A TC permite medir a densidade dos tecidos em unidades de Hounsfield (UH) através de uma escala de cinzentos. O protocolo de aquisição de imagens primeiro sem contraste e depois em várias fases da excreção do contraste permite avaliar não só a morfologia renal e características da massa suspeita, como também avaliar eventuais trombos tumorais venosos e invasão do urotélio alto. O grau de captação de contraste é uma das características mais importante no diagnóstico diferencial das massas renais. Assim, o carcinoma de células claras apresenta-se como uma lesão hipercaptante, ao contrário de lesões como angiomiolipomas ou lesões quísticas simples.³

Quando perante lesões quísticas, aplica-se a Classificação de Bosniak, que permite a distinção entre lesões quísticas simples e complexas e assim determinar a probabilidade de corresponderem a neoplasias com comportamento maligno. A Classificação de Bosniak foi também adaptada para uso com ecografia renal e com RMN. Assim quistos classificados como I ou II têm comportamento benigno, quistos IIF têm comportamento indeterminado e devem ser vigiados, e quistos III e IV têm probabilidade superior a 50% de corresponder a neoplasias malignas com componente quístico e, por isso, com indicação cirúrgica.^{3,4}

A ressonância magnética é uma técnica de imagem alternativa à TC, particularmente útil em casos de alergias e contra-indicações ao contraste ionizante. Uma das vantagens da RM é a maior acuidade diagnóstica na invasão vascular e do espaço perirrenal e na avaliação de lesões quísticas Bosniak IIF/III.⁵

De entre os estudos de medicina nuclear, importa citar o cintigrama renal com Tc-DTPA ou com Tc-MAG3, que permitem avaliar a função renal diferencial de cada rim e ajudar por isso no planeamento cirúrgico. A PET-FDG não tem papel no diagnóstico de Carcinoma de Células Renais localizado devido ao facto deste marcador ser eliminado pelo rim e ter afinidade muito variável para este tipo de tumor.⁶ Embora sejam necessários mais estudos, a PET-PSMA parece ter um papel no estadiamento do carcinoma de células renais, principalmente no subtipo histológico de células claras.⁷ Por último, a cintigrafia com Tc-Sestamibi tem demonstrado resultados promissores na distinção entre massas renais malignas e benignas (como oncocitomas), na tentativa de diminuir as comorbilidades associadas ao sobretratamento de massas renais com comportamento indeterminado.⁸

A Biópsia Renal, embora com limitações, tem o seu papel no diagnóstico. A grande limitação é a dificuldade em ser histologicamente representativa do tumor. Por este motivo está sempre indicada a remoção de pelo menos dois fragmentos. As biópsias são particularmente úteis para pequenas massas renais propostas para terapêutica ablativa ou vigilância ativa. Outra das indicações é no planeamento de terapêutica sistémica de doença metastizada. Se existir alta suspeição clínica de carcinoma de células renais localizado e o doente tiver indicação e condições para tratamento cirúrgico, a biópsia não está indicada e a confirmação histológica do diagnóstico é feita após excisão da massa tumoral.⁹

Para estadiamento, a TC toracoabdominoplélvica ocupa um papel fundamental, permitindo para além do referido estadiamento local, caracterizar o envolvimento à distância do tumor, nomeadamente sinais de metastização hepática, pulmonar e óssea. A cintigrafia óssea e a imagem cranioencefálica não estão indicadas como estadiamento inicial para a generalidade dos doentes. Na seguinte tabela encontram-se o estágio patológico (pTNM), segundo os critérios da 8ª edição da AJCC.¹⁰



Tumor primário (pT)	
pTx	O tumor primário não pode ser avaliado
pT0	Não há evidência de tumor primário
pT1	Tumor com maior dimensão ≤7cm, limitado ao rim
	pT1a - Tumor com maior dimensão ≤4cm pT1b - Tumor com maior dimensão >4cm mas ≤7cm
pT2	Tumor com maior dimensão >7cm, limitado ao rim
	pT2a - Tumor com maior dimensão >7cm mas ≤10cm pT2b - Tumor com maior dimensão >10cm, limitado ao rim
pT3	O tumor estende-se às grandes veias ou aos tecidos perinéfricos, mas não à glândula suprarrenal ipsilateral nem para além da fáscia de Gerota
	pT3a - O tumor estende-se à veia renal ou aos seus ramos segmentares, ou invade o sistema pielocalicial, ou invade a gordura perirrenal e/ou a gordura do seio renal, mas não para além da fáscia de Gerota pT3b - O tumor estende-se à veia cava abaixo do diafragma pT3c - O tumor estende-se à veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
pT4	O tumor estende-se para além da fáscia de Gerota
Gânglios linfáticos regionais (pN)	
pNx	Gânglios linfáticos não avaliáveis
pN0	Ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais
pN1	Metástases nos gânglios linfáticos regionais
Metástases à distância (pM)	
pM1	Metástases à distância

Bibliografia

- Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open*. 2020;10(5):e035938. doi:10.1136/bmjopen-2019-035938
- Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al. Paraneoplastic Syndromes in Patients with Urological Malignancies. *Urol Int*. 2009;83(1):1-11. doi:10.1159/000224860
- Israel GM, Bosniak MA. How I Do It: Evaluating Renal Masses. *Radiology*. 2005;236(2):441-450. doi:10.1148/radiol.2362040218
- Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475-488. doi:10.1148/radiol.2019182646
- Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, et al. Preoperative Staging of Renal Cell Carcinoma With Inferior Vena Cava Thrombus Using Multidetector CT and MRI: Prospective Study With Histopathological Correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(1):64-68. doi:10.1097/01.rct.0000146113.56194.6d
- Kang DE, White RL, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical Use of Fluorodeoxyglucose F 18 Positron Emission Tomography for Detection of Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2004;171(5):1806-1809. doi:10.1097/01.ju.0000120241.50061.e4
- Sadaghiani MS, Baskaran S, Gorin MA, et al. Utility of PSMA PET/CT in Staging and Restaging of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med*. 2024;65(7):1007-1012. doi:10.2967/jnumed.124.267417
- Basile G, Fallara G, Verri P, et al. The Role of 99mTc-Sestamibi Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in the Diagnostic Pathway for Renal Masses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2024;85(1):63-71. doi:10.1016/j.eururo.2023.07.013
- Richard PO, Jewett MAS, Bhatt JR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*. 2015;68(6):1007-1013. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.004
- Amim M, Edge S, Greene F. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017.

III. Doença localizada

João Lorigo, João Lima e Edgar Silva
Hospital Universitario de Coimbra

1. Avaliação prognóstica

Múltiplos fatores têm sido implicados como preditores de prognóstico em doentes com carcinoma de células renais (CCR). Estes podem ser subdivididos em fatores clínicos, anatómicos, histológicos e moleculares (tabela 1).

Tabela 1 Fatores de mau prognóstico no Carcinoma de Células Renais

Clínico	Anatómico
Baixo Performance Status Sintomas sistémicos Anemia Hipercalemia Elevada desidrogenase láctica Elevada taxa de sedimentação de eritrócitos Elevada proteína C reativa Trombocitose Elevada fosfatase alcalina	Tumor de maior tamanho Envolvimento venoso Extensão para órgãos contíguos, incluindo a glândula suprarrenal Metástases em gânglios linfáticos Metástases à distância e maior carga metastática
Histológico	Molecular
Elevado grau nuclear Certos subtipos histológicos Características sarcomatoides Presença de necrose tumoral histológica Invasão vascular Invasão de gordura perirrenal ou do seio renal Invasão do sistema coletor Margem cirúrgica positiva	Anidrase Carbónica VEGF/HIF Ki67 MIT HLA KIM-1 BAP-1 PBRM-1

Principais achados clínicos que sugerem mau prognóstico em doentes com CCR incluem apresentação sintomática inicial, perda ponderal de mais de 10% do peso corporal e má performance status (DOI: 10.1016/j.ucl.2008.07.003; DOI: 10.1038/nrdp.2017.9). Embora mais comuns em doentes com CCR metastáticos, achados como anemia, trombocitose, hipercalemia, fosfatase alcalina sérica elevada, proteína C reativa, desidrogenase láctica, taxa de sedimentação de eritrócitos ou outros sinais e sintomas paraneoplásicos, também se correlacionaram com resultados desfavoráveis para pacientes com CCR (DOI: 10.1016/j.ucl.2008.07.003; DOI: 10.1016/j.urology.2007.08.048; DOI: 10.1038/nrdp.2017.9).

Fatores anatómicos, continuam a ser os principais indicadores prognósticos, entre eles, o com maior peso continua a ser o estadió patológico (DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.017; DOI: 10.1016/j.ucl.2008.07.003; DOI: 10.1097/01.ju.0000177487.64651.3a; DOI: 10.1038/nrdp.2017.9). A classificação TNM tem a capacidade de definir grupos de doentes com diferentes desfechos clínicos. Vários estudos mostram que as taxas de sobrevivência a 5 anos para doenças confinadas ao órgão são de 70% a 90%, reduzindo de 10% a 15% com a invasão da gordura perirrenal (DOI: 10.1016/j.ucl.2008.07.003; DOI: 10.1038/nrdp.2017.9). O tamanho tumoral tem também um grande peso prognóstico, com tumores maiores a apresentarem uma maior probabilidade de histologia de células claras e alto grau nuclear (DOI: 10.1097/01.ju.0000095475.12515.5e; DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.124; DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.027). O envolvimento venoso, anteriormente considerado um fator de prognóstico muito negativo em doentes com CCR, tem vindo a ser demonstrado poder ser tratado com sucesso através de uma abordagem cirúrgica agressiva. Estudos indicam taxas de sobrevivência a 5 anos de 45% a 69%, desde que o tumor esteja, excluindo o trombo, confinado ao rim (DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.001). A maior queda no prognóstico ocorre em pacientes cujo tumor se estende além da fásia de Gerota para órgãos contíguos (estádio T4) e em pacientes com metástases nos gânglios linfáticos ou sistémicas (DOI: 10.1002/cncr.22629). O envolvimento dos gânglios linfáticos está associado a taxas de sobrevivência a 5 e 10 anos de 5% a 30% e 0% a 5%, respetivamente (DOI: 10.1016/j.eururo.2010.08.042; DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.027; DOI: 10.1053/j.semdp.2015.02.008).

Outros importantes fatores prognósticos são o subtipo histológico e o grau nuclear do CCR. Vários estudos sugerem que o CCRcc (células claras) pode ter um prognóstico pior em comparação com o CCRp (papilar) ou o CCRch (cromófobo), embora haja claramente tumores pouco diferenciados em cada uma dessas subcategorias que podem ser letais (DOI: 10.1016/j.ucl.2012.02.001; DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.035). Por último, vários subtipos de RCC têm um comportamento geralmente indolente, incluindo o CCRcc cístico multiloculado, o carcinoma mucinoso tubular e de células fusiformes. Por má concordância inter-observador e interposição prognóstica a classificação Fuhrman foi substituída por a classificação ISUP, baseada na morfologia nucleolar. Este sistema de classificação divide os classifica os tumores de 1 a 4, sendo o grau 4 reservado a tumores com diferenciação sarcomatoide ou rabdoide.

Contudo, o sistema de classificação ISUP é apenas aplicável ao CCR de células claras e papilar. Atualmente, não é recomendado classificar o padrão cromóforo. Estudo recente sugeriu um sistema de classificação de dois níveis (baixo vs. alto grau) com base na presença de diferenciação sarcomatoide e/ou necrose tumoral, o que foi estatisticamente significativo em análises multivariadas (DOI: 10.1007/s00428-019-02710-w).

Numerosos marcadores moleculares têm sido investigados. Embora a maioria destes marcadores esteja associada ao prognóstico e muitos melhorem a diferenciação dos modelos prognósticos atuais, não há evidências conclusivas sobre o valor dos marcadores moleculares (DOI: 10.3389/fonc.2020.01644; DOI: 10.21873/anticancer.14127; DOI: 10.1136/jitc-2020-001564). Portanto, o seu uso rotineiro na prática clínica não é recomendado.

Extensa literatura apoia a ideia de que modelos que incorporam múltiplos elementos preditivos, como nomogramas, superam a avaliação de risco baseada em opinião de especialistas ou em modelos mais simples, como sistemas de estadiamento clássicos (DOI: 10.1097/MOU.0b013e32832a0814; DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08073.x; DOI: 10.1016/j.ucl.2016.12.005). Está, atualmente, recomendado o uso de tais modelos prognósticos, como o Modelo de Prognóstico de Leibovich 2003 (para o CCRcc) e o Score de VENUSS (para o CCRp).

Bibliografia

1. Ljungberg, B., et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2024 Update guidelines.
2. Flanigan RC., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071-6.
3. Mejean, A., et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379: 417.
4. Bex, A., et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 164.
5. Dragomir, A., et al. Outcomes of Cytoreductive Nephrectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Real World Data from Canadian Centers. *Eur Urol Focus*, 2022. 8: 1703.
6. Heng, D.Y., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*, 2014. 66: 704.
7. Dason S., et al., State of the Art: Multidisciplinary Management of Oligometastatic Renal Cell Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 43, e390038 (2023).
8. Dabestani, S., et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014. 15: e549.
9. Marconi, Lorenzo et al. "Local Treatment of Recurrent Renal Cell Carcinoma May Have a Significant Survival Effect Across All Risk-of-recurrence Groups." *European urology open science* vol. 47 65-72. 15 Dec. 2022, doi:10.1016/j.euros.2022.11.008
10. Ouzaid I., et al. Surgical Metastectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019;141-149.
11. Zhang Y., et al: Stereotactic ablative radiation therapy (SABR) used to defer systemic therapy in oligometastatic renal cell cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105:367-375, 2019.
12. David, Chang et al. SABR for oligometastatic renal cell carcinoma. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, Volume 45, 100739.

IV. Tratamento da doença localizada

Ana Marta Ferreira
Pedro Nunes
Hospital Universitario de Coimbra

1. Tratamento da Doença Localizada

O tratamento de massas renais localizadas alterou-se substancialmente ao longo das duas últimas décadas. Se inicialmente todas as massas renais suspeitas e previsivelmente malignas eram geridas cirurgicamente, na maioria dos casos com nefrectomia radical⁽¹⁾, hoje em dia e à luz do conhecimento atual reconhece-se uma grande heterogeneidade no prognóstico destes tumores, e múltiplas estratégias de tratamento podem ser adotadas no seu tratamento, tais como tratamento cirúrgico (nefrectomia radical ou parcial), técnicas ablativas ou vigilância ativa das lesões.⁽²⁾

2. Tratamento Cirúrgico – Nefrectomia Radical e Nefrectomia Parcial

A técnica clássica de nefrectomia radical inclui a remoção do rim com disseção externa à fáscia de Gerota, laqueação precoce da artéria e veias renais, exérese da glândula suprarrenal ipsilateral e realização de linfadenectomia desde os pilares do diafragma até aos vasos ilíacos.⁽³⁾ Atualmente a remoção da glândula suprarrenal ipsilateral é apenas recomendada quando exista suspeita imagiológica ou alterações detetadas intraoperatoriamente suspeitas de atingimento tumoral. A realização de linfadenectomia extensa é também controversa, dada a falta de evidência do seu benefício terapêutico.⁽⁴⁾ Atualmente, e segundo as diretrizes Europeias, este procedimento não está recomendado e não deve ser realizado aquando da nefrectomia, radical ou parcial, em doentes com doença localizada ao rim.⁽⁴⁾

Esta técnica cirúrgica pode ser realizada por vias minimamente invasivas (laparoscópica pura ou sob assistência robótica), ou por via aberta, sendo a via de abordagem definida por diversos fatores, incluindo o tamanho do tumor, biótipo do doente e cirurgias abdominais a que tenha sido submetido previamente. A cirurgia minimamente invasiva deve ser preferida à via aberta sempre que exequível, pela menor morbilidade associada.⁽³⁾

A Nefrectomia parcial, que implica a ressecção completa do tumor, com preservação da maior quantidade possível de parênquima renal saudável, deve ser adotada sempre que exequível.⁽⁵⁾ Esta cirurgia é considerada padrão para doentes com doença localizada por preservar a função renal, e a longo prazo diminuir a incidência de distúrbios cardiovasculares, insuficiência renal e necessidade de terapêutica de substituição renal, quando comparada com a nefrectomia radical.⁽²⁾

A nefrectomia parcial constitui o tratamento de eleição para doentes com tumores T1, e deve ser considerada em doentes com tumores T2, sempre que tecnicamente exequível.⁽⁵⁾

Nestes doentes, e se tecnicamente possível, deve ser considerada, principalmente se o doente tiver um rim único, tumores renais bilaterais, ou doença renal crónica já instalada e parênquima renal saudável suficiente para preservar a função renal restante. ⁽⁶⁾

Esta cirurgia deve ser preferida à nefrectomia radical sempre que clínica e tecnicamente aceitável, qualquer que seja a abordagem adotada, mas não deve ser realizada se comprometer os resultados oncológicos, perioperatórios ou funcionais do doente. ⁽⁵⁾

2. Tratamentos alternativos à cirurgia

1. Vigilância Ativa

A vigilância ativa é definida como a monitorização de lesões renais através de métodos de imagem como a ecografia ou TC, com a intervenção reservada aos doentes cujas lesões apresentem progressão clínica ou imagiológica durante o seguimento. ⁽⁷⁾ Esta difere do conceito de Watchfull Waiting, onde são incluídos doentes cujas comorbilidades contraindicam tratamento ativo, e em que, por esse motivo, só são submetidos a controlo imagiológico das lesões se clinicamente justificável.

Os estudos atuais recomendam que esta estratégia seja adotada em doentes com idade avançada e/ou múltiplas comorbilidades, com massas renais pequenas (<4cm), e em que, se houver progressão da doença, tenham condições para tratamento ativo. ⁽⁸⁾

2. Técnicas Ablativas

As técnicas ablativas que existem atualmente incluem a crioablação, ablação por radiofrequência ou por microondas. Estas técnicas devem ser consideradas, à semelhança da vigilância ativa, em doentes com idade avançada e/ou múltiplas comorbilidades e com massas renais pequenas (<4cm). ⁽⁹⁾

Previamente, e não em simultâneo, à sua realização deve ser realizada uma biópsia da massa renal, de maneira a diminuir a percentagem de tumores benignos submetidos a tratamento desnecessário, mas também porque existe evidência de que os resultados oncológicos após técnicas ablativas diferem entre os diferentes subtipos de carcinomas de células renais, podendo o resultado da biópsia alterar o tipo de tratamento a adotar para cada doente. ⁽¹⁰⁾

A crioablação pode ser realizada por via percutânea ou assistida por laparoscopia, com taxas de sucesso reportadas acima dos 95%. ⁽¹¹⁾ Atualmente esta técnica é apenas recomendada para tumores de tamanho inferior a 4cm, pelo maior risco de recorrência para tumores de tamanho superior. ⁽¹¹⁾

A ablação por radiofrequência ou microondas pode ser realizada pelas mesmas vias de abordagem da crioablação, não sendo atualmente recomendada para tumores com mais de 3 cm, pela mesma razão.

À luz do conhecimento atual, a crioablação, ablação por radiofrequência ou microondas apresenta resultados semelhantes a curto prazo no que toca a complicações e resultados oncológicos e funcionais, para tumores renais cT1a. ⁽¹²⁾

Quando comparadas com a cirurgia, os estudos atuais associam às técnicas ablativas maior taxa de recidiva local, mas o grau de evidência das publicações existentes neste tópico não permitem tirar conclusões definitivas. ⁽¹³⁾

Bibliografia

- 1 – Chowdhury N, Drake CG. Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches. *Urol Clin North Am.* 2020 Nov;47(4):419-431. doi: 10.1016/j.ucl.2020.07.009. PMID: 33008493.
- 2 – Dhar A, Mendez LC. Selecting the Right Tool for the Job: Contemporary Treatment of Localized Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 Dec 1;117(5):1045-1046. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.2295. PMID: 37980132.
- 3- Allan JD, Tolley DA, Kaouk JH, Novick AC, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy. *Eur Urol.* 2001 Jul;40(1):17-23. doi: 10.1159/000049744. PMID: 11528172.
- 4 - Marchioni M, Amparore D, Magli IA, Bertolo R, Carbonara U, Erdem S, Ingels A, Muselaers CHJ, Kara O, Mascitti M, Klatt T, Kriegmair M, Pavan N, Roussel E, Pecoraro A, Marandino L, Campi R, Schips L; European Association of Urology (EAU) Young Academic Urologists (YAU) Renal Cancer group. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephrectomy for kidney cancer: A review and critical analysis of current literature. *Asian J Urol.* 2022 Jul;9(3):215-226. doi: 10.1016/j.ajur.2022.03.007. Epub 2022 May 27. PMID: 36035351; PMCID: PMC9399553.
- 5 – Breau RH, Kapoor A, Nash DM, Rowe N, Cristea O, Chan G, Dixon SN, McArthur E, Tajzler C, Kumar R, Vinden C, Izawa J, Garg AX, Luke PP. Partial vs. radical nephrectomy and the risk of all-cause mortality, cardiovascular, and nephrological outcomes. *Can Urol Assoc J.* 2020 Oct;14(10):337-345. doi: 10.5489/cuaj.6436. PMID: 32432530; PMCID: PMC7716822.
- 6 - Klett DE, Tsivian M, Packiam VT, Lohse CM, Ahmed ME, Potretzke TA, Gopalakrishna A, Boorjian SA, Thompson RH, Leibovich BC, Potretzke AM. Partial versus radical nephrectomy in clinical T2 renal masses. *Int J Urol.* 2021 Nov;28(11):1149-1154. doi: 10.1111/iju.14664. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34382267.
- 7 – Herrera-Caceres JO, Jewett MAS. Roles for active surveillance in renal cancer. *Curr Opin Urol.* 2018 Jul;28(4):375-382. doi: 10.1097/MOU.0000000000000506. PMID: 29697471.
- 8 - Patel SH, Singla N, Pierorazio PM. Decision-making in active surveillance in kidney cancer: current trends and future urine and tissue markers. *World J Urol.* 2021 Aug;39(8):2869-2874. doi: 10.1007/s00345-021-03786-3. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34370079.
- 9- Zondervan PJ, Buijs M, De Bruin DM, van Delden OM, Van Lienden KP. Available ablation energies to treat cT1 renal cell cancer: emerging technologies. *World J Urol.* 2019 Mar;37(3):445-455. doi: 10.1007/s00345-018-2546-6. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30448873; PMCID: PMC6424924.
- 10- Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, Bass EB, Allaf ME. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2016 Oct;196(4):989-99. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.081. Epub 2016 May 6. PMID: 27157369; PMCID: PMC5593254.
- 11 - Marchioni M, Amparore D, Ingels A, Carbonara U, Pecoraro A, Roussel E, Campi R; European Association of Urology (EAU) Young Academic Urologists (YAU) Renal Cancer Working Group. Renal tumors ablation. *Minerva Urol Nephrol.* 2021 Aug;73(4):549-551. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04605-X. PMID: 34494416.
- 12 - Sorce G, Hoeh B, Hohenhorst L, Panunzio A, Tappero S, Tian Z, Kokorovic A, Larcher A, Capitanio U, Tilki D, Terrone C, Chun FKH, Antonelli A, Saad F, Shariat SF, Montorsi F, Briganti A, Karakiewicz PI. Cancer-specific Mortality After Cryoablation vs Heat-based Thermal Ablation in T1a Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2023 Jan;209(1):81-88. doi: 10.1097/JU.0000000000002984. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36440817.
- 13 - Rusinek M, Salagierski M, Różański W, Jakóbczyk B, Markowski M, Lipiński M, Wilkosz J. Comparison of the Results of Therapy for cT1 Renal Carcinoma with Nephron-Sparing Surgery (NSS) vs. Percutaneous Thermal Ablation (TA). *J Pers Med.* 2022 Mar 18;12(3):495. doi: 10.3390/jpm12030495. PMID: 35330494; PMCID: PMC8956074.



V. Tratamento da doença localmente avançada

Ana João Guerra, Rui Pedrosa e Belmiro Parada
 Coordenador: Arnaldo Figueiro
 Hospital Universitario de Coimbra

1. Introdução

A neoplasia de células renais localmente avançada abrange os doentes cuja neoplasia invade órgãos adjacentes (igual ou superior a T3, de acordo com a classificação TNM) ou apresente doença ganglionar retroperitoneal. É, portanto, expectável que estas neoplasias apresentem um comportamento mais agressivo do que o tumor localizado, sendo necessário diferentes abordagens terapêuticas. Quando comparado com uma neoplasia em estadios T4 ou na presença de adenopatias regionais, no caso dos estadios N1, um tumor estadio T1 pode apresentar cerca de 16x maior probabilidade de sobrevivência¹.

A abordagem terapêutica vai depender de vários fatores não só relacionados com a neoplasia, como a extensão e possibilidade de ressecção cirúrgica completa, mas também com a performance status do doente. A abordagem por ser apenas cirúrgica, sistémica, ou uma sequenciação destes dois tratamentos, nomeadamente em contexto de adjuvância ou de neoadjuvância.

2. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico está recomendado nos casos de doença localmente avançada ressecável e inclui a excisão da massa tumoral e das estruturas adjacentes envolvidas bem como de trombo da veia cava inferior, se presente.

Todos os casos em que o tumor não seja ressecável ou o doente não apresente condições para intervenção cirúrgica, o tratamento baseia-se na terapêutica sistémica, que será abordada no decorrer do capítulo.

Linfadenectomia

Nos casos em que exista indicação cirúrgica para tratamento radical, o papel da linfadenectomia mantém-se controverso dado não existir evidência científica robusta sobre o seu impacto na sobrevivência destes doentes, uma vez que os maiores estudos se focam nos pacientes com doença confinada³. Uma meta-análise recente que comparou os outcomes nos doentes submetidos e não submetidos a linfadenectomia, mostrou uma taxa de sobrevivência superior nos doentes do subgrupo de doentes com doença localmente avançada (cT3-T4NxM0) que a fizeram⁴.

Gestão dos doentes sem doença ganglionar clínica (cN-)

Neste grupo de doentes, a probabilidade de identificar doença ganglionar varia entre 0-25%⁵, dependendo também da presença de fatores de risco, e um estudo demonstrou a presença de

progressão da doença ganglionar em cerca de 4.1% dos doentes durante o follow-up⁵. Portanto, de acordo com a evidência disponível atualmente e com as guidelines atuais, a linfadenectomia apenas se justifica nestes casos se os gânglios forem visíveis ou palpáveis intra-operatoriamente⁶.

Gestão dos doentes com doença ganglionar clínica (cN+)

Neste grupo de doentes, a probabilidade de identificar doença ganglionar pode alcançar os 54.5%. Neste subgrupo, a linfadenectomia dos gânglios visíveis ou palpáveis está indicada, não para controlo da doença^{3,7}, mas para estadiamento e valor prognóstico⁶.

Trombo da veia cava

A presença de trombo na veia cava inferior tem um valor prognóstico negativo. Na sua presença, a ressecção cirúrgica, caso possível, é inevitavelmente mais alargada e agressiva⁸, o que explica uma maior taxa de cirurgia aberta, plastia vascular, tempo cirúrgico, complicações pós-operatórias⁹, entre outras. Estão em desenvolvimento vários scores e ferramentas para permitir prever o risco cirúrgico e de complicações, apesar de ainda nenhum ter validação externa.

Dependendo de vários fatores, como a ressecção completa, a extensão do trombo e o grau de oclusão da veia cava inferior, a taxa de sobrevivência aos 5 anos varia entre os 17% e os 69%^{6,8,9,10}. Dois dos maiores estudos demonstraram que a taxa de sobrevivência não é influenciada pelas características do trombo nem do tumor, pelo que a intervenção cirúrgica tem indicação em todos os doentes deste subgrupo, exceto se não apresentarem condições clínicas para cirurgia^{11,12}. A abordagem cirúrgica vai depender, essencialmente, das características do doente e da experiência do cirurgião.

O papel da terapêutica sistémica neoadjuvante ainda se encontra em investigação, apresentando, por agora, resultados limitados^{13,14}.

3. Tratamento sistémico

Nos casos de carcinoma de células renais localmente avançados irrissecáveis, o tratamento baseia-se em terapêutica sistémica. A embolização da massa tumoral pode ser útil no controlo sintomático como a dor e a hematúria¹⁵.

Tratamento neoadjuvante

A terapêutica neoadjuvante encontra-se atualmente sob investigação clínica nomeadamente através do uso de imunoterapia com os inibidores da tirosina quinase (TKI) apresentando respostas variáveis entre os 7% e 59%². De momento não existe evidência que suporte a sua utilização.

Tratamento adjuvante

Existem vários ensaios clínicos a decorrer para explorar a aplicabilidade de diferentes fármacos nesta área.

O primeiro ensaio clínico a mostrar resultados favoráveis foi o Keynote-564¹⁶, que compara a utilização do Pembrolizumab como terapêutica adjuvante vs. placebo no subgrupo de doentes classificados como risco intermédio (pT2, grau 4 ou sarcomatóide, N0, M0; ou pT3, qualquer

grau, N0, M0), ou risco alto (pT4, qualquer grau, N0, M0; ou pT qualquer estágio e grau, ou N+, M0), ou M1 (sem evidência de doença após ressecção completa do tumor primário e das metástases dos tecidos moles em menos de um ano após a nefrectomia (NED)).

Ao fim de 2 anos, a taxa livre de doença estimada foi de 77% no grupo que recebeu Pembrolizumab vs. 68% para o placebo. A sobrevivência global mostrou uma tendência não estatisticamente significativa para um benefício no braço que recebeu pembrolizumab.

Outros ensaios clínicos, como o **IMmotion010** (atezolizumab vs. placebo) e o **CheckMate 914** (Nivolumab com Ipilimumab vs. placebo) têm mostrado também resultados positivos.

Perante estes resultados, as guidelines europeias recomendam que se deve oferecer terapêutica adjuvante com pembrolizumab aos doentes com carcinoma renal de células claras que tenham sido submetidos a nefrectomia radical e que apresentem critérios de risco intermédio, alto ou M1 NED.

Tratamento neoadjuvante e adjuvante

Está a decorrer o ensaio clínico intitulado **PROSPER12**, que compara **nivolumab** neoadjuvante (um ciclo) seguido de nefrectomia radical ou parcial e nivolumab adjuvante, em comparação com cirurgia seguida de vigilância. Os doentes com estadió clínico superior a T2 ou N+ (qualquer estadió T) ou os doentes com doença oligometastática selecionada foram incluídos se não apresentassem evidência de doença nas 12 semanas após a cirurgia. A taxa de sobrevivência não foi estatisticamente diferente, embora ainda numa fase muito precoce.

Bibliografia

1. Otaibi MA, Tanguay S. Locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J.* 2007 Jun;1(2 Suppl):S55-61. doi: 10.5489/cuaj.68. PMID: 18542785; PMCID: PMC2422948.
2. Stewart, G.D., et al. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA). *Br J Cancer.* 2022. 127: 1051.
3. Zhang, K.J., et al. Diagnostic role of kidney injury molecule-1 in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol.* 2019. 51: 1893.
4. Luo, X., et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for nonmetastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019. 23: 6079.
5. Capitano, U., et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int.* 2013. 112: E59.
6. Tsui, K.H., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000. 163: 1090.
7. Bhindi, B., et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018. 121: 684.
8. Neves, R.J., et al. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol.* 1987. 59:390.
9. Liu, Z., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus growing against the direction of venous return: an indicator of complicated surgery and poor prognosis. *BMC Surg.* 2021. 21: 443.
10. Hatcher, P.A., et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol.* 1991. 145: 20.
11. Wagner, B., et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009. 55: 452.

12. Klatter, T., et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol.* 2007. 178: 1189.
13. Tabbara, M.M., et al. Current Approaches in Surgical and Immunotherapy-Based Management of Renal Cell Carcinoma with Tumor Thrombus. *Biomedicines.* 2023. 11.
14. Klatter, T., et al. Tyrosine kinase inhibitor treatment for renal cell carcinoma with inferior vena cava tumour thrombus: a quantitative summary. *BJU Int.* 2023. 131: 566.
15. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007. 80: 96.
16. Powles, T., 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: 1133.
17. Allaf, M., et al. Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Annals of Oncology.* 2022. 33 Suppl 7:S808.

VI. Tratamento Local da Doença Metastática

Manuel Lopes, Vasco Quaresma, Lorenzo Marconi
Coordenador: Arnaldo Figueiro
Hospital Universitario de Coimbra

1. Nefrectomia citorredutora

A nefrectomia citorredutora (NC) consiste na excisão do tumor primário num contexto de doença metastática. A indicação para NC evoluiu nas últimas duas décadas, tendo inicialmente um papel central no tratamento da doença metastática, tendo perdendo espaço com o surgimento das terapêuticas dirigidas com inibidores da tirosina cinase (TKI) e dos inibidores do checkpoint imunitário (ICI).

No início dos anos 2000, dois ensaios clínicos randomizados (RCT) estabeleceram a NC + interferão-alfa (IFN- α) como tratamento standard do CCRm, ao mostrarem uma melhoria de sobrevivência global de 5,8 meses vs. IFN- α apenas ⁽²⁾. Com a introdução dos TKI a terapêutica com IFN- α não mais tem lugar no tratamento do CCRm, algo que mudou este paradigma. Dois RCTs demonstraram a decrescente necessidade de NC imediata no tratamento da doença metastizada.

O ensaio CARMENA, um estudo de não inferioridade, comparou a NC imediata + sunitinib vs. sunitinib apenas, em doentes de prognóstico mau ou intermédio, tendo o tratamento com sunitinib apenas mostrado ser não inferior em termos de sobrevivência global (13.9 vs. 18.4 meses), o que se verificou também na análise individual de cada grupo de prognóstico, mau e intermédio ⁽³⁾. O estudo SURTIME comparou a realização de NC imediata + sunitinib vs. sunitinib + NC deferida e mostrou haver diferença na sobrevivência global, com claro benefício para o braço da NC deferida vs. imediata (32.4 vs. 15.0 meses) ⁽⁴⁾. Estes dois ensaios em conjunto fizeram com que a NC imediata tenha sido praticamente abandonada. Em doentes com indicação para tratamento sistémico este deve ser iniciado primariamente, com posterior NC caso tenha havido resposta.

Atualmente, a primeira linha no tratamento sistémico do CCRm assenta na combinação ICI-ICI ou ICI-TKI e não existem ainda resultados dos estudos quanto ao papel da NC, nos doentes sob imunoterapia, nem ao momento em que esta deve ser feita. Contudo, a análise exploratória dos RCT que aprovaram a imunoterapia no tratamento sistémico do CCRm mostra um maior efeito da imunoterapia sobre o tumor primário (quando presente) e sobre as metástases comparativamente aos TKI. A extrapolação dos dados dos ensaios CARMENA e SURTIME para os doentes sob imunoterapia leva à recomendação de iniciar tratamento sistémico (no risco intermédio e alto) e considerar a NC deferida ⁽¹⁾. Dados de séries de vida real mostraram uma resposta duradoura e segura em iniciar tratamento sistémico e realizar NC deferida ⁽⁵⁾.

Desta forma, em doentes com baixo performance status, do grupo de mau prognóstico, pequenos tumores primários, alta carga metastática e/ou diferenciação sarcomatóide, a nefrectomia citorredutora não está recomendada. Em doentes com boa performance status, baixa carga tumoral, sintomáticos e com boa resposta a terapêutica sistémica a NC pode estar indicada ⁽⁶⁾. Se houver indicação para tratamento sistémico no CCRm a prioridade é iniciar o tratamento sistémico e se indicado realizar NC deferida. A NC imediata pode ter lugar juntamente com terapêutica local de metástases em doentes com CCR de bom prognóstico e/ou oligometastáticos (≤ 5 metástases) ⁽⁷⁾.

2. Tratamento local de metástases

As principais opções de terapêutica local de metástases (TLM) são a excisão cirúrgica e a radioterapia estereotáxica. A crioblacção e a embolização são outras opções terapêuticas menos amplamente utilizadas. Os objetivos da TLM são melhorar a sobrevivência, preservando a qualidade de vida pelo atraso no início do tratamento sistémico e das sequelas da doença metastática. ⁽⁷⁾

Não existem até ao momento estudos prospetivos para avaliar o papel da metastasectomia no CCRm. Estudos retrospectivos mostram benefício da metastasectomia cirúrgica em termos de sobrevivência global, sobrevivência específica de cancro e no tempo até início de terapêutica sistémica ⁽⁸⁾.

Um estudo multicêntrico recente com a base de dados RECUR avaliou os padrões de recorrência em 3039 doentes com CCR localizado. Definiu o conceito de doença ressecável na recorrência em três cenários: metástase única, oligometástases e recorrência na fossa renal ou rim após nefrectomia total ou parcial. De entre as recorrências, 176 doentes apresentaram doença ressecável e foram posteriormente agrupados para terapêutica dirigida às metástases e vigilância. O grupo de TLM apresentou benefício na sobrevivência global (70.3 vs 27.4 meses), em todos os grupos de risco de recorrência. ⁽⁹⁾

São características favoráveis para metastasectomia cirúrgica: performance status ECOG ≤ 1 ; CCR células claras, ISUP 1-2, intervalo livre de doença >12 meses, metástases únicas e de localização pulmonar, supra-renal, pancreática ou tireoideia. São características desfavoráveis para metastasectomia cirúrgica: performance status ECOG ≥ 2 ; CCR células claras, ISUP 3-4, intervalo livre de doença <12 meses, metástases múltiplas e de localização cerebral, hepática, óssea ou ganglionar. A metastasectomia completa, está associada a melhor sobrevivência global e específica de doença quando comparada com a ressecção incompleta / não ressecção. Doentes com CCRm de bom prognóstico oligometastático podem ser abordados com NC imediata + metastasectomia, se cirurgicamente exequível, como forma de evitar toxicidade do tratamento sistémico e prolongar tempo até ao seu início ⁽¹⁰⁾.

A radioterapia estereotáxica tem demonstrado boas taxas de controlo do CCR primário assim como das metástases. Análises retrospectivas mostram taxas de controlo local com radioterapia estereotáxica entre os 82-98% com grau de toxicidade aguda ou tardia mínimo ⁽¹¹⁾. Estudos de análise retrospectiva e também prospetiva mostraram que a realização de radioterapia estereotáxica sequencial no CCR oligometastático não submetido a tratamento sistémico conferiu mais um ano até ao início do tratamento sistémico em >90% dos doentes, com preservação da qualidade de vida.

Assim, esta poderá ser uma estratégia promissora na doença metácrona com progressão >12 meses após tratamento primário, nos doentes do grupo de prognóstico bom ou intermédio e em doentes histologia mais indolente⁽¹²⁾. Continuam a faltar RCT para indicar a radioterapia estereotáxica como tratamento inicial nestes grupos de doentes. As metástases de ósseas e cerebrais, associadas a um pior prognóstico, são normalmente abordadas com radioterapia local para controlo sintomático.⁽¹⁾

Bibliografia

- Otaibi MA, Tanguay S. Locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J.* 2007 Jun;1(2 Suppl):S55-61. doi: 10.5489/auaj.68. PMID: 18542785; PMCID: PMC2422948.
- Stewart, G.D., et al. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA). *Br J Cancer.* 2022. 127: 1051.
- Zhang, K.J., et al. Diagnostic role of kidney injury molecule-1 in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol.* 2019. 51: 1893.
- Luo, X., et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for nonmetastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019. 23: 6079.
- Capitanio, U., et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int.* 2013. 112: E59.
- Tsui, K.H., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000. 163: 1090.
- Bhindi, B., et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018. 121: 684.
- Neves, R.J., et al. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol.* 1987. 59:390.
- Liu, Z., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus growing against the direction of venous return: an indicator of complicated surgery and poor prognosis. *BMC Surg.* 2021. 21: 443.
- Hatcher, P.A., et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol.* 1991. 145: 20.
- Wagner, B., et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009. 55: 452.
- Klatte, T., et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol.* 2007. 178: 1189.
- Tabbara, M.M., et al. Current Approaches in Surgical and Immunotherapy-Based Management of Renal Cell Carcinoma with Tumor Thrombus. *Biomedicines.* 2023. 11.
- Klatte, T., et al. Tyrosine kinase inhibitor treatment for renal cell carcinoma with inferior vena cava tumour thrombus: a quantitative summary. *BJU Int.* 2023. 131: 566. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007. 80: 96.
- Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007. 80: 96.
- Powles, T., 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: 1133.
- Allaf, M., et al. Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Annals of Oncology.* 2022. 33 Suppl 7:S808.

VII. Tratamento Sistémico

1. Tratamento Sistémico Adjuvante e 1ª Linha Paliativa do Carcinoma de Células Renais

João Queirós Coelho, Laura Pratas Guerra, Joana Simões, Sílvia Lopes
Hospital Santo António

Fundamentação Teórica

As recomendações elencadas neste capítulo baseiam-se maioritariamente nas normas de orientação clínica da European Society for Medical Oncology (ESMO), da European Association of Urology (EAU) e da National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Tratamento Sistémico Adjuvante no Carcinoma de Células Renais

Não existe evidência que demonstre benefício com a utilização de inibidores do VEGFR ou mTOR em adjuvância, no que diz respeito à sobrevivência global. O S-TRACT, ensaio fase III com o Sunitinib, foi o único ensaio positivo com um inibidor tirosina cinase (TKI) em adjuvância, tendo demonstrado uma melhoria na sobrevivência livre de doença de 14.4 meses com o Sunitinib em comparação com o placebo, porém com toxicidades consideráveis e sem impacto na sobrevivência global, pelo que não se encontra atualmente recomendado. Mais recentemente, o ensaio de fase III KEYNOTE-564 demonstrou benefício na utilização de Pembrolizumab adjuvante, um inibidor do checkpoint imunitário (ICI) anti PD-1, em doentes com carcinoma de células renais claras de risco intermédio (pT2, grau 4 ou sarcomatóide, N0, M0; ou pT3, qualquer grau, N0, M0) ou alto risco (pT4, qualquer grau, N0, M0; ou pTx N+ M0), ou ainda doentes M1 (exceto doença óssea ou do sistema nervoso central) sem evidência de doença após nefrectomia e metastasectomia que tivesse lugar < 1 ano após cirurgia do tumor primário. Este ensaio demonstrou benefício na sobrevivência livre de doença, que foi de 77% aos 24 meses com a utilização de Pembrolizumab (vs. 68% com placebo). Verificaram-se efeitos adversos grau 3-4 em 32% dos doentes no grupo do ICI, sem deterioração da qualidade de vida, em comparação com 18% no grupo do placebo. Existem ainda ensaios com outros ICI em contexto adjuvante, nomeadamente o IMmotion010 com o Atezolizumab e o CheckMate 914 com a combinação Ipilimumab-Nivolumab, ambos negativos.

Tratamento Sistémico Paliativo de 1ª Linha do Carcinoma de Células Renais

Objetivos do Tratamento

Definem-se como objetivos do tratamento sistémico paliativo no carcinoma de células renais o aumento da sobrevivência global, aumento da sobrevivência livre de progressão, controlo de sintomas e melhoria da qualidade de vida.

Fatores Determinantes na Seleção Terapêutica

A complexidade inerente à definição terapêutica nesta patologia implica que as principais decisões sejam realizadas em Consulta de Grupo Multidisciplinar. Nas situações que assim o justifiquem, deverão ser incluídas escalas validadas de oncogeriatría (nomeadamente G8 screening tool e CRASH score). Adicionalmente, poderá ser necessária a realização de exames funcionais e avaliação em consultas de especialidade (nomeadamente Nefrologia e Cuidados Paliativos). Sempre que disponível, deverá ser ponderada a inclusão em ensaio clínico, de acordo com a vontade do doente. Entre os aspetos mais preponderantes na definição da terapêutica sistémica paliativa de 1ª linha no carcinoma de células renais assinalam-se os seguintes:

- Classificação histológica:
 - Carcinoma de células renais claras (com ou sem diferenciação sarcomatóide);
 - Carcinoma de células renais não claras
 - Carcinoma papilar;
 - Carcinoma cromóforo;
 - Carcinoma medular / ducto coletor.
- Estratificação de risco – Calculadora de risco prognóstico do International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC): definida em função do tempo desde o diagnóstico até ao início de tratamento sistémico (< 1 ano / > 1 ano), Karnofsky performance status score (< 80% / > 80%), valor de cálcio sérico (> 10.6 mg/dL / < 10.6 mg/dL), valor de hemoglobina (< 12 g/dL / > 12 g/dL no sexo feminino, < 13.5 g/dL / > 13.5 g/dL no sexo masculino), contagem de neutrófilos (> 7.000/mm³ / < 7.000/mm³) e contagem de plaquetas (> 400.000/mm³ / < 400.000/mm³).
 - Risco favorável: 0 pontos;
 - Risco intermédio: 1-2 pontos;
 - Risco desfavorável: > 3 pontos.
- Fatores relacionados com o doente: estado funcional, comorbilidades (nomeadamente patologia cardiovascular, renal ou imunológica), preferências do doente e a sua capacidade em cumprir os cuidados relacionados com o tratamento.
- Outros aspetos: estágio TNM (AJCC 8ª edição), realização de tratamento adjuvante (e tempo até à progressão de doença), elegibilidade para nefrectomia citorrredutora e/ou tratamento radical de oligometástases e burden da doença.

Avaliação de Resposta

A avaliação de resposta deverá ser realizada pelo menos a cada 12 semanas e deverá considerar elementos clínicos (anamnese e exame objetivo), analíticos (nomeadamente evolução das contagens celulares do hemograma, valor de cálcio sérico e outros parâmetros bioquímicos relacionados com a disseminação da doença) e imagiológicos. Esta janela temporal poderá ser encurtada se existir suspeita de progressão de doença durante o tratamento.

A avaliação de resposta imagiológica contempla, habitualmente, tomografia computadorizada toracoabdominopélvica, podendo ser complementada com a inclusão de outros segmentos corporais (nomeadamente cervical e membros) ou outros métodos de imagem (nomeadamente ressonância magnética cerebral / neuroeixo e PET-TC com 18FDG), de acordo com a situação clínica particular.

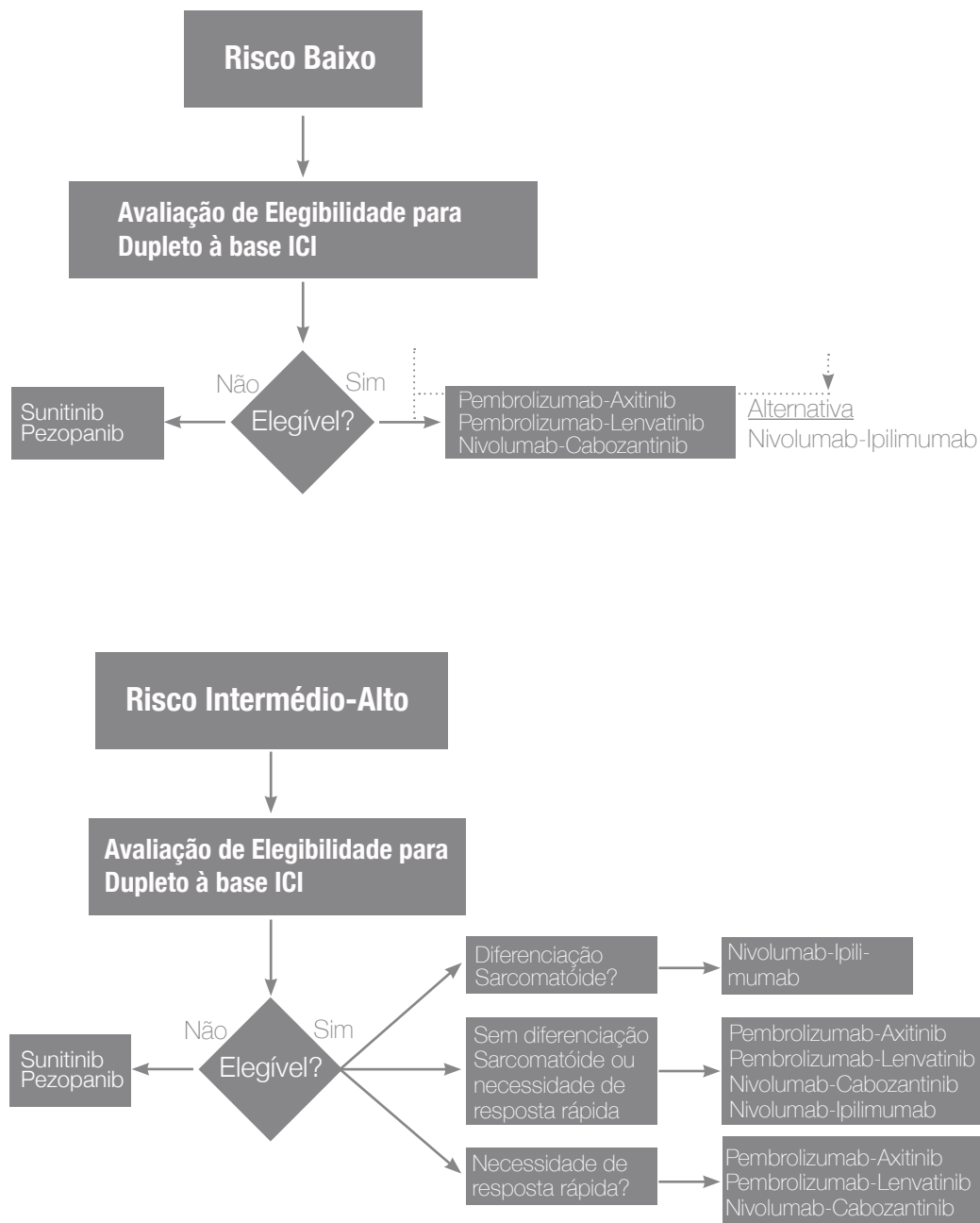
Deverão ser aplicados os critérios da Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v1.1). Em doentes sob tratamento com inibidores de checkpoint imunitário (ICI) deverá ser ponderada a utilização dos critérios RECIST para doentes sob imunoterapia (iRECIST).

Tratamento do Carcinoma de Célula Renais Claras

A combinação ICI-TKI ou ICI-ICI constitui o standard of care em doentes com grupo prognóstico IMDC de risco intermédio ou desfavorável. Existem 3 combinações ICI-TKI com resultados robustos a documentar benefício na taxa de resposta objetiva, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global (vs. TKI): Pembrolizumab-Axitinib, Nivolumab-Cabozantinib e Pembrolizumab-Lenvatinib. Apenas uma associação ICI-ICI se encontra aprovada: Nivolumab-Ipilimumab. Não existe uma combinação preferencial e não são recomendadas comparações indiretas entre ensaios. Em doentes com grupo prognóstico IMDC de risco favorável encontram-se aprovadas exclusivamente as combinações ICI-TKI, com os quais documentou apenas benefício nas taxas de resposta (a combinação Pembrolizumab-Lenvatinib também se associou a benefício de sobrevivência livre de progressão). Uma análise recente também sugeriu o benefício da combinação Nivolumab-Ipilimumab neste subgrupo de doentes, com benefício de sobrevivência global, maior percentagem de respostas completas e de respostas duradouras, mas piores resultados de sobrevivência livre de progressão e menor taxa de resposta objetiva (vs. TKI), constituindo para já uma estratégia alternativa, enquanto se aguardam resultados mais robustos.

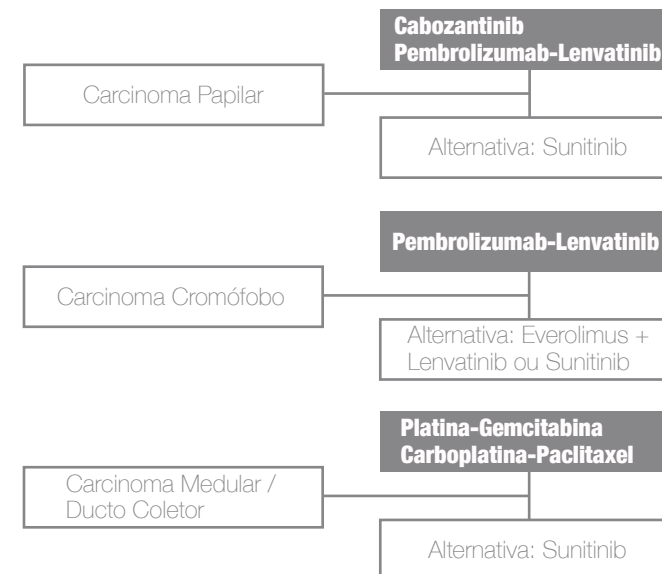
Globalmente, a combinação ICI-TKI parece obter respostas mais rápidas relativamente à combinação ICI-ICI. Assim, em doentes que se apresentem sintomáticos, com crise visceral ou necessidade de resposta rápida por outro motivo, e em que ambas as combinações possam ser selecionadas (doentes com grupo prognóstico IMDC de risco intermédio ou desfavorável) a combinação ICI-TKI poderá ser considerada como opção preferencial. A diferenciação sarcomatóide associou-se a melhores resultados tanto com a combinação ICI-TKI como com a combinação ICI-ICI. A biologia do tumor parece associar-se a um perfil imunossensível, pelo que em situações em que ambas as combinações possam ser selecionadas (doentes com grupo prognóstico IMDC de intermédio ou desfavorável) a combinação ICI-ICI poderá ser considerada como opção preferencial. Apesar de não existir um cutoff sistematizado, globalmente considera-se um valor de diferenciação sarcomatóide clinicamente relevante se > 20%. Entre os doentes mais frequentemente inelegíveis para tratamento com ICI destacam-se aqueles com doença autoimune não controlada ou doentes transplantados. Nestas situações a abordagem deverá passar pela utilização de TKI em monoterapia, independentemente do grupo de prognóstico IMDC. Sunitinib e Pazopanib apresentam os resultados mais robustos em 1ª linha paliativa.

Nos casos de oligoprogressão deverá ser sempre equacionado o papel de estratégias de controlo local (nomeadamente cirurgia ou radioterapia). A cirurgia e radioterapia paliativas também podem ser equacionadas em situações selecionadas, tendo em vista a otimização do controlo sintomático e a melhoria da qualidade de vida. Apresenta-se, de seguida, o algoritmo terapêutico no carcinoma de células renais claras, de acordo com o grupo prognóstico e elegibilidade para tratamento com ICI.



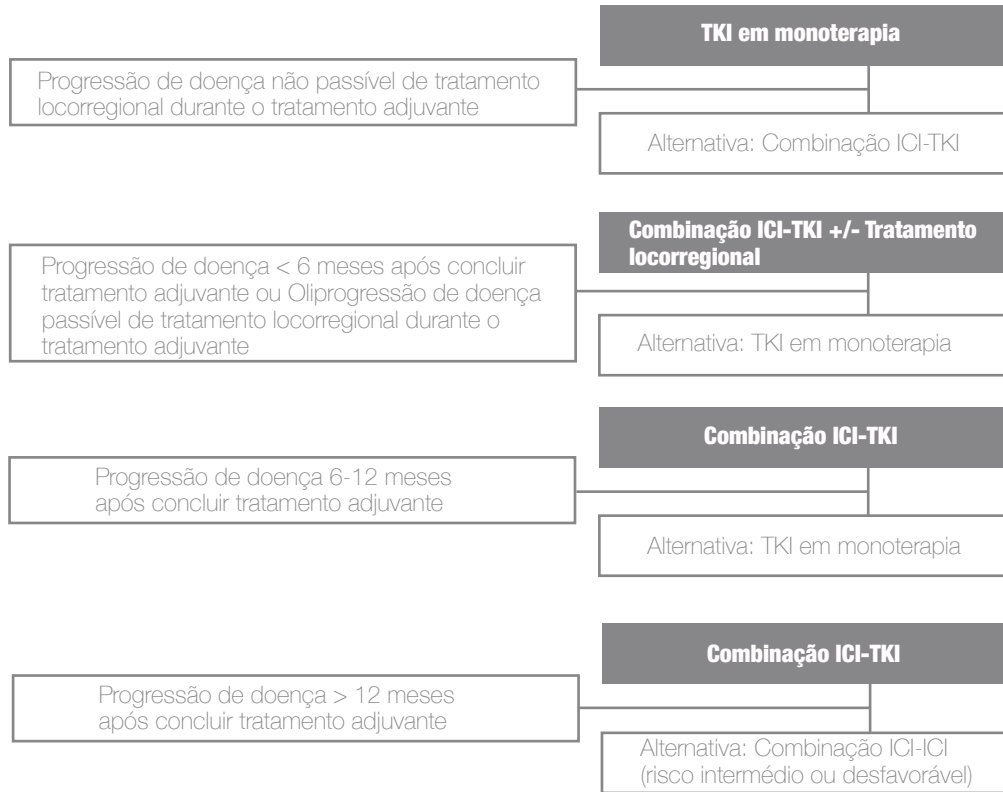
Tratamento do Carcinoma de Célula Renais Não Claras

O tratamento sistémico paliativo de 1ª linha no carcinoma de células renais não claras poderá ser particularmente desafiante, principalmente condicionado pelo menor nível de evidência para estas histologias. O algoritmo apresentado sistematiza a proposta de abordagem a estes casos de acordo com o subtipo histológico.



Progressão de Doença Durante ou Após Tratamento Sistémico Adjuvante com ICI

Com o estabelecimento do papel dos ICI (Pembrolizumab) como terapêutica adjuvante no carcinoma de células renais localizado com alto risco de recorrência, o algoritmo terapêutico na primeira linha paliativa pode tornar-se particularmente complexo. A abordagem dos casos que apresentem recidiva de doença durante ou após a conclusão deste tratamento ainda não se encontra estudada ou padronizada, devendo a estratégia ser discutida caso a caso. Coloca-se, no algoritmo seguinte, uma proposta de abordagem a estas situações tendo em consideração o período livre de progressão como principal determinante.



Nefrectomia Citorredutora no Carcinoma de Células Renais estágio IV

A nefrectomia citorredutora no carcinoma de células renais estágio IV não deve ser considerada estratégia standard. Desde a publicação dos resultados dos ensaios CARMENA e SURTIME, esta estratégia passou a estar tendencialmente reservada para doentes com bom estado funcional (ECOG performance status 0/1), grupo de prognóstico IMDC de risco favorável ou intermédio, com massa ressecável sintomática. Outros aspetos que podem ser considerados na elegibilidade para nefrectomia citorredutora são os casos de doença oligometastática e ausência de trombo supradiafragmático.

Doença Oligometastática

Apesar de não estar totalmente estabelecido, a doença oligometastática é habitualmente definida como 1-5 lesões metastáticas disseminadas por 1-2 órgãos. Nos casos de doença oligometastática a estratégia deverá ser personalizada e poderá contemplar estratégias de controlo locorregional (habitualmente com cirurgia e/ou radioterapia), com ou sem tratamento sistémico. Alguns trabalhos sugerem o benefício desta estratégia no aumento de tempo até tratamento sistémico, na melhoria do controlo de sintomas e da qualidade de vida. Apesar de não ser consensual, algumas séries relevam também benefício de sobrevivência global nos casos de doença oligometastática com estratégia radical dirigida a todos os focos de doença. Globalmente, os doentes que parecem beneficiar mais desta estratégia são aqueles com tumores com grupo de prognóstico IMDC de risco favorável ou intermédio. Tumores com biologia mais agressivas (nomeadamente com grupo de prognóstico IMDC de risco desfavorável, grau 4 ou diferenciação sarcomatóide) deverão tendencialmente ser considerados para terapêutica sistémica upfront. Estas estratégias poderão, em situações selecionadas, ser combinadas com tratamento sistémico. Como previamente referido, assinala-se o papel do Pembrolizumab adjuvante no carcinoma de células renais claras estágio IV totalmente ressecado.

2. Tratamento sistémico de 2ª linha paliativa do carcinoma de células renais

Rita Pichel, Hugo Miranda, Joana Simões, Sílvia Lopes
 Hospital Santo António

A seleção de tratamento subsequente depende do tratamento prévio (Tabela 1) e deve ser enquadrada na avaliação global do doente.

Para os doentes que tenham recebido um esquema de 1ª linha de tratamento com ICI (ICI-ICI ou ICI-TKI) a terapêutica subsequente recomendada consiste num VEGFR-TKI, estando desaconselhado o re-challenge com ICI após progressão.

Apesar das limitações da evidência e das comparações indiretas, os VEGFR-TKIs parecem ser eficazes mesmo após imunoterapia e, por isso, a utilização sequencial de VEGFR-TKIs continua a ser recomendada.

Nos casos tratados em primeira linha com TKI-ICI, a maior recomendação vai para o cabozantinib (se não tiver sido utilizado em 1ª linha). [Ref. METEOR, CONTACT-03 (Pal 2023), CANTANA (Tannir 2022)]

Nos casos tratados em primeira linha com ICI, sem VEGFR-TKI, o pazopanib está associado a uma melhor qualidade de vida e menores custos quando comparado com o sunitinib. [Ref. COMPARZ e PISCES]

Para os doentes que tiverem sido tratados em 1ª linha com VEGFR-TKI, naive de imunoterapia e sem contraindicações para esta terapêutica, está recomendado o nivolumab em monoterapia [Ref. Checkmate-025]. Outras opções standard neste contexto ou em caso de contraindicação para imunoterapia são o cabozantinib ou o axitinib.

Em qualquer cenário, os VEGFR-TKI que não tenham sido utilizados previamente podem ser equacionados em função do perfil de toxicidade e acessibilidade.

Bibliografia

- Ljungberg, L. et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2024.
- Powles, T., et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 22 de Maio de 2024.
- Motzer, R.J. et al. Final analysis of the checkmate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus Everolimus (eve) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (ARCC). *Journal of Clinical Oncology*, 38(6_suppl), pp. 617–617, 2020.
- Choueiri, T.K. et al. Cabozantinib versus Everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): Final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(7), pp. 917–927; 2016.
- Procopio, G., et al. A multicenter phase 2 single arm study of cabozantinib in patients with advanced or unresectable renal cell carcinoma pre-treated with one immune-checkpoint inhibitor: The BREAKPOINT trial (Meet-Uro trial 03). *Tumori*. 2023 Feb;109(1):129-137.
- Tannir, N.M., et al. Efficacy and Safety of Telaglenastat Plus Cabozantinib vs Placebo Plus Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: The CANTATA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Oct 1;8(10):1411-1418.
- Rini, B.I. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 378(9807), pp. 1931–1939, 2011.
- Motzer, R.J. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16(15):1473–1482; 2015.
- Kwok, C. et al. Salvage lenvatinib/everolimus combination therapy after immune checkpoint inhibitor and VEGFR tyrosine kinase inhibitor for metastatic renal cell carcinoma. *Front Oncol*. 2023 Jul 27;13:1231831.
- Vogelzang, N.J. et al. Real-world Clinical Effectiveness of Lenvatinib/Everolimus in a Heavily Pretreated Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma Population in the US Community Oncology Setting. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2021, Vol. 19, No. 6, 531–539.
- Rini, B.I. et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): A phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *The Lancet Oncology*. 21(1), pp. 95–104; 2020.
- Kathryn, E. B., et al. Long-Term Survival in Patients With Relapsed/Refractory Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Tivozanib: Analysis of the Phase III TIVO-3 Trial. *The Oncologist*, Volume 29, Issue 3, March 2024, Pages 254–262.
- Motzer, R.J. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 116(18), pp. 4256–4265, 2010.
- Escudier, B. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 356(2), pp. 125–134; 2007.
- Choueiri, T.K., et al. FRACTION-RCC: nivolumab plus ipilimumab for advanced renal cell carcinoma after progression on immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2022;10:e005780.

4. Perspetivas futuras no tratamento sistémico do carcinoma de células renais avançado

Ana Rita Coelho; Marta Gonçalves, Teresa Fraga, Gabriela Sousa
IPO COIMBRA FRANCISCO GENTIL

Nos últimos anos tem-se registado um avanço significativo no tratamento sistémico do carcinoma de células renais (CCR) avançado. No entanto, a maioria dos doentes terá uma progressão da sua doença, após uma possível resposta inicial, surgindo assim a necessidade urgente de desenvolver novas terapêuticas e novas estratégias de combinação de forma a diminuir a resistência ao tratamento.

Atualmente, encontram-se em cursos múltiplos ensaios clínicos a testar fármacos com atuação em diversos mecanismos como VEGF, VEGFR, EFGR, PD-1, PD-L1, CTLA-4 e LAG-3.

Na tabela 1, são apresentados os principais ensaios clínicos fase III iniciados dos últimos anos para o tratamento do CCR e que poderão mudar o tratamento atual desta patologia.

Número NCT	Fármaco(s) em estudo	Alvo(s) terapêutico(s)	Comparador	Codificação ou doença	Linha de tratamento	Outcome Primário	Fase	Status
NCT04394975	Toripalimab + Axitinib	Toripalimab: PD-1	Sunitinib	Primário, irresssecável ou CCR metastático	1ª linha	PFS	III	Ativo, sem recrutamento
NCT03592472	Abexinostat + Pazopanib	Abexinostat: HDAC	Placebo + Pazopanib	CCR irresssecável localmente avançado ou metastizado	2ª linha	PFS	III	Ativo, Em recrutamento
NCT05678673	Zanzalintinib (XL092) + Nivolumab	Zanzalintinib: MET, VEGFR2, AXL, MER	Sunitinib Malate	CCR não células claras localmente avançado irresssecável ou metastizado, sem tratamento prévio.	1ª linha	1ª linha	III	Ativo, Em recrutamento
NCT04195750	PT2977	HIF-2α	Everolimus	CCR avançado e após tratamento com fármacos anti-PD-1/L1 e VEGF.	3ª linha	PFS, OS	III	Ativo, sem recrutamento
NCT04586231	PT2977 + Lenvatinib	PT2977: HIF2α	Cabozantinib	CCR avançado com uma componente de células claras após tratamento com anti-PD-1/L1	2ª linha	PFS, OS	III	Ativo, sem recrutamento

NCT04736706	PT2977 + Lenvatinib + Pembrolizumab	PT2977: HIF2α Quavonlimab: CTLA-4	Pembroli- zumab +Lenvatinib	CCR avançado	1ª linha	PFS, OS	III	Ativo, Em recruta- mento
NCT04394975	Toripalimab + Axitinib	Toripali- mab: PD-1	Sunitinib	Primário, irressecável ou CCR metastático	1ª linha	PFS	III	Ativo, sem recruta- mento
NCT05043090	Savolitinib + Durvalumab	Savolitinib: MET Durvalumab: PD- L1	Sunitinib	CCR com mutação MET, irressecável/ localmente avançado ou CCR papilar metastizado	1ª linha	PFS	III	Ativo, Em recruta- mento
NCT04338269	Atezolizumab + Cabozantinib	Atezolizumab: PD- L1	Cabozan- tinib	CCR inoperável, localmente avançado ou metastizado	2ª linha	PFS, OS	III	Ativo, sem recruta- mento

PFS - *progression-free survival*. ORR - *objective response rate*. OS - *overall survival*.

Pela análise da tabela, observamos que os inibidores de HIF2α (hypoxia-inducible factor 2α) são as terapêuticas alvo emergentes mais promissoras dos últimos anos. Estes inibidores inativam o gene VHL (Von Hippel-Lindau) com bloqueio da via de degradação de HIFα, que é uma característica molecular essencial para a indução de CCR, uma vez que induz a proliferação tumoral e a resistência aos tratamentos através da regulação da expressão de VEGF e GLUT1, que promovem a angiogênese e glicólise.

Outros exemplos de fármacos relevantes são o Abexinostat, Zanzalintinib e Savolitinib. O Abexinostat é um novo inibidor da histona desacetilase (HDAC) com capacidade de neutralizar a perda da acetilação das histonas que resulta das mutações CREBBP ou EP300. O Zanzalintinib que é um inibidor da tirosina cinase do VEGFR2, MET e TAM (AXL e MER). MET e AXL são conhecidas pelo papel importante no desenvolvimento de resistência das terapêuticas antiangiogénicas. Em adição, suspeita-se que os inibidores das tirocinas cinases de TAM promovam um ambiente que potencia a resposta a imunoterapia.

Por último e já mais estudado, Savolitinib que é um inibidor da tirosina cinase de c-MET. A ligação HGF-MET é normalmente ubiquitinada e sofre endocitose, com consequente degradação ou reciclagem da molécula. Quando não ocorre ubiquitinação ou o sinal é amplificado ou ocorre fusão cromossómica, a tirocina cinase é continuamente ativada e causa proliferação celular.

A investigação de todas estas moléculas pode ser um grande benefício no controlo da doença.

Bibliografia

Xiong, L., Zhang, Y., Wang, J., Yu, M., Huang, L., Hou, Y., Li, G., Wang, L., & Li, Y. (2024). Novel small molecule inhibitors targeting renal cell carcinoma: Status, challenges, future directions. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 267(January). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116158>

Yang, J., Wang, K., & Yang, Z. (2023). Treatment strategies for clear cell renal cell carcinoma: Past, present and future. *Frontiers in Oncology*, 13(March), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133832>

Ha, H., & Lim, J. H. (2023). The Future of Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma: Recent Insights and Prospects. *Journal of Urologic Oncology*, 21(3), 208–216. <https://doi.org/10.22465/juo.234600540027>

Shi, Y., Gui, L., Cheng, Y., Wang, H., Cao, J., Li, Y., Yu, Y., Gao, Y., Li, Z., Shen, J., Zhang, L., Zhang, Q., Pan, Q., Wang, Z., Ke, X., He, H., Guo, S., Wang, Y., Xu, X., & Zou, L. (2024). A phase II multicenter study of abexinostat, an oral histone deacetylase inhibitor, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 42(16_suppl), 7059–7059. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.7059

Motzer, R. J., Choueiri, T. K., & Garmez, B. (2023). Trials in Progress Abstract Presentations Zanzalintinib in combination with immune checkpoint inhibitors : Design of the renal cell carcinoma expansion stage cohorts in STELLAR-002

Lee, T. S., Kim, J. Y., Lee, M. H., Cho, I. R., Paik, W. H., Ryu, J. K., Kim, Y. T., & Lee, S. H. (2023). Savolitinib: A Promising Targeting Agent for Cancer. *Cancers*, 15(19). <https://doi.org/10.3390/cancers15194708>

VIII- Radioterapia

Paulo Costa - CUF Porto

Historicamente, o carcinoma de células renais (RCC) foi considerado durante décadas como uma entidade radio-resistente, enquanto efectuado o tratamento de Radioterapia com fracionamento convencional (<5Gy). Quando utilizadas doses superiores (ablativas) verifica-se a erradicação das linhas celulares tumorais do RCC, estando implicados neste processo múltiplos mecanismos biológicos⁽¹⁾. Com a introdução da Radioterapia Estereotáxica Ablativa (SABR/SBRT) na prática clínica foram obtidos níveis de controlo local muito promissores (em contexto primário ou metastático), contrariando a noção histórica da radio-resistência, ao que acresce um perfil de toxicidade e âmbito de ação extremamente promissores^(2,3).

Embora utilizados vários esquemas de tratamento de SABR/SBRT nos múltiplos ensaios realizados, foram obtidas taxas de controlo que variam entre 70% a 100%, sendo que na maioria os níveis de controlo local oscilam entre 90-100%⁽²⁾.

Os regimes de tratamento com SABR/SBRT em doentes com RCC incluem 26Gy em fracção única para lesões ≤4-5cm – nível de evidência 4.

A abordagem de SABR/SBRT com 42-48Gy em 3 fracções ou em alternativa 40Gy em 5 fracções são opções válidas de tratamento para lesões >4-5cm - nível de evidência 4.

Doença localizada (estádios I-III):

Em contexto de doença localizada estadio I (cT1a e cT1b) e doentes que não reúnem condições para abordagem cirúrgica a SABR/SBRT constitui uma opção válida de tratamento^(2,4) - (nível de evidência 2B).

Para doença em estádios II/III e doentes que não reúnem condições para abordagem cirúrgica a SABR/SBRT pode constituir uma opção terapêutica em casos seleccionados⁽⁵⁾ - (nível de evidência 3).

A avaliação da resposta após SABR/SBRT pode revelar-se de complexidade acrescida, dado a lesão tumoral e a captação de contraste persistirem frequentemente após o tratamento^(6,7).

A biópsia de rotina após SABR/SBRT não deve ser efectuada para avaliação de resposta e apenas é recomendada em contexto de progressão da doença – nível de evidência 2B.

Em doentes com rim único, a SABR/SBRT é uma opção de tratamento associada a elevada taxa de controlo local e preservação da função renal (excepto para doentes com insuficiência renal crónica estádios 4 e 5)⁽⁷⁾. Devem ser utilizadas técnicas de tratamento destinadas a minimizar o volume de parênquima renal - nível de evidência 3A.

Doença metastática (estadio IV)

Em presença de doença metastática, a utilização de terapêuticas locais demonstrou um aumento do controlo da doença⁽⁸⁾.

A utilização de tratamento focal com Radioterapia em contexto metastático demonstrou um incremento do tempo de controlo sintomático (nível de evidência 2B).

Nos doentes com apresentação oligometastática até 3 lesões, existe elevado consenso quanto à sua abordagem com SABR/SBRT. A apresentação de doença óssea ou supra-renal tem como abordagem preferencial o tratamento com SABR/SBRT⁽⁹⁾ - (nível de evidência 2A).

Bibliografia

1. Ning S et al. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer* 1997; 80 (12 Suppl):2519-28.
2. Correa RJM et al. The emerging role of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2019; 5:958-69.
3. Zaorsky NG et al. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR ORCA): a meta-analysis of 28 studies. *Eur Urol Oncol* 2019; 2:515-23.
4. Ali M et al. The Role of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2022. 82: 613.
5. Siva S et al. Stereotactic ablative radiotherapy for ≥T1b primary renal cell carcinoma. A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:941-9.
6. Sun MR et al. Effect of stereotactic body radiotherapy on the growth kinetics and enhancement pattern of primary renal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 544–53
7. Siva S et al. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and practice guideline from the International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). *Lancet Oncol* 2024; 25: e18-28.
8. Staehler, M D et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma:12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol*, 2010. 28: 543.
9. Marvaso G et al. Delphi consensus on stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic and oligoprogressive renal cell carcinoma—a European Society for Radiotherapy and Oncology study endorsed by the European Association of Urology. *The Lancet Oncology* Vol. 25, Issue 5, May 2024, Pages e193-e204
10. Le Guevelou, J, et al. The Emerging Role of Extracranial Stereotactic Ablative Radiotherapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2023. 9: 114

IX. Medicina Nuclear

Helena Pena - Hospital Santa Maria, Lisboa
Guilhermina Cantinho - Atomedical, Lisboa

Indicações

Convencional (Single Photon Emission) – Não inclui PET/CT

- Na investigação diagnóstica dos CCR, o **renograma** (^{99m}Tc -DTPA ou ^{99m}Tc -MAG3) torna-se útil quando é clinicamente necessária a avaliação da função renal separada (relativa e/ou absoluta), nomeadamente para previsão da função renal residual pós-nefrectomia (total ou parcial). O renograma permite ainda a análise do perfil excretor de cada unidade renal (pré ou pós-cirurgia).
- No estadiamento inicial, a **cintigrafia óssea** (^{99m}Tc -fosfonato) poderá completar a investigação inicial, se clinicamente pertinente.
- No seguimento e re-estadiamento dos CCR, a cintigrafia óssea (^{99m}Tc -fosfonatos) tem indicação, nos estádios III e IV e na doença irresssecável, apenas em doentes sintomáticos (as metástases ósseas do CCR são habitualmente sintomáticas) ou com marcador ósseo (FA) elevado ou por outra suspeita clínica. O estudo tomográfico SPECT/CT complementar otimiza a sensibilidade e especificidade da cintigrafia óssea planar.
- Na avaliação de resposta à terapêutica e na avaliação de recidiva local, as técnicas de Medicina Nuclear Convencional não têm indicação na rotina.

Referências: Guidelines EAU & NCCN



PRÓSTATA

21 Eldred-Evans, D., ., et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol* . 2021 Mar 1;7(3):395-402.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570542/>

22 Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. 4: CD012663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301>

23 Cornford, P., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Review Eur Urol*. 2024 Aug;86(2):148-163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38614820/>

24 Oerther, B., et al. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022. 25: 256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230616>

25 Schoots, I.G., et al. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*, 2021. 127: 175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089586>

26 Van Poppel, H., et al. A European Model for an Organised Risk-stratified Early Detection Programme for Prostate Cancer. *European Urology Oncology*. *Eur Urol Oncol*. 2021 Oct;4(5):731-739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34364829/>

III. PET/CT

Martim Monteiro, João Rebelo Silva, Rodolfo Silva, Gracinda Costa - Hospital Universitário de Coimbra

1. Introdução

A tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT) é um meio complementar de diagnóstico imagiológico híbrido. Combina, num único equipamento, a imagem funcional resultante da biodistribuição corporal de um radiofármaco emissor de positrões, com a imagem anatómica obtida por CT. Esta metodologia de imagem tem-se vindo a consolidar, ao longo das últimas décadas, como uma ferramenta fundamental no estudo de múltiplas entidades oncológicas, incluindo o carcinoma da próstata.

2. PET/CT com radioligandos do PSMA

O antigénio membranar específico da próstata (prostate specific membrane antigen – PSMA) é uma proteína transmembranar tipo II, com atividade enzimática, cuja expressão se encontra muito aumentada (cerca de 100-1000 vezes mais do que no tecido prostático normal) na grande maioria (>95%) dos casos de adenocarcinoma da próstata. A expressão encontra-se ainda mais aumentada nos casos de doença agressiva, sobretudo na fase em que se torna resistente à castração.

O facto do local ativo da proteína PSMA se encontrar no seu domínio extracelular, possibilitou o desenvolvimento de vários ligandos deste antigénio (habitualmente pequenas moléculas inibitórias), que podem ser incorporados em radiofármacos PET para estudo do carcinoma da próstata, como por exemplo o ^{[68Ga]Ga-PSMA-11} ou o ^{[18F]F-PSMA-1007}. Apesar de ligeiramente diferentes do ponto de vista radioquímico e do perfil de biodistribuição fisiológica, todos os radioligandos do PSMA parecem apresentar acuidade diagnóstica semelhante devendo, por isso, ser considerados como uma classe única de radiofármacos e utilizados indiferentemente, em função da disponibilidade local.

A imagem da expressão do PSMA é, atualmente, a técnica PET de primeira linha no estudo do carcinoma da próstata. Demonstrou clara superioridade relativamente à imagem obtida com outros radiofármacos, tais como a colina (^[11C]Colina e ^[18F]Fluorocolina) e a ^[18F]Fluciclovina, cuja utilização neste contexto deverá ser reservada para situações em que os radioligandos do PSMA não estejam disponíveis.

Preparação do Doente para o exame

Não é necessária qualquer preparação específica, recomendando-se apenas hidratação no dia do exame.

Em contexto de terapêutica sistémica o exame deverá ser, idealmente, realizado antes do início/ alteração da terapêutica (de forma a minimizar a interferência farmacológica na interpretação do exame).

Contraindicações

Não existem contraindicações.

Riscos associados ao exame (doses de radiação)

Este exame é isento de efeitos secundários imediatos. O único risco é o que está associado à exposição à radiação ionizante. Embora com variações significativas, podemos considerar que a dose média efetiva de radiação ionizante associada à PET/CT com $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ é inferior a 10 mSv [10 mSv (miliSieverts) equivale a 4 anos de exposição à radiação natural].

Recomendações de Proteção Radiológica a fornecer ao doente

No dia da realização do exame o doente não se deve fazer acompanhar por grávidas e crianças pequenas.

Informação importante para a interpretação do exame

Alguns dados podem influenciar a interpretação da PET/CT-PSMA. Por isso, no pedido do exame, o médico prescritor deve, de forma sintética, mas inteligível, fornecer as seguintes informações:

- Data do diagnóstico
- Gleason Score
- Valor atual de PSA
- Estadiamento TNM clínico e/ou patológico
- Terapêuticas realizadas
- Sintomas atuais
- Resultados de exames anteriores
 - ◊ Antecedentes relevantes:
 - ◊ Outros antecedentes oncológicos
- Patologia nefrológica/urológica
- Objetivo do exame / Questão clínica a esclarecer – Esta informação é obrigatória pela lei Portuguesa (DL n.º 108/2018, de 03 de Dezembro), uma vez que dá corpo ao Princípio da Justificação, ao qual devem obedecer todos os pedidos de exames de diagnóstico associados a exposição do doente à radiação ionizante.

Como se realiza o exame

1. Administração intravenosa do radiofármaco;
2. Tempo de biodistribuição (habitualmente cerca de 60 minutos);
3. Aquisição das imagens (variável com o tipo de equipamento, mas por norma tem uma duração inferior a 30 minutos).

Indicações:

- **Estadiamento inicial**
 - ◊ Indicado em doentes com:
 - Risco Elevado
 - Risco Intermédio Desfavorável
 - ◊ Mais sensível e específico que a Cintigrafia Óssea e CT no estadiamento ganglionar (N) e à distância (M);
 - Não exclui a necessidade de linfadenectomia pélvica, quando indicada, se N0 imagiológico (menor sensibilidade para lesões de reduzidas dimensões)
- **Recidiva bioquímica ou persistência bioquímica após terapêutica com intenção curativa**
 - ◊ Método imagiológico mais sensível para a exclusão e localização de doença regional e à distância, sobretudo perante valores baixos de PSA
 - ◊ A taxa de deteção aumenta com a progressão do valor de PSA
- **Candidatos à terapêutica com radioligandos do PSMA marcados com lutécio-177 ([^{177}Lu]Lu-PSMA-617)**
 - ◊ A terapêutica com [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 está aprovada no carcinoma da próstata metastático resistente à castração (ver capítulo).
 - ◊ A PET/CT-PSMA é mandatória na avaliação da elegibilidade do doente para verificar a expressão de PSMA.
 - ◊ É também obrigatório excluir a presença de doença sem expressão, ou com expressão discreta de PSMA. Isto é feito através da comparação da PET/CT-PSMA com exame de imagem convencional (CT e/ou cintigrafia óssea) e, eventualmente em casos selecionados, PET/CT com [^{18}F]FDG. A importância deste procedimento deve-se aos seguintes motivos:
 - Na fase de resistência à castração, as metástases podem perder a expressão de PSMA na sequência do processo que leva à desdiferenciação celular
 - A perda da expressão de PSMA está geralmente associada a aumento da agressividade e do metabolismo glicolítico (traduzido por captação aumentada de [^{18}F]FDG)
 - A identificação de lesões significativas sem expressão adequada de PSMA, pode levar à inelegibilidade do doente para o tratamento com [^{177}Lu]Lu-PSMA-617.

Bibliografia

Oprea-Lager, Daniela-Elena et al. European Association of Nuclear Medicine Focus 5: Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024 Jan;85(1):49-60. doi: 10.1016/j.eururo.2023.09.003. Epub 2023 Sep 22.

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.

Fendler, W.P., Eiber, M., Beheshti, M. et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50, 1466–1486 (2023).

Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Feb;42(2):328-54. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25452219; PMCID: PMC4315529.

Duncan E.K. Sutherland, Arun A. Azad, Declan G. Murphy, et al. Role of FDG PET/CT in Management of Patients with Prostate Cancer. *Seminars in Nuclear Medicine, Volume 54, Issue 1, 2024, Pages 4-13.*

IV. Biópsia Prostática de Fusão MRI/TRUS

João Magalhães Pina

Assistente Hospitalar de Urologia - Hospital São José

A biópsia prostática guiada por ecografia transrectal tem sido o principal método de diagnóstico de carcinoma da próstata (CaP) desde o aparecimento da ecografia. Inicialmente aleatória, rapidamente foram criados esquemas de biópsia com múltiplos fragmentos em localizações predeterminadas de forma a colmatar a fraca sensibilidade da ecografia. No entanto, a baixa capacidade diagnóstica, com taxas de subestadiamento até 25% e de upgrade histopatológico após prostatectomia radical de até 36%, levaram a que novas modalidades de biópsia fossem desenvolvidas.

A biópsia prostática guiada por fusão de imagens surgiu como uma ferramenta para identificar com maior precisão o CaP clinicamente significativo (CaPcs) em homens que beneficiam do tratamento, evitando o sobrediagnóstico de CaP clinicamente insignificante e de baixo risco, nos quais os riscos do tratamento superam os benefícios.

O aparecimento das técnicas de biópsia prostática guiada por imagem ocorreu em simultâneo com os avanços na tecnologia de ressonância magnética (RM) e na sua capacidade de detetar lesões na próstata suspeitas de corresponderem a CaPcs. A classificação PIRADS atribui uma pontuação de 1 a 5 às lesões prostáticas de acordo com o risco de poderem corresponder a doença clinicamente significativa.

Após a identificação de uma lesão suspeita na RM, a biópsia pode ser dirigida a esse mesmo local através de diferentes técnicas.

- Biópsia guiada por RM (in-bore)
- Biópsia de fusão cognitiva
- Biópsia de fusão por software

Biópsia guiada por RM

Consiste na realização de biópsia dirigida ao alvo dentro da própria máquina de RM, guiada por diversas aquisições da imagem em tempo real de forma a posicionar a agulha no local certo. A maioria dos doentes já tem uma RM diagnóstica prévia que o permite selecionar para este exame o que faz com que seja duplicado o tempo de RM para cada doente. Tendo em conta a limitação do espaço dentro da máquina, apenas é possível a realização da biópsia por via transrectal. Também não é comum a recolha de fragmentos aleatórios adicionais por questões de tempo. Trata-se então de um procedimento demorado e que requer equipas especializadas. Deste modo é apenas realizado em centros académicos para efeitos de investigação.

Nos últimos anos vários algoritmos de inteligência artificial têm vindo a ser treinados e testados para identificar lesões suspeitas de CaP em RMmp, aplicado o PI-RADS com resultados promissores, embora ainda não transversalmente consistentes.^{10,11}

Relativamente à questão da força do campo magnético, apesar de tanto os equipamentos de 1,5T e 3T, quando otimizados, permitem obter estudos diagnósticos adequados, a principal vantagem dos equipamentos de 3T prende-se com uma razão sinal/ruído superior. Na prática esta diferença traduz-se em maior resolução espacial e/ou temporal. Em contrapartida elevados campos magnéticos são também passíveis de maior número de artefactos de sinal. No global, a RMmp é preferencialmente recomendada em equipamentos de 3T, se disponíveis, reservando-se os estudos nos equipamentos de 1,5T para contextos específicos que contraindiquem um elevado campo magnético (ex. presença de dispositivos médicos não compatíveis).³

Estadiamento

O estadiamento local é determinante para a decisão terapêutica e neste contexto o detalhe anatómico beneficia de forma ainda mais significativa da elevada capacidade de resolução tecidual dos equipamentos com campos magnéticos mais potentes (3T).

Os princípios fundamentais para o estadiamento local por RMmp são a identificação de extensão extracapsular (ECE), invasão das vesículas seminais e de outras estruturas pélvicas periprostáticas.

A identificação de extensão extracapsular baseia-se em critérios morfológicos e como tal acarretando subjetividade. Vários sistemas de pontuação de predição de extensão extracapsular foram propostos, de forma a facilitar a sua identificação, com redundância de conceitos e sem uma superioridade diagnóstica consistentemente demonstrada até à data.^{12,13}

Estes critérios morfológicos tendem a seguir um modelo em que se admite uma progressão sequencial à medida que a lesão se torna histologicamente mais agressiva. Numa fase inicial, em que não exista extensão macroscópica identificável, a medição do interface entre a lesão suspeita e a cápsula prostática tem sido usada como fator preditor de extensão extraprostática a nível microscópico. Vários estudos têm proposto valores de cut-off distintos, por vezes adaptados consoante o subtipo histológico, ainda sem um consenso robusto, embora na prática clínica se considere que a invasão extraglandular é mais provável quando este contacto é ≥ 1 cm.^{3,14} Em fases mais tardias, pode surgir abaulamento, irregularidade e disrupção capsular, com posterior obliteração dos planos adiposos periprostáticos e identificação de tumor macroscópico em topografia extraglandular.

A RMmp permite também definir a relação das lesões com estruturas anatómicas de referência com relevância para o planeamento terapêutico, nomeadamente os feixes vasculonervosos, o esfíncter externo da uretra, o estroma fibromuscular anterior e o colo vesical.

Atualmente, na era da cirurgia robótica e minimamente invasiva, a integridade dos feixes vasculonervosos assume uma elevada relevância, uma vez que a sua preservação está associada a menores taxas de incontinência urinária e disfunção erétil. Na RMmp a invasão dos feixes vasculonervosos é sugerida quando se identifica extensão tumoral direta ou globosidade assimétrica do feixe próximo à lesão comparativamente ao contralateral.

Os dados recolhidos através de uma recente meta-análise dirigida revelam que a RMmp possui uma sensibilidade e especificidade de 57% e 91% para deteção de extensão extracapsular, 58% e 96% para deteção de invasão das vesículas seminais e 61% e 88% para identificação de lesões T3, respetivamente.¹⁵

Desta forma os dados da RMmp têm vindo a ser incorporados como fator preditivo em vários calculadores de risco, com um papel incremental no estadiamento local face aos normogramas clínicos convencionais.¹⁶

No que respeita ao estadiamento ganglionar, a avaliação por RM é limitada, permite apenas aferir a invasão ganglionar baseada no diâmetro e morfologia dos gânglios linfáticos, sendo estes critérios muito pouco específicos visto que o diâmetros dos gânglios é amplamente variável mesmo na ausência de metastização. Geralmente é utilizado o cut-off de 8 mm de menor eixo para os gânglios das cadeias pélvicas e de 10 mm para gânglios extrapélvicos.¹⁷

Em conclusão, atualmente a RMmp é uma ferramenta com inegável relevância no diagnóstico e estadiamento do CaP.

A discussão individualizada caso a caso, nomeadamente no contexto de reuniões multidisciplinares é fundamental para a otimização da informação extraída da RMmp e na fundamentação de uma estratégia terapêutica adequada a cada doente.

Estes trabalhos demonstraram que a vigilância activa (VA) no cancro da próstata localizado e de baixo risco é:

cl clinicamente segura,

permite deferir o tratamento adiando a instalação da morbilidade e sequelas pós-terapêuticas como disfunção eréctil e incontinência ou lesões rádicas de órgãos vizinhos, não aumenta o risco de mortalidade específica de cancro.

Por estas razões a vigilância activa é uma abordagem terapêutica preconizada e recomendada para o tratamento do cancro da próstata de baixo risco (e casos seleccionados de risco intermédio-baixo) e com taxa de crescimento lento. As sociedades e associações urológicas europeias e americanas, entre outras incluem, actualmente, a vigilância activa nas suas recomendações e linhas de orientação clínica.

Dentro dessas linhas de orientação constam também os requisitos, critérios de elegibilidade dos doentes e da doença e também recomendação de protocolos de vigilância pré-estabelecidos.

De entre os critérios laboratoriais, histológicos e imagiológicos de elegibilidade, os mais transversais são ⁽⁹⁾:

Score de Gleason 6/ ISUP inferior a 2

T=<2a em ressonância magnética multiparamétrica

Biópsia prostática com até 3 fragmentos positivos e com percentagem tumoral máxima inferior a 50%

PSA densidade igual ou inferior a 0.2ng/mL² ou PSA inferior a 10 ng/mL

O conceito de vigilância activa ou vigilância armada define-se, então, como abordagem terapêutica deferida do cancro da próstata localizado e de baixo risco, ou seja, abordagem que privilegia o tratamento, com intuito curativo, da doença sendo que esse tratamento não é implementado no imediato.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Os doentes elegíveis para vigilância activa devem ser observados periodicamente e cumprir protocolo instituído de acompanhamento. Desse protocolo constará exame objectivo com toque rectal (pelo menos uma vez por ano), doseamento de PSA (pelo menos semestralmente), realização de ressonância magnética e repetição de biópsia prostática (6 a 12 meses após a primeira e pelo menos de 2 a 5 anos após o diagnóstico ou antes, em função dos achados de RM). Existem consensos que propõem protocolos de vigilância activa e sua gestão como o Detective, ou o Movember e estudos que definem critérios de alteração ou final de VA como o Precise.^(6,7,8)

O final da VA pode ser decidido sempre que o doente optar por avançar para o tratamento e/ou se verificar a progressão/alteração da doença – com documentação histológica em material biopsado.⁽⁸⁾

Apesar da evidência, as dificuldades e limitações desta estratégia terapêutica não são desprezáveis. Como principal dificuldade temos a inexistência de consenso explícito sobre a melhor calendarização e parâmetros a valorizar no decurso da monitorização; como limitações a potencial insuficiência e acuidade diagnóstica e de estadiamento de uma doença muitas vezes multifocal, com características epigenéticas não totalmente identificadas ou mapeadas aquando do diagnóstico inaugural; a gestão da ansiedade do doente perante o diagnóstico, o impacto físico e psicológico para o doente, logístico e financeiro para o sistema de saúde na repetição de avaliações clínicas e exames.

Conclui-se que a vigilância activa para o cancro da próstata é uma estratégia de intuito curativo, oferecida a doentes assintomáticos com esperança de vida expectável superior a pelo menos 10 anos, com doença de baixo risco e localizada, dispostos a deferir o tratamento eventual até indicação em contrário, a cumprir protocolo de monitorização clínica periódica, a repetir biópsia segundo os critérios definidos pela instituição atrasando/evitando assim a instalação da morbilidade pós-terapêutica, sem compromisso da sobrevida global e específica por cancro.

Bibliografia

1. Johansson, J.E., et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*, 1989. 1: 799.
2. Jonsson, E., et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40: 265.
3. Lu-Yao, G.L., et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*, 2009. 302: 1202
4. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 312.
5. Tosoian, J.J., et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 3379.
6. Lam, T.B.L., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*, 2019. 76: 790.
7. Moore, C.M., et al. Best Current Practice and Research Priorities in Active Surveillance for Prostate Cancer-A Report of a November International Consensus Meeting. *Eur Urol Oncol*, 2023. 6: 160
8. Moore, C.M., et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol*, 2017. 71: 648.
9. Carlsson, S.V., et al. Active Surveillance for prostate cancer. *Transl Androl Urol*, 2021. 10(6): 2809.

VII. Terapias Focais no Cancro da Próstata

Dr. Guilherme Bernardo, Dr Ricardo Cruz
Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

O cancro da próstata é o segundo cancro com maior incidência no homem¹. Para o tratamento do cancro da próstata localizado, a vigilância ativa e os tratamentos radicais, nomeadamente a prostatectomia radical e a radioterapia têm sido as opções consideradas *standard*. Estes tratamentos têm, no entanto, uma morbilidade associada, nomeadamente pelo risco de desenvolvimento de incontinência urinária e disfunção erétil^{2,3}.

Nos últimos anos, a utilização de terapias focais tem sido testada como uma alternativa promissora, principalmente para o tratamento da doença localizada, de baixo risco e alguns casos seleccionados de risco intermédio⁴. Estas terapias têm como objetivo tratar apenas as áreas da próstata afetadas pelo tumor, preservando ao máximo o tecido saudável e minimizando os efeitos secundários associados aos tratamentos mais invasivos.

1. Definição e Princípios das Terapias Focais

As terapias focais para o cancro da próstata baseiam-se no conceito de erradicar o tecido tumoral, mantendo intacta a maior parte da próstata e minimizando o impacto sobre as estruturas adjacentes, como os nervos responsáveis pela função erétil e a uretra. Estas terapias têm como alvo o tratamento da lesão index, ou seja, a lesão responsável pela doença com significado clínico^{5,6}, tendo como princípio a capacidade e validade que a ressonância e a biópsia de fusão têm na identificação da doença verdadeiramente unilateral (cerca de 25% das lesões). Nas últimas duas décadas, têm sido testadas várias modalidades de terapias focais, nomeadamente a utilização de ultrassons de alta intensidade (HIFU), a crioterapia e a eletroporação.

2. Modalidades de Terapias Focais

Existem várias modalidades de terapias focais, cada uma com mecanismos e vantagens diferentes:

- HIFU (Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade): Esta modalidade é a mais utilizada atualmente, utilizando ondas de ultrassom de alta intensidade para destruir células de forma precisa, sendo o objetivo o aquecimento celular a temperaturas de 85 a 95°C. O HIFU é guiado por imagens de fusão de ressonância magnética e ultrassonografia em tempo real, permitindo um tratamento preciso da área afetada definida. A extensão da ablação parcial pode ser desde uma hemi-ablação, até um tratamento mais focalizado, com margem de segurança peri lesão-index. O HIFU tem demonstrado eficácia em pacientes com doença localizada, com um perfil de efeitos secundários favorável em comparação com tratamentos radicais. Existem vários estudos que comparam o HIFU com outras alternativas terapêuticas, nomeadamente a crioterapia e a prostatectomia radical via robótica.

Embora as taxas de recorrência sejam maiores do que as do tratamento radical (95% sem doença clinicamente significativa a um ano e 89% a dois anos), a preservação da continência (média de 95% de continência total) e a diminuição da função erétil inferior a 12%^{8,9}, conferem vantagens a esta modalidade. Nas próstatas de maior volume, pelo facto de a administração de energia ultrassônica ser realizada por via trans retal, o acesso a lesões mais anteriores da próstata é mais difícil e o tratamento menos eficaz. O ensaio clínico HIFI é o maior ensaio clínico até ao momento que compara o HIFU com a prostatectomia radical, demonstrando não inferioridade na sobrevida livre de terapias de salvamento aos 30 meses de follow-up, com melhor perfil de efeitos colaterais.¹⁰

Outra vantagem atribuível a esta técnica comparativamente à crioterapia é a capacidade de não invalidar tratamentos cirúrgico, radioterapia ou até mesmo novo HIFU de salvamento, com bons resultados funcionais e oncológicos.

- Crioterapia: A crioterapia envolve a aplicação de temperaturas extremamente baixas para congelar e destruir as células neoplásicas. Pequenas agulhas, ou crio sondas, são inseridas na próstata sob orientação por imagem, e o tecido é congelado e descongelado várias vezes durante o tratamento. Esta técnica é especialmente útil em casos de recidiva após radioterapia, podendo ser também utilizada para o tratamento do tumor primário⁹.

- Electroporação Irreversível (IRE): Também conhecida como NanoKnife, a IRE utiliza pulsos elétricos para criar poros irreversíveis nas membranas celulares, levando à morte celular. Esta técnica preserva as estruturas de colagénio, o que significa que os nervos e vasos sanguíneos na área tratada são menos afetados. Há uma melhoria significativa na continência e função sexual quando comparada com a prostatectomia radical a um ano¹³, contudo ainda existe necessidade de mais estudos para a avaliação do outcome oncológico a médio e longo prazo.

3. Vantagens e Limitações das Terapias Focais

As terapias focais têm várias vantagens sobre as terapêuticas radicais. A principal vantagem é funcional, dado que estas técnicas minimizam danos aos tecidos circundantes. Além disso, o tempo de recuperação é regra geral inferior. Em caso de recidiva local, o tratamento radical da próstata é possível, o que permite que, mesmo em caso de progressão da doença, os doentes tenham durante mais tempo a continência e a função erétil preservadas.

Existem, contudo, limitações. Uma das principais limitações é a dificuldade em garantir que todo o tecido tumoral foi tratado, especialmente em casos de doença multifocal. Isto pode levar a uma maior taxa de recidiva local. Além disso, estas técnicas ainda estão a ser avaliadas em estudos clínicos a longo prazo para confirmar a sua eficácia e segurança em comparação com as abordagens convencionais. De acordo com as Guidelines da EAU de 2024², o HIFU e a crioterapia podem ser usados com necessidade ainda de um registo prospetivo do coorte de doentes tratados. As outras modalidades de terapia focal devem ser integradas num ensaio clínico.

4. Seleção de Pacientes e Perspetivas Futuras

A seleção adequada de pacientes é crucial para o sucesso das terapias focais. Idealmente, estas terapias são mais indicadas para homens com cancro da próstata localizado de baixo a risco intermédio baixo (ISUP 1 e 2) sem envolvimento extracapsular e idealmente unilateral. O uso de técnicas avançadas de imagem, como a ressonância magnética multirétrica, tem um papel fundamental na identificação dos candidatos ideais para este Dpo de tratamento¹⁴.

No futuro, espera-se que a integração de avanços tecnológicos, como a inteligência artificial e a robótica, possa melhorar ainda mais a precisão das terapias focais. A personalização do tratamento com base no perfil genético do tumor e na resposta individual também é uma área de investigação ativa.

Bibliografia

1. Culp, M.B., et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*, 2020; 77: 38
2. Moket N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2024;71:618–29.
3. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamlan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:435–48.
4. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 2017;71:17–34.
5. Eggener S, Salomon G, Scardino PT, De la Roseke J, Polascik TJ, Brewster S. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. *Eur Urol* 2010;58:57–64.
6. Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1704–6.
7. Loef M et al. Multifocal Primary Prostate Cancer Exhibits High Degree of Genomic Heterogeneity. *Eur Urol*, 2019 Mar;75(3):498-505.
8. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol* 2017;71:267–73.
9. Hopstaken, Jana S. et al. An Updated Systematic Review on Focal Therapy in Localized Prostate Cancer: What Has Changed over the Past 5 Years?. *EUROPEAN UROLOGY* 81 (2022) 5–33.
10. Rischmann PJ, Coloby P, Chevallier T, Houede N, Villers A, Ploussard G. P2-06 HIFU TRIAL: HIFU VS RADICAL PROSTATECTOMY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER IN 3328 CASES. FINAL RESULTS. *Journal of Urology* [Internet]. 2024 May 1
11. Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M, et al. Randomized trial of partial gland ablation with vascular targeted phototherapy versus active surveillance for low risk prostate cancer: extended followup and analyses of effectiveness. *J Urol* 2018;200:786–93.
12. Azzouzi A-R, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18:181–91.
13. Scheltema MJ, Chang JJ, Bohm M, et al. Pair-matched patient-reported quality of life and early oncological control following focal irreversible electroporation versus robot-assisted radical prostatectomy. *World J Urol* 2018;36:1383–9.
14. Postema AW, De Reijke TM, Ukimura O, et al. Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer: report from a Delphi consensus project. *World J Urol* 2016;34:1373–82.

VIII. Prostatectomia radical laparoscópica

João Cunha (interno de urologia da ULS S José)

Luis Campos Pinheiro (urologista, diretor do CRI Urologia da ULS S José)

A Prostatectomia Radical Laparoscópica (PRL) tem sido uma abordagem cirúrgica importante no tratamento do cancro da próstata localizado, oferecendo potenciais benefícios em termos de menor perda de sangue, internamentos hospitalares mais curtos e tempos de recuperação mais rápidos em comparação com a cirurgia aberta. Na última década, foram feitos avanços significativos na técnica, particularmente com o advento da Prostatectomia Laparoscópica Assistida por Robot (PLAR)^[1-3]. Ao avaliar os resultados da PRL, é importante considerar tanto os resultados oncológicos (relacionados com o cancro) quanto os funcionais (relacionados com a qualidade de vida).

Resultados oncológicos

Controlo do Cancro (Sobrevivência Livre de Recorrência Bioquímica - SLRB):

- **Resultados Oncológicos:** Diversas séries relataram taxas de SLRB a 5 anos para a PRL variando entre 75% e 90%, dependendo de fatores como os níveis de PSA pré-operatórios, o score de Gleason e as margens cirúrgicas^[4-7].
- **Margens Cirúrgicas Positivas (MCP):** As taxas de MCP para a PRL geralmente variam entre 10% e 30%. No entanto, essas taxas são influenciadas pela experiência do cirurgião, o estadió do cancro e a seleção dos pacientes^[4-7].

Sobrevivência a Longo Prazo:

- **Sobrevivência Específica da Doença (SED):** Estudos demonstraram que a SED a 10 anos para a PRL varia entre 85% e 95% para pacientes com doença localizada, o que é comparável à Prostatectomia Radical Aberta (PRA)^[4-7].
- **Sobrevivência Global (SG):** As taxas de SG a longo prazo são influenciadas pela idade, comorbilidades e estadió do cancro. Dados recentes indicam que a PRL oferece resultados de sobrevivência semelhantes aos da cirurgia aberta a longo prazo^[4-7].

Resultados funcionais

Continência Urinária:

- **Recuperação da Continência:** As séries mais recentes relatam que 85% a 95% dos pacientes alcançam continência urinária dentro de 12 meses após a cirurgia. Fatores como a idade do paciente, técnicas de preservação dos feixes vasculonervosos e a experiência do cirurgião influenciam significativamente os resultados da continência.^[8-12]
- **Continência Precoce:** Abordagens assistidas por robot têm demonstrado proporcionar uma recuperação ligeiramente mais rápida da continência em comparação com as técnicas laparoscópicas padrão.^[8-12]

Função Sexual (Função Erétil):

- Taxas de Potência: As taxas de potência após a PRL são altamente variáveis, dependendo da função pré-operatória e da extensão da cirurgia de preservação dos feixes vasculonervosos. Aos 12 meses, aproximadamente 50% a 70% dos pacientes que realizaram PRL com preservação bilateral dos feixes recuperam função erétil suficiente para o coito. ^[3, 8-12]
- Tempo de Recuperação: A função erétil geralmente continua a melhorar ao longo de 2 anos após a cirurgia. Pacientes mais jovens e aqueles com melhor função basal tendem a ter melhores resultados. ^[12]

Comparação com outras técnicas

Várias meta-análises e grandes séries compararam a PRL com a PRA e a PLAR:

- PLAR vs. PRL: A PLAR tem em grande parte suplantado a PRL devido à maior precisão e ergonomia. No entanto, a PRL continua a ser uma opção viável, especialmente onde a cirurgia robótica não está disponível. Estudos sugerem que a PLAR oferece resultados oncológicos semelhantes com um perfil de recuperação funcional ligeiramente melhor (por exemplo, recuperação mais rápida da continência e da função erétil); contudo, as diferenças são frequentemente marginais e influenciadas pela experiência do cirurgião e pelo volume de casos ^[1,12].
- PRL vs. ORP: A PRL tem demonstrado fornecer resultados oncológicos equivalentes com os benefícios adicionais da cirurgia minimamente invasiva, embora os resultados funcionais, como continência e função erétil, possam favorecer ligeiramente a PLAR ^[10,13].

Conclusão:

A PRL é uma opção de tratamento altamente eficaz para o cancro da próstata localizado, proporcionando resultados oncológicos semelhantes aos da cirurgia aberta tradicional, com os benefícios adicionais de uma abordagem minimamente invasiva. Os resultados funcionais, como continência urinária e função erétil, também são comparáveis, embora sejam fortemente influenciados pela experiência do cirurgião e pelo estado pré-operatório do paciente. Como em todas as intervenções cirúrgicas, a seleção cuidadosa dos pacientes e o aconselhamento sobre os riscos e benefícios são cruciais para resultados ótimos.

Bibliografia

1. Menon, M., et al. "Laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes." *Journal of Urology*, 2002. 168(1): 16-20.
2. Guillonnet, B., & Vallancien, G. "Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique." *Journal of Urology*, 2000. 163(6): 1643-1649.
3. Novara, G., et al. "Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy." *European Urology*, 2012. 62(3): 418-430.
4. Sooriakumaran P, et al. "Oncologic Outcomes of Laparoscopic vs. Robotic-Assisted Radical Prostatectomy." *Eur Urol*. 2019.
5. Tewari AK, et al. "Biochemical Recurrence Following Radical Prostatectomy: A Comparative Study Between Laparoscopic and Robotic Surgery." *World J Urol*. 2021.
6. Lamb, B. W., et al. "Laparoscopic radical prostatectomy: 10-year oncological and functional outcomes in a UK tertiary referral centre." *BJU International*, 2016. 118(5): 735-740.
7. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 382.
8. Gandaglia G, et al. "Functional Outcomes After Radical Prostatectomy in High-Volume Centers: A Comparison Between Laparoscopic and Robotic Approaches." *J Urol*. 2021.
9. Mazzone E, et al. "Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis." *BJU Int*. 2020.

IX. Prostatectomia Radical Robótica

Estevao Lima, MD, FEBU, PhD

Professor Catedrático de Urologia, Escola de Medicina da Universidade do Minho
Coordenador da Urologia e Uro-oncologia dos Hospitais CUF

1. Introdução

A prostatectomia radical robótica (PRR) é atualmente a técnica mais utilizada nos melhores centros de referência no tratamento cirúrgico do cancro da próstata, devido à sua menor morbilidade peri-operatória, melhores resultados funcionais e menor tempo de recuperação, quando comparada com a prostatectomia radical aberta ou laparoscópica convencional [1]. Este procedimento utiliza a tecnologia robótica para realizar a prostatectomia, preservando, sempre que possível, a função erétil e a continência urinária, enquanto oferece excelentes resultados oncológicos [2]. O sistema robótico permite uma visão tridimensional aumentada, maior destreza cirúrgica através de braços articulados e eliminação de tremores, o que se traduz em movimentos precisos e controlados [3]. Nos últimos anos, surgiram inovações adicionais, como o robô de porta única (SP), que parece causar ainda menos trauma cirúrgico e uma recuperação mais rápida, embora estas tecnologias ainda estejam a ser avaliadas [4].

Indicações e Seleção de Doentes

As indicações para a PRR de acordo com a Associação Europeia de Urologia (EAU), são os doentes com cancro da próstata localizado e em alguns casos de doença localmente avançada (T3) [5]. A PRR também pode ser utilizada em doentes com cancro de risco mais elevado, embora, nestes casos, a cirurgia seja muitas vezes combinada com terapias adjuvantes, como radioterapia ou bloqueio hormonal, isto é, numa abordagem multimodal [6].

A seleção dos doentes para a PRR deve ser rigorosa, e fatores como idade, comorbilidades e esperança média de vida devem ser considerados [7]. Doentes com uma esperança média de vida inferior a 10 anos podem não ser os candidatos ideais, dado que o benefício da cirurgia a longo prazo pode ser limitado [8].

Técnicas Cirúrgicas

A PRR pode ser realizada através de várias abordagens, cada uma com suas particularidades, adaptadas ao perfil do doente e à experiência do cirurgião. Estas abordagens incluem a via transperitoneal, a via extraperitoneal, a preservação do espaço de Retzius (Retzius-sparing), a via perineal e, mais recentemente, a técnica transvesical com o robô SP.

1. Via transperitoneal

A via transperitoneal é a mais utilizada e a que oferece maior facilidade ao cirurgião pelo amplo espaço e campo [9]. No entanto, os trocares colocados na cavidade peritoneal parecem aumentar o risco de íleo pós-operatório, e maior risco de complicações no caso de hemorragia e urinoma pós-operatório [10].

2. Via extraperitoneal

Na via extraperitoneal, cria-se um espaço de trabalho entre o peritoneu e a parede abdominal com a colocação de um balão de dilatação tal como foi descrita por Estevao Lima na “CUF Technique” [9]. Esta abordagem é particularmente útil em doentes com cirurgia abdominal prévia e com impossibilidade de colocação do doente na “posição de Trendelenburg” [11]. Embora o espaço de trabalho seja menor, esta abordagem diminui o risco de complicações intraperitoneais e tem permitido uma recuperação pós-operatória mais curta, permitindo mesmo a sua utilização em ambulatório. Tem como inconveniente a impossibilidade da realização de uma linfadenectomia pélvica extensa [12].

3. Preservação do espaço de Retzius (Retzius-Sparing)

A técnica de “Retzius-sparing” é uma abordagem inovadora que preserva a anatomia do espaço de “Retzius”, permitindo uma recuperação mais rápida da continência urinária [13]. Esta técnica evita a lesão do ligamento puboprostático e das estruturas relacionadas com a continência. Alguns estudos têm demonstrado que esta técnica oferece uma recuperação mais precoce da continência em comparação com as abordagens convencionais, sem comprometer os resultados oncológicos nos cirurgiões com muita experiência [14]. No entanto, parece aumentar o risco de margens cirúrgicas positivas nomeadamente nos tumores anteriores da próstata sem comprometer o risco de recidiva bioquímica [15].

4. Via perineal

A via perineal é a menos utilizada na PRR. A incisão é feita através da região perineal, oferecendo um acesso direto à próstata, sem necessidade de entrar na cavidade abdominal. Esta técnica pode ser benéfica em doentes com obesidade mórbida ou que tenham múltiplas cirurgias abdominais anteriores [16].

5. Técnica transvesical com o robô SP

A mais recente inovação na PRR é a utilização do robô de porta única (SP) para a abordagem extraperitoneal ou a inovadora abordagem transvesical. Nesta última técnica, embora ainda em fase inicial de implementação, promete ser menos invasiva do que as técnicas anteriores, com menor trauma tecidual e recuperação mais rápida [17]. Estudos clínicos de longo prazo ainda estão a ser realizados para validar os resultados oncológicos e funcionais desta abordagem [18].

Vantagens da prostatectomia radical robótica

A PRR oferece várias vantagens comprovadas em relação às técnicas abertas e laparoscópicas. Vários estudos demonstram consistentemente que a PRR está associada a uma menor perda sanguínea intra-operatória, menor necessidade de transfusões e menor tempo de hospitalização [19]. Além disso, a visualização aumentada e a destreza proporcionada pelos braços robóticos

permitem uma preservação mais precisa dos feixes neurovasculares, o que contribui para uma melhor recuperação da função erétil e da continência urinária^[20].

Resultados Oncológicos

De acordo com as “guidelines” da EAU, a PRR oferece resultados oncológicos comparáveis à prostatectomia aberta^[21]. Os resultados oncológicos da PRR são muitos bons, com taxas de recorrência bioquímica inferiores a 10% em doentes de risco baixo e intermédio após 5 anos de follow-up^[22]. A ausência de margens cirúrgicas positivas é um dos principais fatores que determinam o sucesso oncológico a longo prazo, e a PRR tem demonstrado ser muito eficaz^[23]. Em doentes de risco elevado, a PRR pode ser combinada com radioterapia adjuvante ou hormoterapia, resultando em taxas de sobrevida livres de doença comparáveis às de outras abordagens terapêuticas^[24].

Desafios Futuros

Apesar das suas inegáveis vantagens, a PRR continua a ter um custo muito elevado o que limita o acesso em muitos hospitais. Os aparecimentos de novos sistemas robóticos poderão fazer com que o custo diminua. No entanto, a constante evolução tecnológica de novas plataformas robóticas, tais como o robô SP, dificilmente permitem a redução de custos, exigem uma adaptação contínua dos cirurgiões, bem como uma avaliação crítica dos riscos e benefícios a longo prazo.

Conclusão

A prostatectomia radical robótica tornou-se na referência do tratamento cirúrgico do cancro da próstata. Com vantagens substanciais em termos de resultados oncológicos, recuperação funcional e menor morbidade peri-operatória, a PRR oferece uma abordagem otimizada para o tratamento desta doença. No entanto, os desafios financeiros e a contínua evolução tecnológica impõem barreiras que devem ser superadas para garantir um acesso equitativo e sustentável dos cirurgiões e doentes a esta técnica.

Bibliografia

1. Menon M, Tewari A, Peabody J, Shrivastava A. Vattikuti Institute prostatectomy: technique. *J Urol.* 2003;169(6):2289–92.
2. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;59(5):702–7.
3. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Groote R, et al. Long-term survival outcomes of robot-assisted radical prostatectomy for high-risk prostate cancer patients: a multi-institutional study. *Eur Urol.* 2021;80(4):443–51.
4. Checucci E, De Cillis S, Veccia A, Pecoraro A, Amparore D, Manfredi M, et al. Single-port robotic-assisted radical prostatectomy: a systematic review and step-by-step description of the technique. *BJU Int.* 2020;126(6):769–77.
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467–79.
6. Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, Spahn M, Gontero P, Tosco L, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol.* 2015;33(4):163.e7–163.e13.
7. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting functional outcomes after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):418–30.
8. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):382–404.
9. Pinheiro A, Bargão Santos P, Lima E. CUF Technique. In: Autorino R, Nathan S, Ren S, Pavan N, Gu D, Sridhar A, editors. *Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Advanced Surgical Techniques*. 1st ed. Springer; 2022. p. 97–106.
10. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of functional outcomes after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):418–30.
11. Galfano A, Ascione A, Grimaldi S, et al. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for the Retzius-sparing technique. *Eur Urol.* 2010;58(3):457–61.
12. Albisinni S, De Groote R, Aoun F, et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: advantages and limitations of a new anatomic approach. *Front Surg.* 2019;6:35.
13. Simone G, Papalia R, Ferrero M, Guaglianone S, Misuraca L, Collura D, et al. Recovery of continence after robot-assisted radical prostatectomy using the Retzius-sparing approach. *Eur Urol.* 2019;75(4):660–7.
14. Peyronnet B, Pradère B, Veccia A, et al. Retzius-sparing versus standard robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2019;202(5):712–20.
15. Chauhan S, Coelho RF, Rocco B, et al. Retzius-sparing robotic-assisted radical prostatectomy: a critical analysis of the evidence to date. *Eur Urol.* 2021;78(4):503–14.
16. Galfano A, Piccinelli A, Artibani W. Retzius-sparing prostatectomy: a technical update after >500 cases. *BJU Int.* 2013;112(3):364–70.
17. Yuh B, Ruel NH, Mejia R, Wilson T, Ko C, Lee HJ, et al. Comparative analysis of pentafecta outcomes after robot-assisted versus open radical prostatectomy: a propensity score-matched study. *BJU Int.* 2014;114(6):820–9.
18. Kaouk JH, Garisto JD, Eltemamy M, et al. Robot-assisted radical prostatectomy using a single-port system. *BJU Int.* 2017;120(2):317–25.
19. Autorino R, Zargar H, Kaouk JH. Robotic single-port surgery: recent advances and future perspectives. *World J Urol.* 2013;31(4):609–14.
20. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of functional outcomes after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):418–30.
21. Rocco B, Matei DV, Melegari S, et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naïve centre: a matched-pair analysis. *BJU Int.* 2009;104(7):991–5.
22. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. Prognostic implications of subtype and extent of lymphadenectomy during radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75(5):938–45.
23. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, et al. Perioperative outcomes during 1500 robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomies. *J Am Coll Surg.* 2010;211(3):196–202.
24. Mottrie A, Schattelman P, De Naeyer G, et al. Impact of extended lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients with clinically localized prostate cancer undergoing robotic-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010;58(6):891–8.

X. PROSTATECTOMIA RADICAL - ABORDAGEM RETZIUS-SPARING

Eduardo Felício, João Varregoso - Hospital Fernando da Fonseca

Introdução

O cancro da próstata é a segunda neoplasia mais comum e é a quinta causa de morte relacionada com cancro em homens.¹

A prostatectomia radical é uma abordagem possível para o tratamento de homens com cancro da próstata localizado.²

A prostatectomia radical envolve a remoção de toda a próstata (com a sua cápsula e vesículas seminais), seguido da anastomose vesico-uretral.²

De um ponto de vista cirúrgico, a prostatectomia radical pode ser efectuada por uma abordagem convencional aberta, ou por uma abordagem minimamente invasiva. Das abordagens minimamente invasivas existem a prostatectomia radical laparoscópica assistida por robot, ou a prostatectomia radical laparoscópica.²

Os efeitos adversos da prostatectomia radical envolvem a incontinência urinária, e a disfunção eréctil, que influenciam negativamente a qualidade de vida.³

Com vista a reduzir os efeitos adversos da prostatectomia radical, têm sido feitas modificações à técnica cirúrgica, entre elas a prostatectomia radical Retzius-sparing.

Em 2010, Bocciardi propôs uma nova abordagem à prostatectomia radical. Esta nova abordagem envolve uma preservação total do componente anterior, que contém os feixes neurovasculares, o véu de Afrodite, a fâscia endopélvica, ligamentos pubouretrais, que se tratam de estruturas que se pensa terem um papel na manutenção da continência e da potência.⁴

Deste modo, visa a dissecação do fundo recto-vesical, que mimetiza em alguns aspectos a abordagem perineal aberta.⁵

Indicações e vantagens da técnica

As indicações para esta técnica são idênticas às da prostatectomia radical.

No caso de homens com antecedentes cirúrgicos de cirurgia no espaço retropúbico, como por exemplo no caso de doentes submetidos a hernioplastia inguinal com colocação de prótese, esta técnica parece ser vantajosa.

A evicção do espaço retropúbico, facilita, em caso de necessidade, a colocação de próteses penianas, esfíncteres urinários artificiais ou transplantação renal.⁶

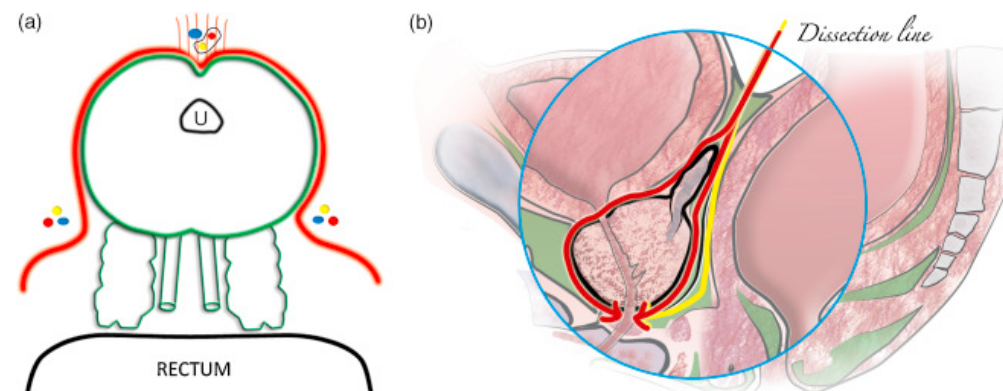


Figura 1 "A New Anatomic Approach for Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy" Galfano et al.⁴

Recorrência bioquímica e margens cirúrgicas

No que diz respeito a margens cirúrgicas, a abordagem Retzius-sparing parece apresentar uma maior taxa de margens positivas comparativamente com a abordagem convencional. No entanto, é importante salientar que a qualidade de evidência é muito baixa.⁶

Limitações da técnica

Em termos de limitações, o facto de se trabalhar numa área anatómica mais limitada, com pontos de referência anatómicos menos familiares, pode tornar-se mais desafiante.

Durante a dissecação dos pedículos laterais, é impossível observar a posição dos meatos ureterais após a divisão do colo vesical. Isto torna-se principalmente limitante no caso de próstatas maiores (>60g) e em casos de doença localmente avançada.

Como resultado, as taxas de margens positivas podem ser mais altas versus a prostatectomia radical retropúbica.

Ainda que não seja específico desta abordagem, como complicações possível de qualquer prostatectomia radical (independentemente da via de abordagem) existe a incontinência urinária, a disfunção eréctil, as contrações do colo vesical com necessidade de procedimentos subsequentes, perdas hemáticas com eventual necessidade de transfusões sanguíneas, e lesão de estruturas intraoperatórias anatomicamente vizinhas, como o recto, o intestino delgado ou o colón.⁶

Bibliografia

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. Epub 20210204. doi: 10.3322/caac.21660. PubMed PMID: 33538338

2 Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-62. Epub 20201107. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042. PubMed PMID: 33172724.

3 Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU International* 2018;121(6):845-53.

4 Galfano, A. et al. (2010) 'A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: A feasibility study for completely intrafascial surgery', *European Urology*, 58(3), pp. 457-461. doi:10.1016/j.eururo.2010.06.008.

5 Wiygul JB, Harris MJ, Dahm P. Early patient self-assessed outcomes of nerve-sparing perineal prostatectomy. *Urology* 2005;66(3):582-6.

6 Rosenberg, J. E., Jung, J. H., Edgerton, Z., Lee, H., Lee, S., Bakker, C. J., & Dahm, P. (2020). Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Library*, 2020(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013641.pub2>

XI. Cancro da Próstata Oligometastático

Manuel Ferreira Coelho
Hospital Fernando Fonseca

Define-se Cancro da próstata oligometastático como uma condição em que a doença se espalhou para um número limitado de locais fora da próstata. Por definição, oligometastático é definido como, 3 lesões ou menos em PSMA PET/CT ou em exames de imagem convencionais MRI/CT e/ou cintigrafia óssea.

Geralmente estão restritas a áreas próximas, como os gânglios pélvicos e os ossos ilíacos.

Existem 2 grupos de estudos neste “setting” da doença:

Tratamento dirigido ao primário: Prostatectomia Radical em doença oligometastática, onde ainda não existem resultados definitivos.

TRoMbone- Este ensaio compara o tratamento standard com prostatectomia radical em doentes oligometastáticos. O estudo foi iniciado em 2017-18 e os resultados publicados em 2022. Os investigadores concluíram da efectividade da cirurgia radical em doença oligometastática síncrona, em adição aos tratamentos standard sistémicos, e recomendam que seja efectuado um estudo em larga escala. A cirurgia parece ser segura, sem impacto substancial na QoL, neste estudo. Um estudo randomizado controlado é actualmente necessário, para propor este componente adicional num “setting” multimodal em doença Oligometastática.

Outros trabalhos estão em curso, tais como, G-RAMPP; SWOG1802; SIMCAP; IP-2-Atlanta; FUçcc-OMPG, mas ainda sem resultados.

Tratamentos dirigidos às metastases:

STOMP

ORIOLE

A utilização de tratamentos dirigidos às metastases (MDT), está rapidamente a crescer, STOMP e ORIOLE, são os 2 únicos estudos prospectivos que comparam a Radioterapia Estereotáxica versus observação em doentes com oligometastases metácronas em doentes castração sensíveis (omCSPC). Ambos demonstraram que ocorreu um aumento do tempo de Sobrevivência Livre de Terapêutica de Privação Androgénea e de PFS.

No ensaio STOMP, demonstrou-se um aumento da Sobrevivência Específica de Doença no grupo onde foi efectuada a ablação de todas as metastases contra o grupo que ficou em vigilância. No ensaio ORIOLE demonstrou-se um aumento do PFS no grupo que tratou as metastases com Radioterapia SBRT, contra o grupo que se manteve em vigilância.

Recentemente a análise combinada dos resultados dos ensaios STOMP e ORIOLE confirmam uma melhoria significativa na PFS em favor do grupo que fez tratamento dirigido às metastases (HR:0,44 p<0,0001)

Assim a abordagem multidisciplinar parece ser efectiva em doentes comCSPC, e actualmente avalia-se a utilidade de biomarcadores genómicos, para orientar e estratificar estes tratamentos.

Bibliografia

Feasibility and safety of radical prostatectomy for Oligo-metastatic prostate cancer: The testing Radical Prostatectomy in men with prostate cancer and oligo-metastases the boné (TRoMbone) trial; BJU 2022 Jul;130(1):43-453

Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al: Surveillance or Metastasis-directed therapy for Oligometastatic prostate cancer: A prospective, randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol 36:446-453,2018

Phillips R, Shi WY, Deek M, et al: Outcomes of Observation Vs Stereotactic ablative radiotherapy for Oligometastatic prostate cancer: The ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 6:650-659,2020

XII. Carcinoma da próstata hormono-sensível metastático (CPHSm)

Mariana Malheiro - CUF Tejo
 Maria Abreu - Hospital de São Francisco Xavier
 Tânia Duarte - Hospital de São Francisco Xavier
 Nunes Marques - Hospital de São Francisco Xavier

Definição

O termo carcinoma da próstata hormono-sensível metastático (CPHS) é utilizado para definir doentes que ainda não iniciaram terapêutica de privação androgénica (ADT) ou cuja doença progrediu enquanto não estavam sob ADT. Com metastases ganglionares não regionais, ósseas ou viscerais, em TC/RMN e/ou cintigrafia óssea.

Nos doentes com CPHS metastático (doença M1) torna-se importante avaliar o volume (CHAARTED) e o risco (LATITUDE) da doença:

	Alto	Baixo
CHAARTED (Volume)	<ul style="list-style-type: none"> Metástases viscerais (metastização ganglionar não é considerada metastização visceral) Presença de ≥ 4 lesões ósseas incluindo, pelo menos uma, fora da coluna vertebral ou cintura pélvica 	Não alto
LATITUDE (Risco)	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 características de alto risco: <ul style="list-style-type: none"> ◇ ≥ 3 metástases ósseas ◇ Metástases viscerais ◇ ISUP ≥ 4 	Não alto

Tratamento

1. Terapêutica de privação de androgénios

Em todos os doentes, deve ser proposta a terapêutica de privação hormonal de androgénios, com recurso a análogos ou antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofina (LHRH), ou através de castração cirúrgica.

- ADT em monoterapia ou até mesmo vigilância podem ser opções viáveis para doentes com doença metastática assintomática e com uma esperança de vida inferior a 5 anos.

2. Doença de Alto Volume

2.1 Doença de alto volume em doente considerado fit (ECOG PS 0/1)

2.1.1 Optar pela terapêutica tripla, isto é, ADT e docetaxel (75mg/m² IV, a cada 3 semanas) em associação com

Abiraterona 1000mg id + Prednisolona 5mg bid:

- **Ensaio PEACE-1:** Este ensaio incluiu doentes com CPHS metastático, na sua maioria com doença de alto volume, tendo mostrado benefício na adição de abiraterona à terapêutica padrão, ADT e quimioterapia com docetaxel, com melhoria da sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão imagiológica.
- **Evidência:** A combinação da abiraterona com ADT e docetaxel, melhorou a sobrevivência global (HR 0,75, 95% CI 0,59–0,95; p=0,017) e a sobrevivência livre de progressão imagiológica (HR 0,50, IC de 99,9% 0,34–0,71; p<0,0001), independentemente do volume de doença; com um aumento modesto da toxicidade, principalmente hipertensão, mas sem maior toxicidade hematológica ou neurológica.

ou,

Darolutamida 600mg bid:

- **Ensaio ARASENS:** Este ensaio mostrou que nos doentes com CPHS metastático, a adição da darolutamida à terapêutica com docetaxel e ADT melhorou a sobrevivência global e reduziu o risco de morte.
- **Evidência:** A combinação da darolutamida com ADT e docetaxel, melhorou a sobrevivência global aos 4 anos (62,7%; 95% CI, 58,7– 66,7) quando comparado ao grupo placebo (50,4%; 95% CI, 46,3–54,6); neste grupo o risco de morte foi inferior em cerca de 32% (HR, 0,68; 95% CI, 0,57–0,80; P < .001). A terapêutica tripla também aumentou o tempo até à resistência à castração (HR, 0,36; 95% CI, 0,30–0,42; P < .001), a sobrevivência livre de eventos esqueléticos (HR, 0,61; 95% CI, 0,52–0,72; P < .001) e o tempo até início de terapêutica sistémica subsequente (HR, 0,39; 95% CI, 0,33–0,46; P < .001). Não existiu aumento da toxicidade com a terapêutica tripla.
- **Conclusões ensaios PEACE-1 e ARASENS:** a terapêutica tripla, com abiraterona ou darolutamida, é recomendada nos doentes com CPHS metastático, de alto volume de novo, em doentes considerados fit (ECOG PS 0/1).

2.2 Doença de alto volume em doente não fit para terapêutica com docetaxel

2.2.1 ADT em associação com (ensaos descritos na secção seguinte)

Abiraterona 1000mg id + Prednisolona 5mg bid (ensaos LATITUDE/STAMPEDE) ou, Apalutamida 240mg id (ensaio TITAN) ou, Enzalutamida 160mg id (ensaos ENZAMET/ARCHES)

Conclusão: Abiraterona, ou apalutamida ou enzalutamida, combinadas com ADT são recomendadas para doentes com CPHS metastático de alto volume/alto risco, em doentes não fit para terapêutica com docetaxel.

3. Doença de baixo volume

3.1 Terapêutica hormonal em combinação com ADT

3.1.1 Abiraterona 1000mg id + Prednisolona 5mg bid

- **Ensaos LATITUDE e STAMPEDE:** O LATITUDE incluiu doentes com CSPC metastático de baixo volume, mas análises subsequentes, incluindo dados do braço do STAMPEDE, mostraram que os doentes com baixo volume de doença também obtêm benefício desta combinação.
- **Evidência:** A combinação de abiraterona e prednisolona com a terapêutica ADT melhorou a sobrevivência global (LATITUDE: HR 0,62; IC 95% 0,51–0,75; p < 0,001; STAMPEDE: HR 0,74; IC 95% 0,62–0,88; p = 0,001) e a sobrevivência livre de progressão em doentes com CPHS metastático, incluindo aqueles com baixo volume de doença.
- **Conclusão:** Abiraterona combinada com ADT é recomendada para doentes com CPHS metastático de baixo volume, sendo considerada uma das opções padrão.

3.1.2 Apalutamida 240mg id

- **Ensaio TITAN:** Este ensaio mostrou que a adição de apalutamida à ADT melhorou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão em doentes com CPHS metastático, independentemente do volume da doença.
- **Evidência:** a Apalutamida demonstrou uma melhoria significativa na sobrevivência global (HR 0,62; IC 95% 0,51–0,75; p < 0,001) e na sobrevivência livre de progressão (HR 0,28; IC 95% 0,25–0,32; p < 0,001), sendo eficaz tanto em doença de baixo volume como de alto volume.
- **Conclusão:** a Apalutamida com ADT é uma opção viável para doentes com doença de baixo volume, oferecendo um controlo eficaz da doença com um perfil de toxicidade manejável.

3.1.2 Enzalutamida 160mg id

- **Ensaios ENZAMET/ARCHES:** Ambos os ensaios clínicos demonstraram que a enzalutamida combinada com ADT resulta num benefício significativo na sobrevivência global e na progressão livre de doença. No ENZAMET, a enzalutamida demonstrou benefício tanto em doentes com doença de alto volume como de baixo volume.
- **Evidência:** A análise de subgrupos no ensaio ENZAMET, demonstrou que o benefício na sobrevivência global era transversal ao alto ou baixo volume. No subgrupo de baixo volume, o tratamento com enzalutamida manteve eficácia semelhante aos outros inibidores do receptor de andrógenos, mostrando melhoria na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global (ENZAMET: HR 0,63; IC 95% 0,51–0,78; $p < 0,001$).
- **Conclusão:** a Enzalutamida é uma alternativa eficaz para doentes com CPHS metastático de baixo volume, especialmente para aqueles que podem ter contra-indicações para outras opções terapêuticas.

3.2 ADT com Radioterapia ao Tumor Primário

3.2.1 Radioterapia (RT) no Tumor Primário

Para os doentes com doença de baixo volume, a radioterapia ao tumor primário, em associação com ADT, demonstrou benefícios de sobrevivência, conforme o estudo STAMPEDE e HORRAD.

- **Evidência:** O braço da radioterapia no STAMPEDE mostrou que doentes com CSPC metastático de baixo volume que receberam RT prostática em combinação com ADT tiveram uma melhoria significativa na sobrevivência global (HR 0,80; IC 95% 0,65–0,99; $p = 0,04$) em comparação àqueles tratados apenas com ADT. O ensaio HORRAD (2016) não mostrou benefício significativo na sobrevivência global para doentes com alto volume de doença, mas sugeriu um benefício potencial em subgrupos de baixo volume.
- **Conclusão:** A RT prostática deve ser considerada para doentes com CSPC metastático de baixo volume, como parte de uma abordagem multimodal.

3.2.2 Associações com Radioterapia

- **Abiraterona + Prednisolona + RT:** Como descrito no STAMPEDE, a combinação de ADT, abiraterona e prednisolona com RT ao tumor primário mostrou um benefício adicional de sobrevivência em doentes com doença metastática.
 - ◊ **Conclusão:** Esta combinação pode ser uma opção para doentes com baixo volume, sendo considerada em casos de risco mais elevado ou conforme a preferência clínica.
- **Docetaxel (categoria 2B):** Em doentes com CSPC metastático de baixo volume, o uso de docetaxel em combinação com ADT tem sido menos claro, pois o benefício de docetaxel foi mais pronunciado em doença de alto volume, conforme o estudo CHAARTED.
 - ◊ **Evidência:** No subgrupo de baixo volume, o docetaxel não mostrou melhora significativa de sobrevivência (HR 0,76; IC 95% 0,60–0,96; $p = 0,02$), levando à sua classificação como categoria 2B nas guidelines, sendo menos preferido nesta população.

- ◊ **Conclusão:** Docetaxel pode ser uma opção, mas deve ser considerado com cautela em doentes de baixo volume, principalmente quando outras alternativas mais eficazes (inibidores de receptor de andrógenos) estão disponíveis.

3.3. Radioterapia Propriamente Dita em Doença Oligometastática

3.3.1. Radioterapia Prostática em Doença de Baixo Volume

Para doentes com 1-4 lesões metastáticas ósseas e ECOG PS 0-1, o tratamento com RT ao tumor primário, associado ao tratamento sistémico, é uma prática recomendada.

- **Evidência:** Os dados do STAMPEDE corroboram a eficácia da RT prostática nestes doentes, levando a uma melhora na sobrevivência.
- **Conclusão:** Deve ser fortemente considerado em doentes com ECOG PS 0-1 e até quatro lesões metastáticas ósseas

3.3.2. Radioterapia Dirigida às Metástases:

Para doentes com doença oligometastática (1-4 lesões), o conceito de terapêutica dirigida a metástases (MDT) está em crescimento, com dados recentes de que o tratamento das metástases pode atrasar a progressão da doença e melhorar o controlo local (Estudos SABR-COMET, STOMP).

Discussão caso a caso: A radioterapia dirigida às metástases pode ser considerada em doentes oligometastáticos selecionados, especialmente quando há poucas lesões ósseas e bom performance status.

A escolha do tratamento ideal para o CPHS metastático de baixo volume deve considerar múltiplos fatores, incluindo o estado funcional do doente (ECOG), características moleculares do tumor, preferências do doente, perfil de toxicidade dos tratamentos e disponibilidade de recursos. A personalização do tratamento com base na evidência científica disponível pode otimizar os resultados e a qualidade de vida dos doentes.

Bibliografia

1. PEACE-1 trial: Fizazi et al., “Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design”; *The Lancet*, 2022.
2. ARASENS trial: Hussain et al., “Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial”; *Journal of Clinical Oncology*, 2023.
3. LATITUDE trial: Fitzgerald et al., “Abiraterone plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial.” *The Lancet Oncology*, 2019.
4. STAMPEDE Trial: James 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.”; *The Lancet*, 2016.
5. TITAN Trial: Smith et al., “Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer.”; *New England Journal of Medicine*, 2019.
6. ENZAMET Trial: Fizazi et al., “Enzalutamide plus standard of care in metastatic prostate cancer.”; *New England Journal of Medicine*, 2014.
7. ARCHES Trial: James et al., “Enzalutamide in combination with androgen deprivation therapy in metastatic prostate cancer (ARCHES).”; *The Lancet*, 2020.
8. CHARTED Trial: de Wit et al., “CHARTED: Impact of docetaxel addition to androgen deprivation therapy on survival in high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer.”; *The New England Journal of Medicine*, 2015.
9. HORRAD Trial: Parker et al., “Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomised controlled trial.”; *The Lancet Oncology*, 2016.
10. SABR-COMET Trial: Palma et al., “Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial.”; *The Lancet Oncology*, 2020.
11. STOMP Trial: Ost et al., “Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: A randomised controlled phase II trial.”; *The Lancet Oncology*, 2018.

XIII. Hormonoterapia no Cancro da Próstata

António Modesto Pinheiro, Unidade Local de Saúde Amadora Sintra, E.P.E.

Pedro Miguel Baltazar, Unidade Local de Saúde São José, E.P.E.

Aléxia Abreu Gomes, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.

1. Introdução

A hormonoterapia, também conhecida como terapia de privação androgénica (TPA), desempenha um papel crucial no tratamento do cancro de próstata, particularmente nas fases avançadas ou metastáticas da doença.

2. Princípios da Hormonoterapia

A maioria dos cancros da próstata são dependentes dos androgénios para o seu crescimento e sobrevivência. Os androgénios, como a testosterona, são produzidos principalmente nos testículos (90%) e, em menor escala, nas glândulas suprarrenais (10%). A hormonoterapia visa reduzir a produção de androgénios ou bloquear a sua acção, limitando assim o crescimento tumoral.

3. Tipos de Hormonoterapia

3.1 Orquidectomia

A orquidectomia, também conhecida como castração cirúrgica, consiste na remoção dos testículos. Este procedimento resulta numa redução rápida (efeito em 12h) e significativa dos níveis de androgénios, sendo um método eficaz, mas irreversível, de controlo hormonal ⁽¹⁾. Embora eficaz, a aceitação pelos pacientes pode ser limitada devido ao impacto psicológico e à irreversibilidade do procedimento.

3.2 Agonistas do LHRH (Hormona Libertadora de Gonadotrofinas)

Os agonistas do LHRH são fármacos que mimetizam a acção da hormona libertadora de gonadotrofinas. Estes fármacos, como a leuprorelina, a goserrelina e a triptorelina, inicialmente estimulam a produção de LH (hormona luteinizante) e, conseqüentemente, de testosterona resultando num período de flare-up da doença inicial. Contudo, a estimulação contínua resulta numa dessensibilização dos receptores de LHRH na hipófise, levando à supressão da produção de LH e, subsequentemente, à castração bioquímica. Neste período de flare-up, poderá haver agravamento sintomático, pelo que é recomendada a administração de antiandrogénio durante as primeiras 4 semanas de tratamento ⁽²⁾. Este método é reversível, e o tratamento é geralmente administrado por via subcutânea ou intramuscular a cada 1, 3 ou 6 meses. O efeito é obtido em 2 a 4 semanas após o início do tratamento ⁽³⁾.

3.3 Antagonistas do LHRH

Os antagonistas do LHRH, como o degarelix, bloqueiam directamente os receptores de LHRH na hipófise, impedindo a libertação de LH e FSH (hormona foliculo-estimulante) e, assim, evitando a produção de testosterona. Ao contrário dos agonistas do LHRH, os antagonistas não causam o efeito de flare-up, sendo uma opção vantajosa em situações onde a rápida redução dos níveis de testosterona é desejável (efeito em 3 dias) ⁽³⁾.

3.4. Antiandrogénios

Os antiandrogénios são fármacos que bloqueiam os receptores de androgénios nas células tumorais, impedindo que a testosterona exerça a sua acção. Existem duas classes principais de antiandrogénios:

- **Antiandrogénios não esteróides:** Esta classe pode ser subdividida em dois grupos principais:
 1. **Primeira geração:** Incluem fármacos como a bicalutamida, flutamida e nilutamida. Estes fármacos são frequentemente usados em combinação com agonistas do LHRH, numa estratégia conhecida como bloqueio androgénico completo. Contudo, a sua eficácia é limitada pela capacidade do receptor androgénico em desenvolver mutações que permitem a activação do receptor mesmo na presença de antiandrogénios ⁽⁴⁾.
 2. **Nova geração:** Desenvolvidos para superar as limitações dos antiandrogénios de primeira geração, estes novos agentes incluem a enzalutamida, apalutamida e darolutamida. Estes fármacos apresentam uma afinidade mais elevada pelo receptor androgénico e são capazes de inibir a sua translocação nuclear e a ligação ao ADN, resultando numa supressão mais eficaz da sinalização androgénica ⁽⁴⁾. A darolutamida tem uma estrutura química única que limita a sua passagem pela barreira hematoencefálica, o que poderá reduzir os efeitos secundários neurológicos.
- **Antiandrogénios esteróides:** Como a ciproterona, que tem um duplo mecanismo de acção, bloqueando os receptores de androgénios e suprimindo a produção de LHRH ao nível da hipófise. Contudo, estes têm um perfil de efeitos secundários significativo, limitando a sua utilização ⁽⁵⁾.

3.5. Inibidores da Síntese de Androgénios

Estes fármacos visam reduzir a produção de androgénios a partir de fontes tanto testiculares como adrenais. O abiraterona é um exemplo desta classe, que inibe a enzima CYP17A1, crucial na via de síntese de androgénios. A abiraterona é frequentemente utilizada em combinação com corticoides para minimizar os efeitos secundários resultantes da inibição da síntese de esteroides adrenais ⁽⁶⁾.

4. Tipos de Bloqueio Androgénico

Existem duas abordagens principais para a administração da hormonoterapia: o bloqueio androgénico contínuo e o bloqueio androgénico intermitente.

4.1. Bloqueio Androgénico Contínuo

O bloqueio androgénico contínuo (BAC) envolve a supressão constante dos níveis de testosterona durante todo o tratamento. A terapia é mantida sem interrupções, o que pode resultar numa maior eficácia na supressão da doença, mas está também associada a efeitos secundários prolongados ⁽⁷⁾.

4.2. Bloqueio Androgénico Intermitente

O bloqueio androgénico intermitente (BAI) é uma estratégia que alterna períodos de tratamento hormonal com períodos de pausa, durante os quais o tratamento é interrompido e permite-se que os níveis de testosterona recuperem. Esta abordagem visa minimizar os efeitos secundários a longo prazo associados ao bloqueio androgénico contínuo, como o impacto na qualidade de vida e o risco de complicações metabólicas. A nível de sobrevida, não se pode excluir que o BAI poderá ser inferior em comparação com BAC, pelo que o BAC é a opção preferida ⁽⁷⁾.

5. Bloqueio Hormonal: Monoterapia vs. Combinação de Agentes

5.1. Bloqueio Hormonal em Monoterapia

O bloqueio hormonal em monoterapia refere-se ao uso de um único agente terapêutico para suprimir a produção de androgénios ou bloquear a sua acção. As opções mais comuns incluem agonistas ou antagonistas do LHRH e antiandrogénios não esteróides de primeira geração. A monoterapia com antiandrogénios, como a bicalutamida, é uma opção menos agressiva que a castração química ou cirúrgica, contudo está associado a piores resultados oncológicos ao nível de sobrevida global, progressão clínica, falência do tratamento e descontinuação terapêutica por efeitos adversos ⁽⁸⁾. Desta forma, não são recomendados habitualmente em monoterapia.

5.2. Bloqueio Hormonal com Combinação de Agentes

A combinação de agentes no bloqueio hormonal envolve o uso de mais de um tipo de terapia hormonal simultaneamente para maximizar a supressão androgénica. As estratégias de combinação mais comuns incluem:

- **Bloqueio Androgénico Completo:** Esta estratégia combina um agonista ou antagonista do LHRH com um antiandrogénio não esteróide de primeira geração. Estudos mostram que este bloqueio pode oferecer uma mínima vantagem em termos de sobrevivência em comparação com a monoterapia, contudo, com aumento dos efeitos adversos ⁽⁹⁾.

4. Tipos de Bloqueio Androgénico

- Combinação de novos antiandrogénicos e inibidores da síntese de androgénicos com agonistas ou antagonistas LHRH: A utilização de agentes da nova geração, como enzalutamida ou apalutamida, em combinação com agonistas ou antagonistas do LHRH, tem mostrado benefícios significativos em termos de prolongamento da sobrevivência global e do tempo até à progressão da doença, mesmo em doentes com cancro da próstata resistente à castração.

A escolha entre monoterapia e combinação de agentes depende de vários factores, incluindo o estadió da doença, o perfil de risco do paciente, a tolerância aos efeitos secundários e as preferências individuais do doente.

6. Impacto da Terapêutica Hormonal na Saúde e Qualidade de Vida

A realização de terapêutica de privação androgénica associa-se a um conjunto importante de efeitos adversos com impacto na saúde cardiometabólica, óssea, sexual e psicológica.

Estes efeitos adversos e consequente impacto na qualidade de vida (QdV) dos doentes podem ser prevenidos ou mitigados com recurso a medidas de prevenção e educação para a saúde apropriadas.

3. Tipos de Hormonoterapia

6.1 Impacto cardiometabólico

A terapêutica de privação androgénica associa-se a alterações que, no seu conjunto, aumentam o risco de eventos cardiovasculares. Nos doentes com cancro da próstata, a doença cardiovascular é a primeira causa de morte por outras causas que não a doença neoplásica e, nos doentes com cancro da próstata localizado, a morte de causa cardiovascular é mais comum do que a morte diretamente relacionada com o cancro ⁽¹⁰⁾. Tal deve-se, em grande medida, ao desenvolvimento de um perfil lipídico mais aterogénico, risco de hipertensão arterial, resistência à insulina e a alterações pro-inflamatórias no endotélio vascular, que culminam em eventos cardiovasculares major, como eventos trombóticos, enfarte agudo do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais.

Assim, antes de iniciar TPA, e uma vez que a incidência de eventos cardiovasculares é maior nos primeiros 6 meses de tratamento, deve ser realizada uma avaliação do risco cardiovascular individual, através de calculadoras de risco validadas e, se necessário, solicitar uma avaliação pré-terapêutica pela cardiologia.

A evidência do uso de estatinas, em particular nos doentes com cancro da próstata, é crescente, podendo considerar-se iniciar terapêutica com estatinas de moderada intensidade, como a atorvastatina na dose de 10mg ⁽¹¹⁾, nos doentes de maior risco cardiovascular.

6.2 Impacto na densidade óssea

O tratamento com TPA associa-se a uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com um risco acrescido de osteoporose e fraturas patológicas (incremento de risco que ronda os 40%) (12). A DMO diminui rapidamente após o início do tratamento (6 a 12 meses) e está dependente da dose, persistindo o risco de fratura além da descontinuação da terapêutica.

Assim, torna-se imperativa a avaliação do doente antes do início do tratamento hormonal com ferramentas validadas de cálculo do risco de fraturas, como o “Fracture Risk Assessment Tool” (FRAX score), e por densitometria óssea, que deve ser repetida a cada 1 a 3 anos.

A terapêutica antirreabsortiva deve ser recomendada caso a caso, consoante o risco de fratura. Deste grupo, destaca-se o alendronato semanal ou o ácido zoledrónico anual. A monitorização dos doentes revela-se de extrema relevância, uma vez que estes tratamentos não são inócuos, podendo causar hipocalcemia.

6.3 Impacto na saúde sexual

O objetivo da TPA é atingir níveis de castração hormonal, comprometendo inevitavelmente a função sexual. A disfunção erétil é o efeito adverso mais comumente reportado, atingindo mais de 90% dos doentes ⁽¹³⁾. Refere-se ainda, redução da libido, anorgasmia e redução da dimensão do pénis e dos testículos. É também frequente a ocorrência de ginecomastia, aumento de peso, centralização da gordura corporal e perda de massa muscular, aspetos também determinantes da qualidade de vida e conceito de imagem corporal destes doentes.

Os efeitos na saúde sexual podem persistir após término ou interrupção do tratamento, pelo que é perentório estabelecer com o doente expectativas realistas para a sua atividade sexual.

6.4 Impacto psicológico

O uso de TPA está associado a alterações psicológicas relevantes, referindo-se essencialmente o risco acrescido de depressão (três vezes superior), ansiedade, labilidade emocional e declínio cognitivo. O risco de depressão aumenta com tratamentos hormonais mais prolongados ⁽¹⁴⁾.

Assim, é relevante avaliar os doentes consoante o risco com ferramentas de screening validadas para a depressão e ansiedade, de que são exemplos o “Patient Health Questionnaire – 9” (PHQ) e o “Generalized Anxiety Disorder – 7” (GAD-7), com posterior referência aos cuidados de saúde primários ou à especialidade de psiquiatria.

7. O que podem os doentes fazer para diminuir os efeitos colaterais da terapêutica hormonal na qualidade de vida dos doentes

Pacientes sob TPA requerem acompanhamento regular, incluindo a realização de hemograma, avaliação de função renal, doseamento de testosterona sérica, calcémia e fosfatase alcalina, com periodicidade trimestral ou semestral, bem como a avaliação analítica de parâmetros metabólicos, pelo menos uma vez ao ano.

A avaliação regular da função hepática tem como objetivos detetar toxicidade terapêutica e/ou progressão de doença. Esta avaliação deverá ser feita com uma periodicidade semestral a anual. De forma a reduzir o risco cardiometabólico, todos os doentes devem ter uma monitorização regular da glicemia em jejum e HbA1c (no início da instituição terapêutica e posteriormente de forma rotineira), bem como do perfil lipídico. Doentes com diabetes devem ser avaliados em consulta de endocrinologia e deve considerar-se uma avaliação por cardiologia em doentes com doença cardiovascular ou com idade superior a 65 anos.

A monitorização da saúde óssea deve ser realizada no início da TPA. Sugere-se a realização de densitometria óssea com periodicidade bianual e monitorização dos níveis de vitamina D e cálcio de forma regular. Na presença de osteoporose deve considerar-se o recurso a agentes protetores ósseos.

As alterações do estilo de vida são um fator chave na abordagem de doentes sob terapêutica de privação hormonal. A atividade física mantida, regular e monitorizada, permite diminuir o risco cardiovascular, aumentar a perda de massa corporal, diminuir a sensação de astenia, incrementar a qualidade do sono e preservar a saúde mental, com melhorias comprovadas da manutenção da QdV dos doentes⁽¹⁵⁾.

A alteração do padrão alimentar, a supressão de hábitos tabágicos e a redução da ingestão de bebidas alcoólicas, assim como a promoção da realização de uma dieta mediterrânica são fatores comprovadamente associados à preservação da saúde cardiometabólica nos doentes sob TPA⁽¹⁶⁾.

Bibliografia

1. Desmond, A. D., Arnold, A. J., & Hastie, K. J. (1988). Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *British journal of urology*, 61(2), 143–145. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1988.tb05063.x>
2. Bubleby G. J. (2001). Is the flare phenomenon clinically significant?. *Urology*, 58(2 Suppl 1), 5–9. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01235-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01235-3)
3. Abufaraj, M., Iwata, T., Kimura, S., Haddad, A., Al-Ani, H., Abusubaih, L., Moschini, M., Briganti, A., Karakiewicz, P. I., & Shariat, S. F. (2021). Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *European urology*, 79(1), 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.002>

4. Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R., Hess, D. L., Kalthorn, T. F., Higano, C. S., True, L. D., & Nelson, P. S. (2008). Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer research*, 68(11), 4447–4454. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0249>
5. Hedlund, P. O., Damber, J. E., Hagerman, I., Haukaas, S., Henriksson, P., Iversen, P., Johansson, R., Klarskov, P., Lundbeck, F., Rasmussen, F., Varenhorst, E., Viitanen, J., & SPCG-5 Study Group (2008). Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 42(3), 220–229. <https://doi.org/10.1080/00365590801943274>
6. de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K. N., Jones, R. J., Goodman, O. B., Jr, Saad, F., Staffurth, J. N., Mainwaring, P., Harland, S., Flaig, T. W., Hutson, T. E., Cheng, T., Patterson, H., Hainsworth, J. D., Ryan, C. J., Sternberg, C. N., ... COU-AA-301 Investigators (2011). Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*, 364(21), 1995–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
7. Hussain, M., Tangen, C. M., Berry, D. L., Higano, C. S., Crawford, E. D., Liu, G., Wilding, G., Prescott, S., Kanaga Sundaram, S., Small, E. J., Dawson, N. A., Donnelly, B. J., Venner, P. M., Vaishampayan, U. N., Schellhammer, P. F., Quinn, D. I., Raghavan, D., Ely, B., Moinpour, C. M., Vogelzang, N. J., ... Thompson, I. M., Jr (2013). Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine*, 368(14), 1314–1325. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212299>
8. Moffat L. E. (1990). Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *European urology*, 18 Suppl 3, 26–27. <https://doi.org/10.1159/000463975>
9. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. (2000). *Lancet (London, England)*, 355(9214), 1491–1498.
10. Weiner, A. B., Li, E. V., Desai, A. S., Press, D. J., & Schaeffer, E. M. (2021). Cause of death during prostate cancer survivorship: A contemporary, US population-based analysis. *Cancer*, 127(16), 2895–2904. <https://doi.org/10.1002/cncr.33584>
11. Jayalath, V. H., Clark, R., Lajkosz, K., Rouhi Fazelzad, F., Flesher, N. E., Klotz, L. H., & Hamilton, R. J. (2022). Statin Use and Survival Among Men Receiving Androgen-Ablative Therapies for Advanced Prostate Cancer. *JAMA Network Open*, 5(11), e2242676–e2242676. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.42676>
12. Wu, C., Po Yen Chen, Wang, S.-W., Meng Hsuan Tsai, Chin, Y., Ching Ling Tai, Luo, H., Wang, H.-J., & Chen, C.-Y. (2021). Risk of Fracture During Androgen Deprivation Therapy Among Patients With Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.652979>
13. Corona, G., Filippi, S., Comelio, P., Bianchi, N., Frizza, F., Dicuio, M., Rastrelli, G., Concetti, S., Sforza, A., Vignozzi, L., & Maggi, M. (2021). Sexual function in men undergoing androgen deprivation therapy. *International Journal of Impotence Research*, 33(4), 439–447. <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00418-7>
14. Dinh, K. T., Reznor, G., Muralidhar, V., Mahal, B. A., Nezoslosky, M. D., Choueiri, T. K., Hoffman, K. E., Hu, J. C., Sweeney, C. J., Trinh, Q.-D., & Nguyen, P. L. (2016). Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(16), 1905–1912. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.1969>
15. Harrison, M. R., Davis, P. G., Khouri, M. G., Bartlett, D. B., Gupta, R. T., Armstrong, A. J., McNamara, M. A., Zhang, T., Anand, M., Onyenwoke, K., Edwardson, S., Craig, D., Michalski, M., Wu, Y., Taofik Oyekunle, Coyne, B., Coburn, A., Jones, L. W., & George, D. J. (2022). A randomized controlled trial comparing changes in fitness with or without supervised exercise in patients initiated on enzalutamide and androgen deprivation therapy for non-metastatic castration-sensitive prostate cancer (EXTEND). *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 25(1), 58–64. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00519-4>
16. Baguley, B. J., Adlard, K., Jenkins, D., Wright, O. R. L., & Skinner, T. L. (2022). Mediterranean Style Dietary Pattern with High Intensity Interval Training in Men with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: A Pilot Randomised Control Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), 5709. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095709>

XIV. Carcinoma da Próstata de Alto Risco M0

Coordenador: Mário Fontes e Sousa (Hospital CUF Tejo, ULSLO/Hospital São Francisco Xavier)
 Autores: Mafalda Costa (ULS Matosinhos/Hospital Pedro Hispano), Guilherme Vilhais (Hospital CUF Tejo), Helena Magalhães (ULS Matosinhos/Hospital Pedro Hispano)
 Revisor: José Nunes Marques (Hospital das Forças Armadas)

Alto risco, doença inicial (hormono-sensível)

Os doentes com carcinoma da próstata de alto risco apresentam risco aumentado de falência bioquímica, com necessidade de terapêuticas subsequentes e, em alguns casos, progressão para doença metastática e morte por carcinoma da próstata. Segundo as guidelines internacionais, três anos de terapêutica de privação androgénica (ADT, orquidectomia ou agonistas/antagonistas da GnRH) e radioterapia local (+/- regional) são o tratamento preconizado para doentes com carcinoma da próstata com factores de alto risco.

Após os resultados do protocolo STAMPEDE, o tratamento com abiraterona 1000 mg/dia durante 2 anos, passou a ser considerado standard of care nos doentes com adenocarcinoma da próstata não metastáticos com características de alto risco (ver Tabela 1). Este tratamento mostrou aumento na sobrevivência livre de metastização (MFS- endpoint primário) e sobrevivência global (overall survival, OS).

Tabela 1 Critérios de elegibilidade para tratamento com abiraterona (+ ADT)

1. Adenocarcinoma da próstata confirmado histologicamente ou citologicamente
2. Intenção de tratamento com radioterapia radical e tratamento de supressão androgénica de longa duração (até 3 anos)
3. Doença de alto risco definida (Protocolo STAMPEDE) como sendo N+, ou, sendo N0, pelo menos 2 dos seguintes critérios : <ul style="list-style-type: none"> • cT3-T4 • ISUP 4/5 (score Gleason 8-10) • PSA ≥ 40 ng/ml
4. Ou Recidiva alto risco (definida como ≤12 meses de ADT total com um intervalo de ≥12 meses sem tratamento e valor de PSA ≥ 4 ng/mL com um tempo de duplicação de PSA <6 meses ou valor de PSA ≥ 20 ng/mL)
5. Estado funcional compatível com classificação ECOG 0-2, sem restrição de idade
6. Exposição a tratamento de supressão androgénica no contexto de doença localizada, até 12 semanas (84 dias) antes do início de Abiraterona

Tabela 2 Resultados de eficácia do tratamento com abiraterona nos doentes M0 de alto risco

Endpoints	Resultados
Sobrevivência livre de metastização (MFS)	HR 0.53, 95% CI 0.44–0.64; p<0.0001
Sobrevivência global (OS)	HR 0.60, 95% CI 0.48–0.73, p<0.0001
Sobrevivência específica cancro da próstata	HR 0.49, 95% CI 0.37–0.65, p<0.0001
MFS aos 6 anos	82% (abi) vs 69% (control)
OS aos 6 anos	86% (abi) vs 77% (control)
Sobrevivência específica cancro próstata aos 6 anos	93% (abi) vs 85% (control)

Recidiva Bioquímica Alto Risco (hormono-sensível)

Cerca de 20 a 50% dos doentes submetidos a terapêutica definitiva para o seu carcinoma da próstata apresentam recidiva bioquímica.

Doentes com PSA DT ≤ 9 meses apresentam alto risco de rápida progressão da doença e risco aumentado de morte por carcinoma da próstata. De facto, homens com PSA DT ≤ 3 meses apresentam uma mediana de sobrevivência de 6 anos após recidiva bioquímica.

O estudo EMBARK foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança da combinação enzalutamida (160 mg/dia) e leuprorrelina e enzalutamida em monoterapia comparado com leuprorrelina isoladamente em doentes com carcinoma da próstata com recidiva bioquímica de alto risco. A continuidade terapêutica era determinada pela reposta de PSA às 37 semanas (continuidade se PSA ≥ 0.2 ng/mL ou suspensão se < 0.2 ng/mL). A terapêutica seria reintroduzida quando PSA ≥ 5.0 mg/mL ou ≥ 2.0 ng/mL no caso de prostatectomia radical prévia. Os doentes mantiveram tratamento até progressão imagiológica ou toxicidade inaceitável. Os critérios de elegibilidade encontram-se descritos na tabela 3.

Tabela 3 Critérios de elegibilidade para tratamento com enzalutamida (+ ADT)

1. Adenocarcinoma da próstata confirmado histologicamente ou citologicamente na biópsia inicial sem diferenciação neuroendócrina, células em anel de sinete ou pequenas células.
2. Doença de alto risco definido pelos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> a. PSA DT ≤ 9 meses. b. PSA ≥ 2ng/mL acima do nadir após radioterapia ou ≥ 1 ng/mL após prostatectomia radical com ou sem radioterapia pós operatória.
3. Testosterona total ≥ 150 ng/dL (não castrado)
4. Estado funcional compatível com classificação ECOG PS 0-1, não candidatos a RT salvage

A análise foi estratificada de acordo com o nível de PSA no momento de randomização (≤ 10 ng/mL ou > 10 ng/mL), PSA doubling time (≤ 3 meses ou > 3 meses e ≤ 9 meses) e terapêutica hormonal prévia. O endpoint primário foi a sobrevivência livre de metástases no grupo de combinação versus grupo da leuprorelina isoladamente e os endpoints secundários a sobrevivência livre de metástases no grupo da enzalutamida em monoterapia versus leuprorelina isoladamente, tempo até progressão do PSA (definido como PSA DT ≤ 10 meses), tempo até terapêutica antineoplásica subsequente e sobrevida global. A mediana de follow up foi de 60.7 meses e a duração mediana de tratamento em todos os grupos foi de 38.7 meses. Os resultados de eficácia encontram-se descritos na tabela 4.

Tabela 4 Resultados de eficácia do tratamento de combinação, enzalutamida em monoterapia e ADT isoladamente nos doentes com carcinoma da próstata e recidiva bioquímica de alto risco.

Endpoints	Resultados
Sobrevivência livre de metastização (MFS) grupo combinação vs leuprorelina	HR 0.42; 95% CI, 0.30-0.61; P<0.001
Sobrevivência livre de metastização (MFS) grupo enzalutamida vs leuprorelina	HR 0.63; 95% CI, 0.46-0.87; P=0.005
Tempo até progressão PSA	grupo combinação: HR 0.07; 95% CI, 0.03-0.14; P<0.001 grupo enzalutamida mono: HR 0.33; 95% CI, 0.23-0.49; P<0.001)
Tempo até terapêutica antineoplásica	grupo combinação: HR 0.36; 95% CI, 0.26-0.49; P<0.001 grupo enzalutamida mono: HR 0.54; 95% CI, 0.41-0.71; P<0.001)
MFS aos 5 anos	87.3% (combinação) vs 71.4% (leuprorelina) vs 80.0% (enzalutamida)

Os resultados de eficácia foram positivos sem compromisso da qualidade de vida em todos os subgrupos de análise pré-especificados. Os dados de sobrevivência global são ainda imaturos. O perfil de segurança da enzalutamida foi consistente com o de outros estudos publicados. Na sua maioria, os efeitos adversos foram de baixa severidade e sem impacto na qualidade de vida em nenhum dos grupos de tratamento.

Mais recentemente, o estudo PRESTO avaliou, em doentes de alto risco M0 em recidiva bioquímica com PSA DT ≤ 9 meses, 52 semanas de tratamento com: ADT vs ADT + Apalutamida vs ADT + Apalutamida + Abiraterona. Os resultados favoreceram intensificação terapêutica com Apalutamida (adição de Abiraterona sem benefício acrescido e maior toxicidade), com ganho na mediana de 4.6 meses ou redução de 48% no risco de sobrevivência livre de progressão de PSA (PSA PFS) vs ADT apenas. Algumas limitações foram identificadas no estudo: mediana de seguimento reportada curta (< 2 anos) sendo que apenas 76% do doentes haviam completado as 52 semanas de tratamento, o endpoint primário escolhido (PSA PFS em vez do habitual MFS) e apenas utilizou exames convencionais (não PET-PSMA) para definição de doença metastática, por exemplo.

Referências bibliográficas

EMBARK: DOI: 10.1056/NEJMoa2303974

STAMPEDE: DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5

PRESTO: DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.0115>

Castração-resistente

- Situação rara, que implica o doente estar sob terapêutica de privação androgénica (ADT) contínua ou pós-orquidectomia bilateral, com PSA em perfil crescente, com valores de testosterona suprimidos (< 50 ng/dL / 1.7 nmol/L) e sem evidência de metastização em exames convencionais (M0). Assim, não é claro o papel de PET-PSMA neste contexto.
- Para consideração terapêutica é necessário o cálculo de tempo de duplicação de PSA, em meses (recomendamos a ferramenta: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time)
- Para efeitos de decisão terapêutica, o cut-off utilizado são os 10 meses de tempo de duplicação de PSA:

	Opções de acordo com tempo de duplicação de PSA	
Cut-off temporal	≤ 10 meses	> 10 meses
Opções terapêuticas	Apalutamida Enzalutamida Darolutamida	estratégia não definida*

* Em doentes com tempo de duplicação de PSA > 10 meses não existe uma estratégia definida. As guidelines são omissas, excepto NCCN (v. 4.2024) que recomenda monitorização apenas (estratégia preferida) ou terapêutica hormonal (não especificada).

Tabela 5 Resumo ensaios clínicos fase 3 em contexto de castração-resistência M0.

Ensaio clínico	Braço experimental	PSA baseline (ng/mL)	Endpoint primário	Impacto na OS e ganho mOS	Eventos Adversos (grau ≥ 3)
SPARTAN	Apalutamida		MFS	HR 0.79; 95% CI, 0.65-0.96; P=0.0161 Ganho mOS: + 14 meses	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensão (14.3% vs 11.8%) Rash (5.2% vs 0.3%) Fratura (2.7% vs 0.8%) Queda (1.7% vs 0.8%)
PROSPER	Enzalutamida	≥ 2	MFS	HR 0.73; 95% CI, 0.61-0.89; P=0.001 Ganho mOS: + 10.7 months	<ul style="list-style-type: none"> Fadiga (3% vs 1%)
ARAMIS	Darolutamida	≥ 2	MFS	HR 0.69; 95% CI, 0.53-0.88; P=0.003 Ganho mOS: +6% (a 3 anos)	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensão (3.5% vs 2.3%) Arritmia cardíaca (1.8% vs 0.7%) Evento cardio-vascular (2.0% vs 0.4%)

MFS: Metastasis-free survival (sobrevivência livre de metástases)
OS: Overall survival (sobrevivência global)

- Existe equivalência de evidência IA, para qualquer uma das opções (Apalutamida, Enzalutamida ou Darolutamida)
- Independentemente da opção terapêutica, o doente deverá manter ADT contínua (excepto se pós-orquidectomia bilateral)

Em resumo, no Carcinoma da Próstata de Alto Risco M0 ou na Castração-Resistência M0 a intensificação terapêutica com agentes hormonais de segunda geração tem trazido benefício aos doentes com impacto significativo no tempo até desenvolvimento de metástases e até sobrevivência global. A seleção de doentes permanece um fator fundamental. É uma área de intensa investigação, pelo que é expectável que novas estratégias venham alterar o panorama nos próximos anos.

Referências bibliográficas

SPARTAN: DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
PROSPER: DOI: 10.1056/NEJMoa2003892
ARAMIS: DOI: 10.1056/NEJMoa181567

XV. Terapêutica do Carcinoma da Próstata com Radioligandos do PSMA marcados com Lutécio-177 (¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA)

Sara Barata, Sofia Paiva, Isabel Casimiro, Gracinda Costa - HUC Coimbra

1. Introdução & Conceitos

O PSMA (sigla inglesa para *Prostate-Specific Membrane Antigen*) é uma proteína transmembranar expressa com elevada densidade, de forma espontânea, no adenocarcinoma da próstata clinicamente significativo. Neste contexto clínico, tem sido amplamente utilizado como alvo molecular para radiofármacos, quer para gerar imagem funcional por PET/CT quer para induzir efeito terapêutico através da morte das células expostas à radiação beta menos.

Nasceu assim uma nova linha terapêutica sistémica para o controlo do *Adenocarcinoma da Próstata Metastizado*, que resultou do desenvolvimento de radioligandos do PSMA (radiofármacos que se ligam ao PSMA), habitualmente marcados com o radionúclido lutécio-177 (¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA). Estão em investigação vários radiofármacos terapêuticos dirigidos ao PSMA mas, atualmente, apenas está comercializado o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

O lutécio-177 tem uma semivida física de 6,6 dias e é capaz de provocar a morte celular graças à emissão de eletrões de elevada energia (denominada de radiação beta menos), que têm um trajeto médio nos tecidos moles de cerca de 0,28 mm (1,8 mm no máximo) ^[1].

A eficácia do [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA está primariamente dependente da adequada expressão do PSMA pelas lesões tumorais, pelo que é mandatória a realização de PET/CT com radioligandos do PSMA marcados com gálio-68 (⁶⁸Ga]Ga-PSMA) no processo de seleção dos doentes para esta terapêutica.

2. Processo de Seleção dos Doentes para o Tratamento com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA

O processo de avaliação de qualquer doente referenciado para terapêutica com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA deve incluir os seguintes procedimentos:

1. **Avaliação Clínica** – ver Tabela 1 e 2.
2. **PET/CT com [⁶⁸Ga]Ga-PSMA com < 3 meses (estudo mandatório)** – os melhores candidatos devem ter uma expressão significativa de PSMA nas metástases.
3. **Exames de imagem convencional** - CT, RM ou cintigrafia óssea (fortemente recomendado) ^[1] – correlacionar os resultados da PET/CT com [⁶⁸Ga]Ga-PSMA com os da imagem convencional, para identificar a presença de metástases sem expressão do PSMA.

4. **PET/CT com [18F]FDG** – não é necessário em todos os doentes, mas é de considerar a sua realização quando há suspeita de lesões metastáticas viáveis sem expressão do PSMA ^[1]. É particularmente útil nos seguintes casos: doença com progressão rápida; rápida progressão do PSA; heterogeneidade na expressão de PSMA; metástases viscerais.
5. **Cintigrafia renal com prova diurética** – realizar apenas em casos selecionados – por exemplo, nos doentes com suspeita de patologia renal obstrutiva.
6. **Estudo Analítico**, incluindo os seguintes parâmetros: hemograma com plaquetas, função renal, função hepática, PSA, fosfatase alcalina - ver Tabela 1.
7. **Decisão Multidisciplinar** - todos os doentes candidatos a esta terapêutica, devem beneficiar de decisões clínicas tomadas em contexto multidisciplinar ^[4].
8. **Obtenção do consentimento do doente** - informar devidamente o doente sobre os aspetos técnicos e clínicos do tratamento, verbalmente e por escrito. Obter o consentimento do doente, formalizado na assinatura do *Termo de Consentimento Informado*.

3. Posologia e Modo de Administração

O regime recomendado para o tratamento consiste na administração intravenosa de 7400 MBq de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA a cada 6 semanas (±1 semana) até um total de 6 doses, a não ser que ocorra progressão da doença ou toxicidade Inaceitável ^[2]. Cada ciclo de tratamento pode ser realizado em ambulatório e está muitas vezes prevista a realização de Cintigrafia Após Tratamento, no dia ou nos 2 ou 3 dias seguintes a cada administração.

A terapêutica de privação androgénica deve ser mantida ao longo dos ciclos terapêuticos com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA. Podem-se manter os tratamentos com bifosfonados ou denosumab.

4. Indicações

O [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, está formalmente indicado, em associação com terapêutica de privação androgénica com ou sem inibidor da via do *receptor de andrógeno*, em doentes adultos com o diagnóstico de adenocarcinoma da próstata metastático resistente à castração, com metástases positivas para o PSMA (avaliadas na PET/CT com [⁶⁸Ga]Ga-PSMA), em progressão após tratamento com pelo menos um inibidor da via do *receptor de andrógeno* e pelo menos um regime de quimioterapia com taxano ^[1, 2].

Neste perfil de doentes, o ensaio clínico de fase 3, VISION, publicado em 2021 ^[3], demonstrou superioridade do [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, em relação à melhor terapia disponível definida por escolha médica (excluindo quimioterapia, imunoterapia, outros isótopos radioativos sistémicos e medicamentos experimentais) nos parâmetros de segurança, eficácia e qualidade de vida.

5. Contraindicações Absolutas

Na prática clínica, em ambiente real, não existem contra-indicações absolutas. Contudo, os benefícios esperados com a utilização do [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA devem superar os riscos do efeito da radiação sobre o tecido não tumoral. Deste modo, doentes com reserva medular comprometida e/ou com risco de agravamento da função renal geram particular preocupação, pelo que é necessário garantir a pronta disponibilidade de terapêuticas de suporte adequadas aos riscos identificados.

6. Contraindicações Relativas

As contra-indicações relativas estão resumidas na tabela 1, podendo ser agrupadas em: Hematológicas, Renais, Hepáticas e Estado Clínico.

Tabela 1 *Contraindicações Relativas da Terapêutica com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA* ^[1, 4]

Tipo de Contraindicações Relativas	Parâmetros a Avaliar	Limites	Observações/ Comentários
Hematológicas	Leucócitos	< 2,5 × 10 ⁹ /L (< 2500/mm ³)	- Na maior parte dos doentes, estes são os parâmetros mais preocupantes devido aos seguintes fatores: 1) antecedentes de utilização de terapêuticas associadas a toxicidade hematológica, que condicionam a reserva medular; 2) reserva medular diminuída pela invasão tumoral; 3) elevada carga tumoral a nível ósseo e medular, que faz com que o risco de toxicidade medular pelo efeito da radiação também seja maior. - Recorrer a terapêuticas de suporte sempre que necessário.
	Neutrófilos	< 1,5 × 10 ⁹ /L (< 1500/mm ³)	
	Plaquetas	< 75 × 10 ⁹ /L (< 75000/mm ³)	
	Hemoglobina ^[4]	< 8 g/dL	
Renais	Creatinina	> 2 vezes o LSN	
	TFG	< 30 mL/min	- Pode ser usada a TFG estimada (fórmula de Cockcroft-Gault). - Se a TFG basal < 30 mL/min ou o doente está em programa de diálise, a avaliação do risco tem de ser discutida em reunião multidisciplinar, uma vez que a baixa função renal faz aumentar a probabilidade de toxicidade hematológica.
	Hidronefrose	Avaliar o risco	- Em doentes com diagnóstico (ou com elevado risco) de obstrução aguda do trato urinário ou hidronefrose, recomenda-se a realização de Cintigrafia Renal Dinâmica, idealmente com [^{99m} Tc]Tc-MAG3. - Em caso de obstrução, deve ser realizada intervenção para garantir a adequada drenagem urinária, antes do tratamento.
	Incontinência Urinária	Avaliar o risco	Considerar a possibilidade de utilizar sonda vesical, por questões de Proteção Radiológica dos doentes e cuidadores.

Hepáticas	Enzimas Hepáticas	> 5 vezes o LSN	Risco de deterioração progressiva da função hepática, condicionando a sobrevivência.
Estado Clínico	ECOG	≥3	
	Expectativa de vida	< 3 meses	Exceto se o objetivo principal do tratamento é aliviar sintomas relacionados com a doença
	Outras comorbidades graves	Avaliar o risco	

Legenda: TFG – Taxa de Filtração Glomerular; LSN – Limite Superior da Normalidade

7. Precauções

Na tabela 2, estão indicadas algumas recomendações e alertas em relação a contextos clínicos específicos, que podem ser relativamente frequentes nos doentes candidatos a terapêutica com ¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA.

Tabela 2 Precauções em contextos clínicos específicos em relação à terapêutica com ¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA [1, 4]

Contexto	Recomendação	Observações/
Doentes sob: - Radioterapia Externa - Quimioterapia - Outros radiofármacos	Descontinuar pelo menos 4 semanas antes do 1º ciclo de ¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA qualquer uma das terapêuticas indicadas.	Risco de potenciar a toxicidade Hematológica
TFG moderadamente reduzida (30-50 mL/min)	Controlo da TFG a cada ciclo	Evidência limitada em doentes com redução moderada da TFG.
Indicadores de baixa reserva de medula óssea, tais como: - Função renal reduzida - Quimioterapia prévia - Antecedentes de toxicidade hematológica - Elevada carga tumoral óssea/medular	Vigilância mais apertada do hemograma.	Maior propensão para desenvolver toxicidade hematológica grave. Em caso de envolvimento difuso pode ocorrer declínio rápido dos parâmetros do hemograma.

Contexto	Recomendação	Observações/
Risco aumentado de síndrome mielo-displásico e leucemia, secundárias ao tratamento, particularmente se exposição prévia a quimioterapia, radioterapia ou tratamento com outros radiofármacos	Efeitos adversos tardios, aparecem após vários anos, não sendo relevantes no cenário de CPRCm, no contexto atual.	Podem ser considerados se o ¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA for indicado em estágio mais precoce, onde é expectável aumento da sobrevivência após o tratamento.
Efeito mutagénico da radiação ionizante	Contraceção segura durante o tratamento e nos 3 meses após o último ciclo.	Evidência limitada em doentes com redução moderada da TFG.
Risco irreversível de infertilidade	Eventual colheita de gametas.	Efeito associado a dose cumulativa de radiação.

Legenda: TFG – Taxa de Filtração Glomerular; CPRCm – adenocarcinoma da próstata metastático resistente à castração

8. Reações Adversas

Os efeitos secundários atribuíveis a esta terapêutica estão listados na tabela 3. Sublinha-se que os efeitos secundários de grau ≥ 3 ocorrem em menos de 10% dos doentes.

Tabela 3 Reações adversas com maior incidência que ocorreram nos doentes submetidos a tratamento com ¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 no ensaio VISION (adaptado do RCM do Pluvicto [2])

Reação adversa	Categoria de frequência	Todos os graus n (%)	Graus 3 a 4 n (%)
Doença do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito frequentes	168 (31,8)	68 (12,9)
Trombocitopenia	Muito frequentes	91 (17,2)	42 (7,9)
Leucopenia	Muito frequentes	83 (15,7)	22 (4,2)
Linfopenia	Muito frequentes	75 (14,2)	41 (7,8)
Pancitopenia	Frequentes	9 (1,7)	7 (1,3)
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas	Frequentes	44 (8,3)	5 (0,9)
Cefaleia	Frequentes	37 (7,0)	4 (0,8)
Disgeusia	Frequentes	37 (7,0)	0 (0,0)

Reação adversa	Categoria de frequência	Todos os graus n (%)	Graus 3 a 4 n (%)
Afeções oculares			
Olho seco	Muito frequentes	16 (3,0)	0 (0,0)
Afeções do ouvido e do labirinto			
Vertigens	Muito frequentes	11 (2,1)	0 (0,0)
Doenças gastrointestinais			
Boca seca	Muito frequentes	208 (39,3)	0 (0,0)
Náuseas	Muito frequentes	187 (35,3)	7 (1,3)
Obstipação	Muito frequentes	107 (20,2)	6 (1,1)
Vômitos	Muito frequentes	101 (19,1)	5 (0,9)
Diarreia	Muito frequentes	100 (18,9)	4 (0,8)
Dor abdominal	Muito frequentes	59 (11,2)	6 (1,1)
Doenças renais e urinárias			
Infecção do trato urinário	Muito frequentes	44 (8,3)	5 (0,9)
Lesão renal aguda	Frequentes	37 (7,0)	4 (0,8)
Doenças do sistema nervoso			
Fadiga	Muito frequentes	228 (43,1)	31 (5,9)
Diminuição do apetite	Muito frequentes	112 (21,2)	10 (1,9)
Diminuição do peso	Muito frequentes	57 (10,8)	2 (0,4)
Edema periférico	Frequentes	52 (9,8)	2 (0,4)
Pirexia	Frequentes	36 (6,8)	2 (0,4)

Os efeitos secundários decorrentes do tratamento podem necessitar de:

- Apenas vigilância, sem intervenção
- Terapêuticas de suporte.

As terapêuticas de suporte direcionadas à gestão da toxicidade medular incluem transfusões de glóbulos vermelhos ou de plaquetas, o uso de agentes estimuladores da medula, tais como a trombopoetina para plaquetas, o filgrastim e pegfilgrastim para glóbulos brancos, a eritropoietina e darbopoetina para glóbulos vermelhos, e ainda a suplementação com ferro, vitamina B12 ou folato.

O uso dos agentes estimuladores da medula pode potenciar a toxicidade medular nos ciclos subsequentes, se administrados num intervalo inferior a duas semanas. De acordo com as guidelines da EANM, recomenda-se um intervalo de pelo menos 2 semanas entre a administração do agente estimulador dos neutrófilos e administração do radiofármaco ^[1].

- Redução da atividade/prolongamento do intervalo entre ciclos (até 4 semanas)

Os ajustes de tratamento recomendados perante os efeitos secundários estão descritos na Tabela 4. A atividade administrada em cada ciclo pode ser reduzida uma única vez, em 20%, não devendo ser aumentada novamente. O tratamento deve ser descontinuado caso o doente apresente novas reações adversas que exijam outra redução da atividade. Caso ocorra um atraso superior a 4 semanas no tratamento devido a uma reação adversa persistente, o tratamento deve ser descontinuado.

Tabela 4 Ajustes ao tratamento com ^[177Lu]Lu-PSMA-617 de acordo com a reação adversa, adaptado do RCM e Guidelines EANM ^[1, 2]

Reação adversa	Grau	Ação
Anemia Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia Pancitopenia	Grau 2 (Hb <10-8 g/dL; Plaquetas < 75000/mm ³ ; Leucócitos < 3000/mm ³ ; Neutrófilos < 1500/mm ³)	- Utilização de terapêuticas de suporte conforme clinicamente indicado. - Suspender ^[177Lu] Lu-PSMA até melhoria para grau 1 ou estado inicial.
	Grau ≥ 3 (Hb <8 g/dL; Plaquetas < 50000/mm ³ ; Leucócitos < 2000/mm ³ ; Neutrófilos < 1000/mm ³)	- Utilização de terapêuticas de suporte conforme clinicamente indicado. - Suspender ^[177Lu] Lu-PSMA até melhoria para grau 1 ou estado inicial. - Reduzir a atividade de ^[177Lu] Lu-PSMA em 20%.
Toxicidade Renal	Redução da TFG > 40% mas com valor > 30mL/min	Reduzir a atividade de ^[177Lu] Lu-PSMA em 20%.
	TFG < 30 mL/min	Descontinuar ^[177Lu] Lu-PSMA permanentemente.
Alterações dos eletrólitos ou metabólicas	Grau ≥ 2	Suspender ^[177Lu] Lu-PSMA até melhoria para grau 1 ou regresso ao estado inicial.
Aumento da AST ou ALT	AST ou ALT >5 vezes LSN na ausência de metástases no fígado	Descontinuar ^[177Lu] Lu-PSMA permanentemente.

Reação adversa	Grau	Ação
Boca seca	Grau 3 (impossibilidade de alimentação oral, necessidade de alimentação por sonda ou parentérica)	Reduzir a atividade de [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA em 20%.
Toxicidade gastrointestinal	Grau ≥ 3 (não passível de intervenção médica)	- Suspender [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA até melhoria para grau 2 ou estado inicial. - Reduzir atividade de [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA em 20%.
Eventos ósseos adversos (Compressão da medula espinal e fraturas)	Qualquer	Suspender [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA até que o evento tenha sido tratado, que qualquer sequela neurológica tenha sido estabilizada e o ECOG tenha estabilizado.
Fadiga	Grau ≥ 3 (não alivia com o descanso, limita as AVDs)	Suspender [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA até melhoria para grau 2 ou regresso ao estado inicial.
Toxicidade não hematológica (clínicamente significativa, não descrita anteriormente)	Grau ≥ 2	Suspender [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA até melhoria para grau 1 ou regresso ao estado inicial.

Legenda: AVDs – Atividades da Vida Diária; Hb - Hemoglobina

9. Recomendações de Proteção Radiológica

Após cada ciclo de tratamento com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, o doente deve cumprir as recomendações de proteção radiológica descritas na tabela 5, que têm como objetivo reduzir a exposição do doente e dos cuidadores ao efeito da radiação ionizante.

Tabela 5 Recomendações de Proteção Radiológica

Tipos de Medidas	Descrição	Duração da Recomendação
Medidas Gerais	Limitar contacto próximo (menos de 1 metro) com outras pessoas (adultos e não grávidas)	2 dias
	Limitar contacto próximo (menos de 1 metro) com grávidas e crianças	7 dias
	Dormir em quarto sozinho (adultos e não grávidas)	3 dias
	Não dormir em quarto com crianças	7 dias
	Não dormir em quarto com grávidas	15 dias
	Evitar atividade sexual	7 dias

Tipos de Medidas	Descrição	Duração da Recomendação
Tendo em conta a via de eliminação (urina)	Hidratação	2 dias
	Urinar com frequência	2 dias
	Urinar sentado	2 dias
	Se incontinência urinária, considerar algaliação	2 dias
Tendo em conta os efeitos potencialmente tóxicos noutros órgãos	Gónadas masculinas e espermatogénese: Não procriar e usar preservativo durante as relações sexuais	Enquanto decorre o tratamento com [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA e durante 14 semanas após o último ciclo
	Considerar aconselhamento sobre preservação do esperma antes de iniciar o tratamento	

10. Seguimento durante o Tratamento

A identificação de efeitos adversos e de progressão de doença obriga à definição de um plano de seguimento do doente entre ciclos e após o último ciclo. Por norma, deve incluir o registo dos seguintes dados:

a. Avaliação clínica

É crucial durante todo o processo de tratamento com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, podendo mesmo condicionar a sua continuidade. Neste contexto, salientamos a importância do envolvimento multidisciplinar, incluindo o médico assistente, o especialista de Medicina Nuclear e todos os profissionais com responsabilidade na prestação de cuidados no âmbito das terapêuticas de suporte.

b. Avaliação analítica

Hemograma com plaquetas, função renal e hepática - efetuar pelo menos uma avaliação, cerca de 3 a 2 semanas antes cada ciclo ^[4].

PSA em cada ciclo - Existe a possibilidade de um aumento transitório inicial do nível de PSA, secundário a destruição celular ou resposta diferida à terapêutica, sendo este um marcador mais fidedigno 2 a 3 semanas após a realização do 2º ciclo. Após este período, um aumento > 25% está potencialmente associado a resistência à terapêutica e está recomendada a avaliação imagiológica para exclusão de progressão de doença ^[1].

c. Avaliação imagiológica:

Deve ser realizada cintigrafia após cada ciclo terapêutico, podendo incluir SPECT/CT. Esta técnica de imagem permite monitorizar a captação do radiofármaco nas lesões conhecidas e identificar a presença de novas lesões com expressão de PSMA, alertando para a possibilidade de progressão de doença durante o tratamento.

Sempre que existe suspeita progressão de doença, pode ser considerada a realização PET/CT com [⁶⁸Ga]Ga-PSMA entre ciclos, eventualmente com outro estudo de imagem convencional.

11. Avaliação de Resposta ao Tratamento

A resposta à terapêutica com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA é avaliada pelos três componentes: doseamento do PSA, avaliação imagiologia e avaliação clínica. Desta forma, a mudança de linha terapêutica entre ciclos deve apoiar-se em pelo dois dos seguintes três critérios: níveis crescentes de PSA, progressão imagiológica e deterioração clínica ^[5].

O PSA deve ser doseado cerca de 4 a 6 semanas após o final da terapêutica e a avaliação imagiológica deve incluir imagem convencional (habitualmente CT). Embora seja frequentemente utilizada, a PET/CT com [⁶⁸Ga]Ga-PSMA não é consensual na monitorização de resposta à terapêutica. Em casos selecionados, considerar a possibilidade de PET/CT com [18F]FDG.

Bibliografia

- [1] Kratochwil C, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Jul;50(9):2830-2845. doi: 10.1007/s00259-023-06255-8. Epub 2023 May 29. PMID: 37246997; PMCID: PMC10317889.
- [2] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157605/anx_157605_pt.pdf https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157605/anx_157605_pt.pdf.
- [3] Sartor O et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2021;385:1091–1103.
- [4] Thomas A. Hope, Emmanuel S. Antonarakis, Lisa Bodei, Jeremie Calais, Amir Iravani, Heather Jacene, Phillip J. Koo, Alicia K. Morgans, Joseph R. Osborne, Scott T. Tagawa, Mary-Ellen Taplin, Oliver Sartor and Michael J. Morris. SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-PSMA-617 Radionuclide Therapy. Journal of Nuclear Medicine June 2023, jnumed.123.265952; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265952>
- [5] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021;79(2):243-262. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042

XVI. Tratamento sistémico do cancro da próstata resistente à castração metastático

Chiara Rodrigues, Rita Ferreira, Ivânia Furtado
Hospital dos Capuchos, Lisboa

1. Carcinoma da próstata resistente à castração metastático (mCPRC)

A resistência à castração metastática (CPRC) define-se pela progressão de doença na presença de níveis séricos de testosterona compatíveis com castração (<50 ng/dL), com progressão bioquímica (a transição da hormono sensibilidade para a hormono resistência define-se como: três aumentos consecutivos no PSA com pelo menos uma semana de intervalo, resultando em dois aumentos de 50% acima do nadir e um PSA > 2 ng/mL; na transição do CPRC não metastático para o CPRCm este conceito pode já não se aplicar) e progressão radiológica (aparecimento de duas ou mais novas lesões ósseas em cintigrafia óssea ou uma lesão de tecidos moles).

Todos os doentes com CPRCm devem realizar pesquisa de instabilidade de microssatélites e rastreio – numa primeira instância, somático, e, se este for negativo, avançar para rastreio germinativo - de mutações em genes de reparação por recombinação homóloga (HRR) como BRCA1 e BRCA2, preferencialmente antes do início de terapêutica sistémica dirigida a CPRCm.

1.1 Terapêutica sistémica

A escolha da terapêutica sistémica deve ter em conta as terapêuticas prévias, resposta às mesmas, tempo até à progressão, o estado geral do doente, comorbilidades e possíveis interações medicamentosas. Ao longo das últimas décadas, verificaram-se avanços significativos na terapêutica do CPRCm, com a aprovação de novos agentes, incluindo taxanos, inibidores da sinalização do recetor de androgénio (ARSI) e inibidores da PARP. O bloqueio hormonal deve ser mantido.

A terapêutica de PRIMEIRA LINHA para mCPRC inclui:**1.1.1 Acetato de Abiraterona (1000 mg/dia) + Prednisolona (PDN) (10 mg/dia)**

No ensaio de fase 3 COU-AA-302, com doentes com CPRCm assintomáticos/levemente sintomáticos sem quimioterapia prévia, sem metástases viscerais, a abiraterona melhorou a sobrevivência livre de progressão (SLP) (16,5 vs. 8,2 meses, HR 0,52; p<0,001) e a sobrevivência global (SG) mediana (34,7 vs. 30,3 meses, HR 0,81; p 0,0033) em comparação ao placebo, com efeitos adversos leves a moderados, incluindo excesso de mineralocorticóides e disfunção hepática. A eficácia foi semelhante em idosos. Deve ser tomada em jejum e com um intervalo de uma hora até à ingestão alimentar.

1.1.2 Enzalutamida (160 mg/dia)

O ensaio de fase 3 PREVAIL avaliou a enzalutamida em doentes assintomáticos/levemente sintomáticos, com CPRCm sem quimioterapia prévia, mostrando melhoria na SLP (20,0 vs. 5,4 meses) e na SG mediana (35,3 vs. 31,3 meses) em comparação a placebo. A fadiga e a hipertensão foram os efeitos adversos mais comuns. A enzalutamida foi eficaz em idosos (>75 anos) e doentes com ou sem metástases viscerais, exceto nos doentes com metástases hepáticas.

1.1.3 Docetaxel (75 mg/m² q3w) + PDN (10 mg/dia)

O ensaio de fase 3 TAX 327 mostrou que o docetaxel prolongou a SG mediana em 2-3 meses em comparação à mitoxantrona. O regime padrão é 75 mg/m² de docetaxel a cada três semanas, com PDN 10mg/dia, até dez ciclos. Efeitos adversos principais incluem mielossupressão, neutropenia febril, fadiga, alopecia e neuropatia periférica.

Em SEGUNDA LINHA está recomendado:**1.1.4 Docetaxel (75 mg/m² q3 semanas) + PDN (10 mg/dia) (pós ARSI, sem quimioterapia prévia):**

A administração de docetaxel após progressão sob ARSI (abiraterona/enzalutamida) encontra-se aprovada, com a mesma posologia e características em relação à sua administração em primeira linha.

1.1.5 Cabazitaxel (20 mg/m² q3 semanas) + PDN (10 mg/dia) (pós docetaxel)

No ensaio de fase 3 TROPIC, com doentes com CPRCm que progrediram sob docetaxel, o cabazitaxel demonstrou aumento significativo na SG mediana (15,1 vs. 12,7 meses, HR 0,70, p<0,0001), na SLP e na taxa de resposta do PSA em comparação à mitoxantrona. Efeitos adversos como neutropenia grau 3-4 e neutropenia febril foram mais frequentes sob cabazitaxel.

1.1.6 Acetato de abiraterona (1000 mg/dia) + PDN (10 mg/dia) (pós docetaxel)

O ensaio de fase 3 COU-AA-301, em doentes com CPRCm que progrediram sob docetaxel, demonstrou melhor SG mediana em relação a placebo (15,8 vs 11,2 meses, HR, 0,74; P<0,0001). O tempo até progressão radiográfica, a redução do PSA e o alívio da dor também foram superiores no grupo da abiraterona.

1.1.7 Enzalutamida (160 mg/dia) (pós docetaxel)

O ensaio de fase 3 AFFIRM, com doentes com CPRCm que progrediram sob docetaxel, a enzalutamida aumentou em 5 meses a SG mediana (13.6 vs 18.4 meses, HR 0.63, P<.001) em comparação ao grupo placebo, associado a melhoria da qualidade de vida.

1.1.8 Olaparib (300 mg 2x/dia) (pós ARSI, em BRCA1/2 positivo):

O olaparib (inibidor da PARP) em 2ª linha, após progressão sob ARSI, está validado para doentes com CPRCm associado a alterações genéticas nos genes BRCA 1/2 (somáticas e/ou germinativas). O ensaio de fase 3 PROfound comparou o olaparib com um ARSI alternativo (abiraterona/enzalutamida) em doentes com mCRPC e mutações em genes relacionados com HRR, após progressão de doença sob ARSI (abiraterona/enzalutamida) e com administração prévia ou não de taxano (permitido, não obrigatório). O olaparib demonstrou SLP radiográfica significativamente melhor em doentes com mutações BRCA1/2 ou ATM (HR 0,49) e uma melhoria significativa na SG (HR 0,69), apesar de crossover de 66% do braço controlo para o braço de olaparib. Os efeitos adversos mais comuns foram anemia, náuseas, diminuição do apetite e fadiga.

Em TERCEIRA LINHA está recomendado:**1.1.9 Cabazitaxel (20 mg/m² q3 semanas) + PDN (10 mg/dia) (pós docetaxel e ARSI)**

O ensaio de fase 3 CARD avaliou a administração de cabazitaxel após docetaxel e uma linha de ARSI (abiraterona/enzalutamida). Incluiu doentes com progressão em menos de doze meses após o uso de abiraterona/enzalutamida. O cabazitaxel demonstrou aumento da SLP radiográfica mais do que o dobro em comparação com abiraterona/enzalutamida (8 vs 3.7 meses, HR 0.54) e reduziu o risco de morte em 36% em relação ao grupo controlo. A SLP radiológica com cabazitaxel manteve-se superior independentemente da sequência de ARSI e da administração do docetaxel, antes ou depois do primeiro ARSI.



1.1.10 Rádio-223 (pós docetaxel e ARSI)

É destinado exclusivamente ao tratamento de metástases ósseas sintomáticas (≥ 2 lesões ósseas detetadas em CO) em doentes com CPRCm, na ausência de metástases viscerais; doentes ECOG PS 2 foram incluídos. Foi testado no ensaio de fase 3 ALSYMPCA, com doentes com CPRCm submetidos previamente a docetaxel ou unfit para o mesmo. Verificou-se melhoria da SG mediana em 3,6 meses (HR 0,70) e prolongou o tempo até o primeiro evento esquelético, além de melhorar a dor e a qualidade de vida, com toxicidade ligeira. O uso do rádio-223 foi restringido para após docetaxel e pelo menos um ARSI, sendo essencial o uso concomitante de agentes de saúde óssea.

1.1.11 ^{177}Lu -PSMA (7.4 GBq q6 semanas, 4-6 ciclos) (pós docetaxel, ARSI e cabazitaxel/unfit para cabazitaxel)

O ensaio de fase 3 VISION comparou ^{177}Lu -PSMA-617 associado a tratamento padrão com o tratamento padrão isolado em pacientes com CPRCm e metástases PSMA-positivas (não permitidas lesões PSMA negativas), em PET/TC PSMA mostrando aumento significativo na SLP radiológica (8,7 vs. 3,4 meses, HR 0,40) e na SG mediana (15,3 vs. 11,3 meses, HR 0,62). Efeitos adversos graves foram mais frequentes com ^{177}Lu -PSMA-617 (52,7% vs. 38,0%), incluindo fadiga, xerostomia e anemia, mas a qualidade de vida não foi afetada. Não é recomendado para pacientes com $\text{ClCr} < 50$ ml/min e exige restrição de contato com familiares por um curto período após cada administração.

2. Sequenciação terapêutica

Embora a sequenciação ideal destes agentes ainda não esteja definida, existem alguns dados emergentes que podem ajudar na seleção do tratamento. A sequenciação de ARSIs pode não ser ideal pelo risco de resistência cruzada, particularmente, em doentes com uma resposta < 12 m ao ARSI em 1ªL. A 2ªL terapêutica mais eficaz em doentes que progridem sob ARSI parece ser a QT (CARD). No entanto, em doentes frágeis para quimioterapia, a sequenciação de ARSIs poderá ser a alternativa, e nesse caso, a sequência de abiraterona seguida de enzalutamida parece ser a que tem melhores resultados. Para uma melhor decisão, fatores como a distribuição, extensão e ritmo da doença, comorbilidades, terapêuticas anteriores e perfis de resposta, preferências do doente e disponibilidade de medicamentos devem ser tidas em conta. Vide algoritmo terapêutico abaixo.

3. Saúde do osso

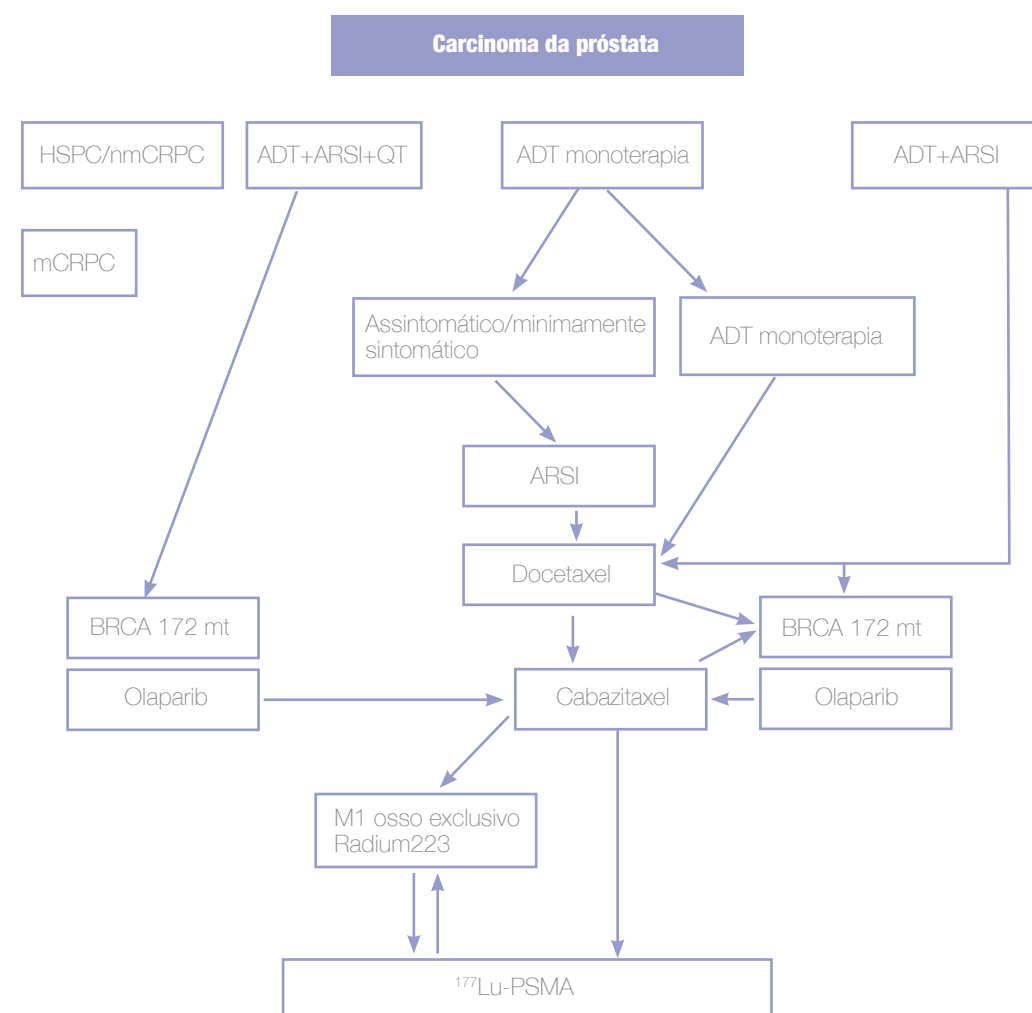
A terapêutica dirigida ao osso no CPRCm pode prevenir complicações relacionadas com a metastização óssea: dor, fratura, intervenção cirúrgica ou compressão medular. Os bifosfonatos (ácido zoledrónico 4mg EV q28d) pretendem mitigar a desregulação entre a absorção óssea e a sua destruição causada pela célula tumoral. O denosumab (120mg SC q28 dias) inibe a reabsorção óssea pela inibição do RANKL. O perfil de segurança do ácido zoledronico está dependente da função renal, ao contrário do denosumab.

Ambos obrigam à reposição oral diária concomitante de cálcio+vitamina D, e à prevenção da osteonecrose da mandíbula, com uma avaliação estomatológica e limpeza de potenciais focos dentários patológicos, previamente ao início da terapêutica. Após obtenção de uma estabilidade/resposta à terapêutica sistémica, os bifosfonatos poderão ser administrados de 3/3 meses ou até interrompidos após 2 anos de tratamento, na doença oligometastática.

4. Radioterapia

A radioterapia poderá desempenhar um papel no controlo de sintomas.

ALGORITMO TERAPÊUTICO



Bibliografia

- Parker, C., et al. “Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.” *Annals of Oncology*, vol. 31, no. 9, Sept. 2020, pp. 1119–1134, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
- Tilki, Derya, et al. “Eau-EANM-Estro-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer. part II—2024 update: Treatment of relapsing and metastatic prostate cancer.” *European Urology*, vol. 86, no. 2, Aug. 2024, pp. 164–182, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010>.
- Schaeffer, Edward M., et al. “Prostate cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 21, no. 10, Oct. 2023, pp. 1067–1096, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0050>.
- Cai, Maoping, et al. “Current therapy and drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer.” *Drug Resistance Updates*, vol. 68, May 2023, p. 100962, <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100962>.
- Sternberg, Cora N., et al. “Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 23, 4 June 2020, pp. 2197–2206, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2003892>.
- Smith, Matthew R., et al. “Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 15, 12 Apr. 2018, pp. 1408–1418, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715546>.
- Fizazi, Karim, et al. “Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 380, no. 13, 28 Mar. 2019, pp. 1235–1246, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1815671>.
- Ryan, Charles J., et al. “Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy.” *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 2, 10 Jan. 2013, pp. 138–148, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209096>.
- Beer, Tomasz M., et al. “Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy.” *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 5, 31 July 2014, pp. 424–433, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1405095>.
- Tannock, Ian F., et al. “Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for Advanced prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 15, 7 Oct. 2004, pp. 1502–1512, <https://doi.org/10.1056/nejmoa040720>.
- De Bono, Johann Sebastian, et al. “Prednisone plus Cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after Docetaxel treatment: A randomised open-label trial.” *The Lancet*, vol. 376, no. 9747, Oct. 2010, pp. 1147–1154, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61389-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61389-x).
- De Bono, Johann S., Christopher J. Logothetis, et al. “Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 21, 26 May 2011, pp. 1995–2005, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1014618>.
- Scher, Howard I., et al. “Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy.” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 13, 27 Sept. 2012, pp. 1187–1197, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1207506>.
- De Bono, Johann, et al. “Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 22, 28 May 2020, pp. 2091–2102, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911440>.
- De Wit, Ronald, et al. “Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 26, 26 Dec. 2019, pp. 2506–2518, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911206>.
- Parker, C., S. Nilsson, et al. “Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 3, 18 July 2013, pp. 213–223, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1213755>.
- Sartor, Oliver, et al. “Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer.” *New England Journal of Medicine*, vol. 385, no. 12, 16 Sept. 2021, pp. 1091–1103, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107322>.

XVII. Radioterapia

Inês Nobre Góis^{1,2}, Bruno Fernandes^{1,2}

¹ Serviço de Radioterapia, Unidade Local de Saúde de Coimbra

² Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

1. Técnicas e modalidades de radioterapia

A radioterapia aplicada ao tratamento do cancro de próstata utiliza diversas técnicas avançadas para otimizar a administração da dose adequada de radiação. Ao direcionar com precisão a irradiação levando em consideração a localização do tumoral e a anatomia do doente é possível maximizar a eficácia do tratamento, minimizando os efeitos colaterais. Descrevem-se em seguida algumas das principais técnicas de radioterapia utilizadas no tratamento do cancro de próstata. Cada abordagem oferece benefícios e efeitos secundários particulares, e a sua seleção deve ser realizada em contexto multidisciplinar, dependendo das características do tumor, da anatomia e condição do doente, dos recursos disponíveis e da preferência do doente.

A. Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) e Arcoterapia volumetricamente modulada (VMAT)

A IMRT é uma técnica de radioterapia externa que usa feixes de radiação com diferentes intensidades para permitir uma maior conformação da dose ao volume alvo, minimizando a exposição dos tecidos saudáveis adjacentes, como o reto e a bexiga.

A utilização de técnicas de imagem guiada (IGRT) pode ser combinada com a IMRT para monitorizar a posição e anatomia do doente em cada sessão, ajustando os volumes de tratamento com base na posição exata da próstata e demais órgãos adjacentes.

B. Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT) para a Próstata

A SBRT é uma técnica que garante a administração de modo altamente preciso de doses elevadas de radiação num número reduzido de sessões, de modo rápido e eficiente. É usada em diferentes contextos, nomeadamente para tratar tumores prostáticos primários localizados; como opção de re-irradiação em situações de recidiva; ou em doentes com limitações logísticas à realização de tratamento mais prolongado de radioterapia convencional. A alta precisão permite minimizar o risco de efeitos colaterais graves nos órgãos adjacentes, com aparentes taxas de sucesso comparáveis à radioterapia convencional em casos selecionados, sendo uma opção terapêutica com reduzido impacto na rotina do paciente, concluída em poucos dias.

C. Braquiterapia prostática (BT)

A braquiterapia prostática é uma técnica que envolve a colocação de fontes de radiação diretamente na glândula prostática. Trata-se como tal de uma modalidade invasiva, através da qual é possível administrar altas doses de radiação à próstata com menor impacto nos tecidos adjacentes. Existem dois tipos principais de BT prostática, que se diferenciam pela taxa de dose e pelo tempo de permanência da fonte radioativa:

a. Braquiterapia de Baixa Taxa de Dose (LDR - Low Dose Rate)

Consiste na implantação permanente de pequenas sementes radioativas (geralmente de iodo-125 ou paládio-103) dentro da próstata, que libertam radiação de forma contínua por semanas ou meses, até que a atividade radioativa se esgote. Realizado sob anestesia geral ou espinal, constitui um procedimento único, indicado para doentes com cancro de próstata localizado de risco baixo ou intermédio. Como efeitos colaterais potenciais descrevem-se o maior risco de retenção urinária ou irritação uretral nas primeiras semanas após o implante, o risco de migração das sementes (embora raro), e sintomas habitualmente ligeiros e transitórios de frequência urinária, disúria e disfunção erétil.

b. Braquiterapia de Alta Taxa de Dose (HDR - High Dose Rate)

Envolve a colocação temporária de cateteres na próstata, através dos quais é inserida uma fonte radioativa (geralmente irídio-192 ou cobalto-60), em uma ou mais sessões de tratamento. A fonte é removida após cada sessão. Pode ser combinada com modalidades de radioterapia externa, em doentes com cancro de próstata localizado, de risco intermediário ou alto, ou em casos selecionados de recidiva clínica prostática. Habitualmente associada a menor risco de complicações urinárias de longo prazo e a menor probabilidade de disfunção erétil em comparação com a braquiterapia LDR; os efeitos agudos, como irritação urinária ou retal, são geralmente autolimitados.

D. Marcadores Fiduciais

Os marcadores fiduciais implantados na próstata ajudam a monitorar a posição da próstata em tempo real, permitindo ajustes finos na posição do paciente e na administração da radiação. Aumenta a precisão da radioterapia, principalmente pelo possível movimento inter- e intra-fração da próstata associado a fatores como o enchimento do reto e da bexiga. Apesar de melhorar a eficácia do tratamento e reduzir os potenciais efeitos secundários, o procedimento de implantação dos marcadores é invasivo e pode haver uma pequena migração dos mesmos, embora rara.

E. Espaçadores do Reto

Os espaçadores retais consistem em materiais (geralmente gel ou implantes temporários) inseridos entre a próstata e o reto, criando um maior afastamento entre estes órgãos e, assim, minimizando o risco de efeitos colaterais neste órgão. A sua utilização aumenta a segurança do tratamento, permitindo a administração de doses biológicas mais elevadas sobre a próstata. O procedimento para implantar o espaçador é minimamente invasivo e, embora eficaz, pode condicionar desconforto local.

2. Terapêutica primária

Conceitos gerais: O tratamento de Radioterapia no carcinoma da próstata deve ser efetuado utilizando preferencialmente como técnicas a IMRT ou VMAT com IGRT a fim de reduzir os efeitos secundários agudos/tardios. O escalonamento de dose no tratamento do carcinoma da próstata (até aos 74-80Gy) está associado a uma melhor sobrevivência livre de recidiva bioquímica. A utilização de esquemas de hipofracionamento moderado está associado a um melhor conforto para o doente e um semelhante controlo da doença.

A. Baixo risco – Volume de irradiação: Próstata

- a. A realização de tratamento com radioterapia nestes doentes não apresenta melhor sobrevivência global comparativamente à estratégia de vigilância ativa, mas apresenta melhor sobrevivência livre de metastização.
- b. Braquiterapia Intersticial LDR:
 - i. Iodo-125 – 145Gy – Evidência IA
 - ii. Paládio-103 – 125Gy – Evidência IA
 - iii. Cesio 131 – 115Gy – Evidência IIA
- c. Braquiterapia intersticial HDR – Evidência IIA
 - iv. Irídio-192
 1. 2 aplicações de 13.5Gy com intervalo de 1 semana entre aplicações.
 2. 2 frações de 9.5Gy no mesmo dia, seguida de 2 frações de 9.5 Gy no mesmo dia com 2 semanas de intervalo.
- d. Radioterapia externa
 - i. Fracionamento convencional
 1. 74-80 Gy/ 37-45Fr (1.8 a 2Gy/fr) - Evidência IA
 - ii. Hipofracionamento moderado
 1. 60Gy/20Fr (3Gy/fr)- Evidência IA
 2. 70.2Gy/26Fr (2.7Gy/fr)- Evidência IA
 3. 70Gy/28Fr (2.5Gy/fr)- Evidência IA
 - iii. SBRT
 1. 38Gy/4Fr (9.5Gy/fr)- Evidência IIA
 2. 36.25-40Gy/5Fr (7.25-8Gy/fr)- Evidência IA
 3. 42.7Gy/7Fr (6.1Gy/fr)- Evidência IA

B. Risco intermédio favorável – Volume de irradiação: Próstata ± Vesículas seminais

- a. Esquemas de tratamento de radioterapia sobreponíveis à doença de baixo risco.
- b. Nestes doentes só deve ser proposta estratégia de vigilância ativa em doentes muito

C. Risco intermédio desfavorável – Volume de irradiação: Próstata ± Vesículas seminais

- a. Os doentes deste grupo de risco devem associar ao tratamento de Radioterapia Hormonoterapia de curta duração (4-6 meses) uma vez que melhora a sobrevivência livre de recidiva bioquímica e a sobrevivência livre de metastização.
- b. Radioterapia externa exclusiva
 - i. Fracionamento convencional
 - 1. 74-80 Gy/ 37-45Fr (1.8 a 2Gy/fr) - Evidência IA
 - ii. Hipofracionamento moderado
 - 1. 60Gy/20Fr (3Gy/fr) - Evidência IA
 - 2. 70.2Gy/26Fr (2.7Gy/fr) - Evidência IA
 - 3. 70Gy/28Fr (2.5Gy/fr) - Evidência IA
 - iii. SBRT
 - 1. 38Gy/4Fr (9.5Gy/fr)
 - 2. 36.25-40Gy/5Fr (7.25-8Gy/fr)
 - 3. 42.7Gy/7Fr (6.1Gy/fr)
- c. Radioterapia externa + Boost com braquiterapia
 - i. Radioterapia externa – 45-50.4Gy/25-28fr (1.8Gy-2.0Gy/fr) ou 37.5Gy/15fr (2.5Gy/fr)
 - ii. Boost com braquiterapia intersticial HDR – Irídio-192
 - 1. 1 aplicação de 15Gy - Evidência IA
 - 1. 2 aplicações de 10.75Gy - Evidência IIA
 - iii. Boost com braquiterapia intersticial LDR
 - 1. Iodo-125 – 110-115Gy – Evidência IA
 - 2. Paládio-103 – 90-100Gy – Evidência IIA
 - 3. Cesio 131 – 85Gy – Evidência IIA

D. Alto risco e muito alto risco – Volume de irradiação: Próstata ± Vesículas seminais ± Irradiação pélvica.

- a. Esquemas de tratamento de radioterapia sobreponíveis à doença de risco intermédio desfavorável, sendo a principal diferença a possibilidade de irradiação de regiões ganglionares pélvicas.
- b. A irradiação ganglionar pélvica em doentes com risco >20% de gânglios positivos pela fórmula de Roach está associado a uma melhor sobrevivência livre de metastização e melhor sobrevivência livre de doença, mas à custa de maior probabilidade de efeitos secundários.
- c. Os doentes deste grupo de risco devem associar ao tratamento de Radioterapia Hormonoterapia de longa duração (2-3 anos) + abiraterona (nos doentes de muito alto risco).

E. Doença cN1 – Volume de irradiação: Próstata + vesículas seminais + regiões ganglionares pélvicas.

- a. Nestes doentes não está indicada a realização de SBRT nem de boost com braquiterapia intersticial.
- b. Os doentes deste grupo de risco devem associar ao tratamento de Radioterapia Hormonoterapia e abiraterona.
- c. A associação de Radioterapia à hormonoterapia está associada a melhor sobrevivência global quando comparado com a realização de apenas hormonoterapia.
- d. Radioterapia externa:
 - i. Fracionamento convencional
 - 1. 74-80 Gy/ 37-45Fr (1.8 a 2Gy/fr) - Evidência IA
 - ii. Hipofracionamento moderado
 - 1. 60Gy/20Fr (3Gy/fr) - Evidência IA
 - 2. 70.2Gy/26Fr (2.7Gy/fr) - Evidência IA
 - 3. 70Gy/28Fr (2.5Gy/fr) - Evidência IA

F. Doença com baixa carga metastática – Volume de irradiação: Próstata.

- a. Radioterapia externa:
 - i. 55Gy/20fr (2.75Gy/fr)
 - ii. 36Gy/6Fr (6Gy/fr) – SBRT

3. Terapêutica adjuvante ou em contexto de recidiva pós-operatória

A. Adjuvante

- a. Indicações
 - i. pT2 + ISUP 3-5 + margens positivas
 - i. pT3/4 + ISUP 4-5 ± margens positivas
 - i. pN1
- b. Nos doentes anteriores a realização de Radioterapia a título adjuvante está associada a uma melhor sobrevivência livre de recidiva bioquímica.
- c. Nos doentes que não se enquadrem nos grupos anteriores e com PSA indeseável após prostatectomia radical deve ser preferida a vigilância do PSA e a realização de radioterapia de salvação precoce caso venha a ser necessária.
- d. Nos doentes pN1 o benefício de realização de Radioterapia adjuvante é superior nos doentes com <3 gânglios metastizados, ISUP 2-5, pT3-4 ou R1.
- e. Radioterapia externa – Volume de irradiação: Loca prostática + vesículas seminais ± regiões ganglionares pélvicas.
 - i. 64Gy/32Fr (2.0Gy/fr) -> Caso exista doença residual macroscópica comprovada pode ser ponderado boost até aos 70-72Gy/35-36Fr).
 - i. 52.5Gy/20fr (RADICALS-RT).

B. Recidiva bioquímica

- a. Radioterapia externa dirigida à loca prostática + VS com 64-72Gy/32-36fr ± irradiação ganglionar pélvica
- b. A realização de Radioterapia de salvação para valores de PSA à recidiva <0.5ng/mL está associada a melhores resultados com sobrevivência livre de progressão aos 5 anos de cerca de 80%.

C. Recidiva Clínica/Imagiológica

- a. Recidiva na loca prostática/VS
 - ii. Deve ser realizada Radioterapia externa dirigida à loca prostática + VS com 64-72Gy/32-36fr, podendo eventualmente ser administrada a dose mais alta como boost apenas à lesão de recidiva.
- b. Recidiva prostática após tratamento com radioterapia a título radical
 - iii. Na suspeita de recidiva imagiológica após Radioterapia radical em RMmp prostática ou em PET-PSMA deve sempre ser efetuada biópsia prostática para confirmação histológica da recidiva.
 - iv. Caso se confirme recidiva pode ser efetuada re-irradiação com SBRT, braquiterapia intersticial HDR ou braquiterapia intersticial LDR.
 - v. Estes doentes devem ser avaliados caso a caso e discutidos em centros com experiência em re-irradiação pélvica.
- c. Recidiva ganglionar
 - iv. Radioterapia externa dirigida à loca prostática + VS com 64-72Gy/32-36fr + irradiação ganglionar pélvica ± boost aos gânglios imagiologicamente suspeitos.
 - v. Se recidiva em pequeno número de gânglios em doente já previamente submetido a irradiação pélvica, a realização de SBRT dirigida aos gânglios positivos é uma alternativa em doentes selecionados.

4. Radioterapia em contexto metastático

A radioterapia no cancro de próstata em contexto metastático tem um papel essencial no controlo da doença e na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

A. Radioterapia no cancro de Próstata Oligometastático (doença M1 com baixa carga metastática)

A doença oligometastática consiste num estado intermediário entre o estadio localizado e o francamente metastático, com um número limitado de metástases (geralmente até 5) num conjunto limitado de órgãos. Esse conceito é baseado na ideia de que, em estágios iniciais de disseminação, as metástases podem ser tratadas de forma mais agressiva e ablativa/curativa, ao contrário de tumores francamente disseminados, geralmente abordados de modo paliativo.

A abordagem mais agressiva do cancro oligometastático assenta na hipótese de que é possível alcançar um controlo prolongado da doença ao tratar tanto o tumor primário quanto as oligometástases. As estratégias incluem:

a. Radioterapia local dirigida à próstata:

Em pacientes com doença metastática de baixo volume (de acordo com os critérios CHAARTED: ≤4 metástases, com no máximo uma lesão óssea fora do esqueleto axial), o ensaio STAMPEDE mostrou benefícios claros no que respeita à realização de radioterapia dirigida à próstata quando combinada com terapêutica de privação androgénica (ADT): melhoria da sobrevivência global com redução de 32% no risco de morte em comparação com ADT isolada; melhoria no controlo da doença com redução da progressão local e melhoria da qualidade de vida. Desta forma, a radioterapia prostática deve ser considerada para doentes com baixa carga metastática, apesar de não recomendada para aqueles com elevado volume de metástases.

a. Radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) dirigida a lesões metastáticas:

A SBRT consiste na estratégia habitualmente selecionada para tratamento de lesões secundárias bem definidas em contexto de doença oligometastática, geralmente lesões ósseas e ganglionares, permitindo a administração de doses ablativas com alta precisão. Os estudos ORIOLE e SABR-COMET evidenciaram taxas de controlo local >90%, melhor qualidade de vida e menor progressão da doença, com longas remissões atingidas em alguns doentes.

A. Radioterapia Paliativa no cancro de próstata metastático

Quando a doença metastática é extensa e não há possibilidade de cura, a radioterapia pode ser usada de forma paliativa para aliviar os sintomas do doente e melhorar a sua qualidade de vida.

A irradiação de lesões ósseas a título paliativo antálgico é uma das principais indicações para a radioterapia no cancro de próstata metastático. Associadamente, a radioterapia diminui a destruição óssea, estabiliza o processo de remodelação óssea tumoral e reduz o risco de fraturas patológicas. A taxa de resposta é elevada, com cerca de 60-80% dos doentes a referenciar alívio significativo da dor após a radioterapia paliativa, e 30-40% alcançam alívio completo da dor. O efeito é geralmente notado em 1-2 semanas após o início do tratamento, com melhoria progressiva. Os esquemas de fracionamento variam conforme a extensão da doença e o estado geral do paciente, tendo o estudo RTOG 9714 e revisões sistemáticas da Cochrane evidenciado que frações únicas (8 Gy) são tão eficazes quanto esquemas fracionados (20 Gy/5 Frações ou 30 Gy/10 Frações) no controlo da dor, com maior conveniência para o doente, apesar de conferirem um controlo potencialmente menos duradouro.

Em casos de compressão medular, a irradiação pode reduzir a lesão tumoral e tem efeito descompressivo, com melhoria/resolução do quadro neurológico do doente se iniciada atempadamente.

Bibliografia

1. Cornford P, Vice-chair DT, Bergh RCN Van Den, et al. *Eau Prostate Cancer 2024*. *BJU Int.* 2022;129(S1):4-22.
2. Schaeffer, E. M., Lurie, R. H., Adra, N., An, Y., Bitting, R., Chapin, B., Cheng, H. H., Victor, A. D., Desai, N., Dorff, T., Eastham, J. A., Farrington, T. A., Gao, X., Guzzo, T., Ippolito, J. E., Jeffrey Karnes, R., Kuettel, M. R., Lang, J. M., Lotan, T., ... Karen Wong, J. (n.d.). *NCCN Guidelines Version 4.2024 Prostate Cancer*. <https://www.nccn.org/home/>
3. Stone, N. N., & Stock, R. G., Long-term outcomes of brachytherapy for prostate cancer: A report from the American Brachytherapy Society. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 89(5), 924-932. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.014
4. Barnett, G. C., & Faria, S. C., Rectal spacers in prostate radiotherapy: A review of safety and clinical outcomes. *Radiation Oncology*, 10(1), 82. DOI: 10.1186/s13014-015-0477-4
5. Almeida, J. M., & Moreira, S. D., Radiotherapy techniques with rectal spacers in prostate cancer treatment: Current clinical applications and future perspectives. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 19(3), 292-300. DOI: 10.1038/pcan.2015.71
6. Foster, R. D., & Deasy, J. O., A dosimetric analysis of fiducial marker-based prostate cancer radiotherapy. *Radiation Oncology*, 12(1), 58. DOI: 10.1186/s13014-017-0804-7
7. Ting, J., & Chow, J., Fiducial markers in prostate cancer radiotherapy: Current trends and future directions. *Canadian Urological Association Journal*, 14(1), 18-24. DOI: 10.5489/cuaj.5826
8. Murray, R. et al. (2019). "Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic prostate cancer." *Journal of Clinical Oncology*, 37(15), 1301-1310. DOI: 10.1200/JCO.18.02283
9. Zelefsky, M. J. et al. (2017). "Radiotherapy for oligometastatic prostate cancer." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 98(1), 71-78. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.038
10. Hoskin, P. et al. (2016). "Palliative radiotherapy for metastatic prostate cancer." *The Lancet Oncology*, 17(11), 1523-1530. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30151-0
11. Bolla, M. et al. (2012). "Radiotherapy in the management of prostate cancer." *European Urology*, 61(2), 438-449. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.12.042
12. Parker, C. C., James, N. D., Brawley, C. D., Clarke, N. W., Hoyle, A. P., Ali, A., ... & Sydes, M. R. (2018). Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed metastatic prostate cancer: a randomised controlled phase 3 trial (STAMPEDE). *The Lancet*, 392(10162), 2353-2366. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486
13. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer: A Phase 2 Randomized Trial (ORIOLE), Alicia K. Morgan, Matthew E. R. Ellsworth, et al. *JAMA Oncology*. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2840-
14. SABR-COMET: A phase II randomized trial of stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic cancers. David A. Palma, Michael J. Olson, et al., *Lancet Oncology*. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30888-8



PÉNIS

I. Epidemiologia e Fatores de risco

Mariana Madaleno
Hospital Santo António, Porto

1. Epidemiologia

O cancro do pénis pode desenvolver-se em qualquer parte do pénis, apesar de derivar mais frequentemente do epitélio escamoso da glândula, sulco coronal e prepúcio. Cerca de 95% dos casos corresponde a carcinoma escamoso^(1,2).

Nos países desenvolvidos, o cancro do pénis é raro, com uma incidência global de cerca de 0,94/100.000 homens na Europa e 0,5 nos Estados Unidos da América^(1,3). Em contraste, na América do Sul, no Sudeste Asiático e em certas zonas do continente africano, a incidência é muito mais elevada e pode ser responsável por 1–2% das doenças malignas nos homens⁽³⁾.

O Brasil tem a maior incidência, com 2,8–6,8 por 100000 habitantes, sendo o quarto tumor mais comum em homens⁽⁴⁾.

Segundo as Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) de 2022, da Organização Mundial de Saúde, o cancro do pénis é o 30º cancro mais comum no mundo, com 37700 novos casos anuais e com uma taxa de incidência padronizada pela idade de 0.79/100000 homens. A taxa de mortalidade padronizada pela idade encontrada foi de 0.28/100000⁽³⁾.

Relativamente à distribuição por continentes, a maioria dos casos ocorre na Ásia (57%), com a Europa em segundo lugar (18%)⁽³⁾.

A GLOBOCAN prevê a existência de um aumento da taxa de incidência superior a 56% em 2040⁽³⁾. O aumento da incidência pode estar relacionado com o envelhecimento da população, dado tratar-se de uma neoplasia que afeta maioritariamente homens mais velhos, com pico de incidência na 6ª década⁽⁵⁾.

Em Portugal, os últimos dados publicados do Registo Oncológico Nacional em 2020, registaram uma taxa bruta de 2.2 casos/100000 homens, o que corresponde a 110 novos casos diagnosticados por ano⁽⁶⁾.

O cancro do pénis é comum em regiões com alta prevalência do vírus do Papiloma Humano (HPV) e, aproximadamente, de um terço a metade dos casos de cancro são atribuídos à carcinogénese associada ao HPV^(7,8).

2. Fatores de Risco

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de cancro do pénis, nomeadamente, fimose, inflamação crónica, infeção por HPV, líquen escleroatrófico, tabagismo, fototerapia com radiação ultravioleta A e psolareno (PUVA), baixo estatuto socioeconómico, entre outros⁽⁴⁾.

A prevalência do DNA do HPV no cancro do pénis invasivo varia de 33.1% a 47%. O HPV-16 tem sido o mais frequente (68.3%), seguido do HPV-6 (8.1%) e do HPV-18 (6.9%).⁽⁹⁾ Este também é encontrado na neoplasia intraepitelial e sabe-se que interage com genes supressores tumorais e oncogenes (p16, P53, genes Rb)⁽¹⁰⁾.

A taxa de positividade para HPV difere entre os diferentes subtipos histológicos de carcinoma peniano.

Uma revisão sistemática concluiu que, entre os carcinomas associados ao HPV, o carcinoma basalóide apresentou a maior prevalência (84%), seguido pelo carcinoma basalóide verrucoso (75.7%) e pelos carcinomas verrucosos (58.7%). Nos carcinomas histologicamente independentes do HPV, a prevalência do HPV foi de 19.4%⁽¹¹⁾.

Considerando a natureza da carcinogénese induzida por vírus em doenças malignas associadas ao HPV, as vacinas dirigidas ao HPV podem ser uma estratégia eficaz para a profilaxia destes cancros. A vacinação contra o HPV tem sido recomendada em todo o mundo para mulheres e em alguns países para homens, para prevenir a infeção por HPV e o desenvolvimento de neoplasias relacionadas ao HPV⁽¹²⁾.

A vacina quadrivalente foi testada em um estudo que incluiu mais de 1.000 homens, com idades compreendidas entre 16 e 26 anos, do Japão. A eficácia foi de 83.3% em mais de seis meses⁽¹³⁾.

Apesar de permanecer controverso e não estar estabelecido em todos os países, como até 50% dos carcinomas penianos invasivos e 80% das lesões pré-neoplásicas estão associadas ao HPV, a vacinação contra o HPV é incentivada⁽¹⁴⁾.

Em Portugal, desde outubro de 2020, os rapazes nascidos a partir de 2009 podem fazer a vacina nonavalente gratuitamente, no âmbito do Programa Nacional de Vacinação⁽¹⁵⁾.

A fimose é encontrada em 25 a 75% dos casos de cancro do pénis (4). É um potente fator de risco para o cancro do pénis, com uma odds ratio (OR) a variar entre 4,9 e 37,2⁽¹⁶⁾. A condição pode levar à falta de higiene e à acumulação de esmegma sob a pele prepucial que, historicamente, se pensava estar envolvido na carcinogénese do cancro do pénis⁽¹⁷⁾. No entanto, esta ligação foi contestada numa publicação de 2006, que mostrou que o esmegma não é um agente carcinogénico⁽¹⁸⁾. Por outro lado, tanto a balanite como a postite podem ser exacerbadas pela fimose e têm sido associadas ao desenvolvimento de doenças malignas invasivas do pénis⁽¹⁹⁾.

A circuncisão neonatal reduz a incidência de cancro do pénis; no entanto, não parece reduzir o risco de neoplasia intraepitelial⁽²⁰⁾.

Um estudo conduzido de 1940 a 1990, mostrou que em 50000 casos de cancro do pénis, apenas 10 ocorreram em homens com circuncisões neonatais, o que corresponde a uma proporção de homens não circuncidados para homens circuncidados de 5000:1⁽²¹⁾. Pensa-se que os mecanismos de proteção da circuncisão se devem à melhoria da higiene, à diminuição do risco de transmissão do HPV e do HIV, bem como à redução da inflamação crónica⁽²²⁾.

Uma meta-análise de 443 casos encontrou uma OR de 3,82 para o desenvolvimento de cancro do pénis associado à balanite⁽²³⁾. Na mesma linha, o líquen escleroatrófico, uma condição inflamatória crónica, também foi implicado no desenvolvimento de malignidade⁽²⁴⁾, com um risco estimado de 2 a 15% para cancro do pénis⁽⁴⁾.

O tabagismo foi associado a um risco 4,5 vezes superior de cancro invasivo do pénis ⁽²⁵⁾. A PUVA está associada com maior risco de cancro do pénis. Um estudo prospetivo com 892 pacientes mostrou que doentes com exposição ao PUVA tinham 95,7 vezes maior risco de desenvolver cancro invasivo do pénis quando comparados à população em geral ⁽²⁶⁾. Este risco é dose-dependente ⁽²⁷⁾.

Um estudo populacional realizado na Suécia relatou um risco aumentado de cancro do pénis invasivo em pessoas com baixo estatuto socioeconómico e baixo nível de escolaridade ⁽²⁸⁾. Este efeito deve-se em parte ao baixo conhecimento da doença e ao atraso na procura de tratamento ^(29,30).

Bibliografia

1. Fu L, Tian T, Yao K, et al. Global Pattern and Trends in Penile Cancer Incidence: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2022 Jul 6;8(7):e34874.
2. Ahmed ME, Khalil MI, Kamel MH, et al. Progress on Management of Penile Cancer in 2020. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2020 Nov 23;22(1):4-4.
3. IARC, Cancer Today. 2020. Consultado em junho 2023.
4. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol.* 2017. 6: 785.
5. Thomas A, Necchi A, Muneer A, et al. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Feb 11;7(1):11-11. doi: 10.1038/s41572-021-00246-5.
6. RON. Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2020. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2023.
- 7 Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer.* 2012. 12: 30.
8. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019. 20: 145.
9. Gamboa-Hoil SI. Human papillomavirus in men. *Rev Int Androl.* 2023 Jan-Mar;21(1):100325.
10. Stankiewicz E, Kudahetti SC, Prowse DM, et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol.* 2009 Sep;22(9):1160-8.
11. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):145-158.
12. Wei L, Huang K, Han H, et al. Human Papillomavirus Infection in Penile Cancer: Multidimensional Mechanisms and Vaccine Strategies. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 27;24(23):16808.
13. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine.* 2019;37:1651-1658.
14. Elst, L., Albersen M. HPV Vaccination: Does It Have a Role in Preventing Penile Cancer and Other Preneoplastic Lesions? *Semin Oncol Nurs.* 2022. 38: 151284.
15. Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2020. Consultado em junho 2024.
16. Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, et al. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22:1097-1110. 10.1007/s10552-011-9785-9
17. Reddy DG, Baruah IK. Carcinogenic action of human smegma. *Arch Pathol* 1963;75:414-20.
18. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006. 20: 1046.
19. Letendre J, Saad F, Lattouf JB. Penile cancer: what's new? *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5:185-91. 10.1097/SPC.0b013e32834903d9
20. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control.* 2001. 12: 267.
21. Schoen EJ. The relationship between circumcision and cancer of the penis. *CA Cancer J Clin* 1991;41:306-9. 10.3322/canjclin.41.5.306
22. Christodoulidou M, Sahdev V, Houssein S, et al. Epidemiology of penile cancer. *Curr Probl Cancer* 2015;39:126-36. 10.1016/j.currprobcancer.2015.03.010
23. Morris BJ, Gray RH, Castellsague X, et al. The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. *Adv Urol* 2011;2011:812368.
24. 25. Kantere D, Lowhagen GB, Alvengren G, et al. The clinical spectrum of lichen sclerosis in male patients - a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2014;94:542-6. 10.2340/00015555-1797
25. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int J Cancer.* 2005. 116: 606.
26. 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;322:1093-7. 10.1056/NEJM199004193221601.
27. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 3:22-31. 10.1111/j.1468-3083.2012.04520.x
28. Torbrand C, Wigertz A, Drevin L, et al. Socioeconomic factors and penile cancer risk and mortality; a population-based study. *BJU Int* 2017;119:254-60.
29. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5:240-7. 10.1016/S1470-2045(04)01427-5
30. Skeppner E, Andersson SO, Johansson JE, et al. Initial symptoms and delay in patients with penile carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:319-25. 10.3109/00365599.2012.677473



II- Anatomia Patológica

João Castro^{1,2}, Davide Gigliano^{1,2,3}, Ângelo Rodrigues^{1,2,3}, Rui Henrique^{1,2,3}, João Lobo^{1,2,3}

1. Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO Porto) / Porto Comprehensive Cancer Center Raquel Seruca (P.CCC)
2. Departamento de Patologia e Imunologia Molecular, ICBAS – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto,
3. Grupo de Epigenética e Biologia do Cancro, Centro de Investigação do IPO Porto (GEBC CI-IPOP), Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO Porto) / Porto Comprehensive Cancer Center Raquel Seruca (P.CCC) & RISE@CI-IPOP (Rede de Investigação em Saúde)

1. Introdução e dados epidemiológicos

Os tumores do pênis são raros nos países desenvolvidos, mas a sua incidência apresenta variações geográficas, podendo compreender 10% das neoplasias masculinas em certas regiões de África, Ásia e América do Sul. Os principais fatores de risco são condições relacionadas com inflamação crónica ou trauma (como a fimose), o tabagismo e as infeções sexualmente transmissíveis, com particular destaque para a infeção associada ao vírus do papiloma humano (HPV). A circuncisão e outras medidas que promovam a higiene genital diminuem a suscetibilidade de desenvolver estes tumores ⁽¹⁾.

O carcinoma espinocelular corresponde a mais de 95% das neoplasias malignas do pênis. Trata-se de uma doença que afeta os homens mais velhos, com idade média aos 60 anos. A apresentação clínica é muito variável, podendo surgir sob a forma de lesões exofíticas, placas ou úlceras indolores, tipicamente na glândula ou mucosa do prepúcio. Habitualmente, crescem lentamente e envolvem toda a glândula e prepúcio antes de invadirem o corpo do pênis ou estruturas profundas como o corpo esponjoso ou os corpos cavernosos (1).

Outras neoplasias menos frequentes do pênis, como os melanomas, sarcomas, carcinomas basocelulares, sem esquecer neoplasias secundárias/metastáticas ⁽²⁾, não serão alvo de discussão neste capítulo.

2. Classificação dos carcinomas invasores

A mais recente edição (2022) da WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs reforça a classificação adotada na edição anterior de 2016, na qual os carcinomas espinocelulares do pênis (CEP) deixaram de ser classificados tendo unicamente em conta as suas características morfológicas ⁽³⁾. Atualmente, baseando-se na relação com a infeção do HPV, os CEP são divididos em HPV-associados ou HPV-independentes, o que permite uma melhor compreensão da sua patogénese e progressão (tabela 1)

Esta atualização também corresponde a uma convergência relativamente ao modelo praticado no trato genital feminino, nos casos dos carcinomas espinocelulares da vagina e vulva, cuja classificação segue a mesma abordagem ⁽⁴⁾.

2.1 Carcinoma espinocelular HPV-associado

Estas neoplasias são carcinomas com diferenciação escamosa/pavimentosa, associados à infeção pelo HPV, sendo o HPV16 o subtipo mais comum ⁽¹⁾. Os carcinomas espinocelulares também podem ser caracterizados em diferentes subtipos, consoante os aspetos histomorfológicos identificados, cada um com comportamento biológico intrínseco. Os subtipos basalóide, condilomatoso (“warty”), de células claras e linfoepitelioma-like são os que se relacionam com o HPV, sendo, também, possível encontrar subtipos mistos ⁽⁵⁾.

2.1 Carcinoma espinocelular HPV-independente

Este grupo (figura 1) engloba o carcinoma espinocelular convencional, que inclui os padrões pseudohiperplásico e pseudoglandular/acantolítico. Outros subtipos não associados à infeção pelo HPV incluem o verrugoso (que inclui o padrão tipo carcinoma cuniculatum), o papilar e o sarcomatóide ⁽⁵⁾.

3. Classificação das lesões precursoras

As lesões precursoras correspondem a transformações displásicas do epitélio de revestimento da pele e mucosa do pênis na ausência de invasão, isto é, de disrupção da membrana basal. Na nomenclatura atual, estas alterações são designadas por neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) e, à semelhança dos carcinomas invasores, também são classificadas em dois grupos: neoplasia intraepitelial peniana HPV-associada, e neoplasia intraepitelial peniana diferenciada, HPV-independente. A utilização dos termos “carcinoma in situ do pênis”, “eritroplasia de Queyrat”, “doença de Bowen” e “papulose de Bowen” não é atualmente aconselhada.

3.1 Neoplasia intraepitelial peniana (PeIN), HPV-associada

Estas lesões (figura 2A) ocorrem por ação das proteínas virais E6 e E7 do HPV de alto risco, que inativam as proteínas supressoras tumorais p53 e Rb, respetivamente, promovendo a divisão celular e inibindo as vias da apoptose. Adicionalmente, a inativação da proteína Rb conduz à sobre-expressão do p16INK4a, que pode funcionar como um marcador importante na identificação das lesões associadas à infeção por HPV de alto risco.

À semelhança do carcinoma invasor, reconhecem-se diferentes padrões: basalóide, condilomatoso ou misto. Todas estas lesões são consideradas de alto grau, independentemente das alterações citoarquiteturais identificadas ⁽⁵⁾.

3.1 Neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) diferenciada, HPV-independente

PeIN diferenciada (figura 3) surge, frequentemente, num contexto de líquen escleroso e afeta homens com uma idade ligeiramente mais avançada comparativamente à PeIN HPV-associada. As alterações genéticas mais comuns ocorrem no gene TP53, cujas mutações são partilhadas com o carcinoma espinocelular invasor homólogo, HPV-independente.

Estas lesões também não devem ser graduadas, uma vez que todas elas são igualmente consideradas de alto grau ⁽⁵⁾.

4. O papel do patologista

Consoante o procedimento cirúrgico, o patologista pode receber peças de glanssectomia, postectomia (circuncisão), bem como penectomia parcial ou total. O reconhecimento das diferentes estruturas anatómicas é essencial antes de se proceder à disseção e obtenção dos fragmentos a serem processados e incluídos em blocos de parafina, de forma a permitir uma avaliação adequada do estadiamento patológico. Uma comunicação eficiente entre o patologista e o cirurgião permite ultrapassar eventuais dificuldades na orientação de peças extensamente envolvidas por processos neoplásicos, assim como uma correta identificação das margens cirúrgicas. Relativamente às biópsias, devido à sua superficialidade, não permitem determinar todos os parâmetros relacionados com o estadiamento patológico ou com valor prognóstico.

4.1 Exame macroscópico

As peças cirúrgicas devem ser rapidamente acondicionadas em formol a 10% tamponado após o fim da cirurgia, para evitar a autólise dos tecidos. Alguns patologistas optam por canalizar a uretra, facilitando a sua identificação antes e após este processo de fixação dos tecidos. No entanto, é um procedimento que exige especial cuidado devido ao risco de criação de falsos trajetos ou desnudação do epitélio, comprometendo a observação de eventuais áreas de PeIN ⁽⁶⁾. Para tumores volumosos da glândula, a secção longitudinal da peça cirúrgica (em “bivalve”) com várias secções paralelas, tendo como referência a uretra, é uma das abordagens preferidas, permitindo identificar as estruturas importantes para o estadiamento e a sua relação com a neoplasia.

O exame macroscópico implica uma descrição detalhada dos tumores, incluindo a sua localização. No caso de tumores avançados, as neoplasias podem ocupar mais do que uma estrutura / compartimento. As neoplasias que envolvem a superfície mucosa do prepúcio estão mais associadas a lesões de líquen escleroso, enquanto as neoplasias centradas na glândula são mais frequentemente relacionadas com a infeção pelo HPV. Tumores com origem na uretra distal são morfologicamente indistinguíveis dos tumores da glândula ⁽⁷⁾.

O aspeto macroscópico destas neoplasias é muito variável, mas alguns subtipos podem evidenciar características sugestivas. O carcinoma condilomatoso assume tipicamente um aspeto micronodular e uniforme enquanto o carcinoma verrugoso apresenta áreas multinodulares assimétricas. O carcinoma sarcomatóide é uma neoplasia agressiva, habitualmente polipóide, com áreas necróticas e hemorrágicas. O carcinoma basalóide é igualmente agressivo, por vezes ulcerado e com focos necróticos amarelados ⁽⁷⁾.

4.2 Exame histológico e imuno-histoquímico

A maior parte das lesões podem ser reconhecidas através da visualização das lâminas histológicas coradas com hematoxilina e eosina. O exame imuno-histoquímico constitui, assim, um estudo complementar que permite reforçar o diagnóstico, sobretudo nos casos com morfologia inespecífica.

O painel de anticorpos necessário para a avaliação destas lesões inclui imunossoros para evidenciar as proteínas p16, p53 e/ou Ki67 (figuras 2B e 2C). O Ki67 permite a distinção entre hiperplasia de células escamosas, mantendo a marcação habitual nas células da camada basal do epitélio estratificado pavimentoso, e PeIN diferenciada, na qual se verifica positividade nas camadas superiores à basal. A p16 pode ser útil na identificação das lesões associadas ao HPV (tanto o carcinoma espinocelular invasor, como a PeIN), nas quais se observa uma marcação forte e difusa (“em bloco”) no citoplasma e núcleo das células anormais. Nas lesões independentes do HPV, para além da negatividade da p16, as células podem demonstrar positividade nuclear para a p53 ⁽³⁾.

Nos casos de carcinoma espinocelular sem um padrão característico (isto é, enquadrável nos subtipos HPV-associado ou HPV-independente) e perante a indisponibilidade do estudo imunohistoquímico ou molecular, é lícito o diagnóstico de carcinoma espinocelular, NOS (Not Otherwise Specified; em português: SOE - Sem Outra Especificação) ⁽³⁾.

4.3 Técnicas moleculares

A positividade para p16 no exame imunohistoquímico pode funcionar como um surrogate marker, indicativo de infeção ativa pelo HPV de alto risco ⁽⁸⁾. Contudo, é possível encontrar uma marcação focal ou negativa em lesões histologicamente sugestivas de associação ao HPV. Técnicas moleculares como o CISH (chromogenic in situ hybridization) ou PCR (polymerase chain reaction) podem ser úteis nestes casos ambíguos. Porém, são testes que não estão disponíveis em todos os laboratórios, e são necessários mais estudos sobre a sua aplicação em CEP (figura 2D) ⁽⁹⁾.

4.4 Parâmetros do relatório anátomo-patológico

Os elementos com valor prognóstico e que permitem estabelecer o estadiamento patológico, incluídos no relatório anátomo-patológico, estão resumidos na tabela 2.

4.4.1 Tipo histológico

Atualmente, o diagnóstico dos CEP HPV-associado ou HPV-independente não traduz diferenças quanto ao prognóstico e tratamento, embora alguns estudos recentes sugiram uma melhor resposta do carcinoma espinocelular HPV-associado à radioterapia ou a tratamentos multimodais ^(4, 10, 11). Contudo, os diferentes subtipos dos CEP podem ser estratificados em três grupos de risco metastático. O grupo de baixo risco inclui os tumores verruciformes (nomeadamente, os carcinomas verrugoso, papilar e condilomatoso) e o carcinoma espinocelular convencional, bem diferenciado. Os tumores de risco intermédio compreendem essencialmente os carcinomas espinocelulares convencionais, moderadamente diferenciados. A categoria de alto risco é constituída pelos subtipos basalóide, sarcomatóide e carcinoma espinocelular convencional, pouco diferenciado. Para estes tumores, devido ao seu pior prognóstico, está preconizado o estadio, no mínimo, pT1b ⁽⁷⁾.

4.4.2 Grau histológico

Os carcinomas espinocelulares convencionais devem ser graduados, tendo em conta a sua componente menos diferenciada (de maior grau). Esta avaliação depende de um conjunto de aspetos histomorfológicos e tem valor preditivo no desenvolvimento de metástases. Os tumores bem diferenciados (grau 1) apresentam uma arquitetura similar à do epitélio estratificado pavimentoso hiperplásico, com frequentes áreas de queratinização. No outro extremo do espectro, os tumores pouco diferenciados (grau 3) formam ninhos sólidos ou toalhas de células com marcado pleomorfismo nuclear, na ausência de áreas queratinizantes ⁽⁷⁾.

4.4.3 Tamanho tumoral

A maior dimensão do tumor deve constar no relatório anátomo-patológico, embora o tamanho tumoral não tenha implicações no estadiamento. A aparente ausência de correlação, em certos estudos, entre o tamanho do tumor e o desenvolvimento de metástases pode estar relacionada com a inclusão dos tumores verruciformes, pois estes constituem pelo menos um terço dos CEP e raramente estão associados a metástases, independentemente do seu tamanho ⁽⁷⁾.

4.4.4 Profundidade de invasão e espessura tumoral

A profundidade de invasão corresponde à distância entre a membrana basal do epitélio não neoplásico imediatamente adjacente ao tumor e o ponto máximo de invasão em profundidade. Tumores com uma profundidade de invasão não superior a 5 mm têm baixo risco de metastização ganglionar ⁽¹²⁾.

A espessura tumoral é a distância entre a superfície do epitélio (excluindo a camada de queratina) e o ponto máximo de invasão em profundidade. Em tumores de grandes dimensões, a profundidade de invasão não é aplicável, e deve-se reportar a espessura tumoral. Nos tumores verruciformes, devido ao risco mínimo de metastização, a profundidade e a espessura tumoral são equivalentes, sem impacto significativo no prognóstico ⁽⁷⁾.

4.4.5 Padrão de invasão e limites tumorais

Os tumores podem apresentar limites infiltrativos ou expansivos. Os infiltrativos estão relacionados com maior risco de metastização ganglionar, enquanto os tumores expansivos revelam uma transição tumor-estroma bem definida e têm melhor prognóstico. Quanto à relação do tumor com a frente tumoral, podem ser distinguidos, ainda, quatro padrões ⁽¹²⁾:

a) Neoplasia não invasora – trata-se de uma neoplasia com comportamento análogo a uma lesão *in situ*, mas é um padrão reservado aos tumores com crescimento exofítico. São estadiados como pTa.

b) Neoplasia invasora (localizada), não destrutiva, com frente tumoral expansiva – a neoplasia ultrapassa a membrana basal, mas é possível determinar uma clara fronteira entre o tumor e o tecido subjacente. Embora sejam neoplasias invasoras, apresentam risco metastático nulo, e podem ser classificadas como pTa.

c) Neoplasia invasora, destrutiva, com frente tumoral bem delimitada – apresenta uma boa delimitação entre o tumor e o estroma, mas tem características destrutivas na base. Estes tumores devem ser estadiados, pelo menos, como pT1.

d) Neoplasia invasora, destrutiva, com frente tumoral irregular – os limites do tumor são claramente infiltrativos, com formação de projeções ou linguetas. Estas neoplasias têm pior prognóstico e devem estadiadas, no mínimo, como pT1.

4.4.6 Extensão anatómica

O estadiamento patológico depende da identificação das estruturas anatómicas invadidas pela neoplasia. Tumores com invasão do corpo esponjoso são estadiados como pT2. Se a neoplasia envolver o(s) corpo(s) cavernoso(s), incluindo a túnica albugínea, o estadiamento passa a corresponder a pT3. A infiltração de estruturas adjacentes ao pênis, como o escroto, o osso púbico ou a próstata, determina o estadiamento pT4 ⁽¹⁴⁾.

Os tumores circunscritos ao prepúcio ou à glândula devem ser estadiados como pT1. O subestadiamento em pT1a ou pT1b vai depender de outros fatores para além da extensão anatómica, como a invasão linfovascular, a invasão perineural ou o grau histológico do tumor. Apesar disso, sabe-se que os tumores limitados ao prepúcio têm melhor prognóstico do que os circunscritos à glândula, sendo necessário o reconhecimento das camadas que constituem estas duas localizações anatómicas ⁽¹⁴⁾.

Os compartimentos envolvidos pela neoplasia vão variar consoante o epicentro da mesma. A maior parte dos tumores do prepúcio têm origem na superfície mucosa, pelo que as neoplasias podem infiltrar a sequência de camadas seguinte: lâmina própria, dartos e pele (derme e epiderme). No caso dos tumores da glândula, estes podem invadir a lâmina própria, o corpo esponjoso e os corpos cavernosos (incluindo a túnica albugínea).

4.4.7 Invasão linfo-vascular e invasão perineural

A evidência de invasão linfática, vascular ou perineural afeta negativamente o prognóstico, correspondendo a um estadiamento pT1b ou superior. Estes fatores estão, frequentemente, presentes em neoplasias pouco diferenciadas ⁽¹⁵⁾.

4.4.8 Metástases ganglionares

A ocorrência de metástases à distância sem envolvimento ganglionar prévio é um evento raro nos CEP. A identificação de depósitos metastáticos nos gânglios linfáticos constitui, assim, um dos mais importantes fatores de prognóstico nestas neoplasias.

A biópsia do gânglio sentinela é uma alternativa que permite diminuir a morbilidade associada ao esvaziamento ganglionar inguinal. Com base nos conhecimentos adquiridos sobre o estadiamento dos tumores do trato ginecológico, o ultraestadiamento do gânglio sentinela é, atualmente, objeto de discussão quanto à sua aplicabilidade nos tumores do pênis. Este procedimento implica a inclusão total do gânglio linfático e a realização de múltiplos conjuntos de cortes histológicos e estudos imuno-histoquímicos até ao esgotamento do bloco de parafina, permitindo a deteção de macro e micrometástases e reduzir o número de falsos negativos ⁽¹⁶⁾.

5. Conclusão

A raridade dos CEP justifica a referência destes pacientes para centros especializados, onde é possível a confirmação do diagnóstico com recurso a estudos imuno-histoquímicos específicos e a técnicas moleculares. A aproximação à classificação dos tumores do trato genital feminino, cujos avanços se deram graças a estas técnicas, permitiu a subclassificação dos carcinomas espinocelulares em HPV-associado e HPV-independente.

Acredita-se que no futuro próximo ocorra uma expansão das lesões diferenciadas, independentes do HPV, com o reconhecimento de novas vias moleculares. Estas descobertas, para além de permitirem uma melhor compreensão da fisiopatologia destas lesões, podem abrir a porta a novas formas de tratamento com impacto na sobrevivência ⁽¹⁷⁾.

Bibliografia

- Engelskjerd JS, Leslie SW, LaGrange CA. Penile Cancer and Penile Intraepithelial Neoplasia. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
- Nova-Camacho LM, Collins K, Trpkov K, Acosta AM, Sangoi AR, Akgul M, et al. Metastatic solid tumours to the penis: a clinicopathologic evaluation of 109 cases from an international collaboration. *Histopathology*. 2023;83(1):31-9.
- Moch H, Amin MB, Berney DM, Comperat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022;82(5):458-68.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (WHO classification of tumours series, 5th ed; vol 8). 2022.
- Menon S, Moch H, Berney DM, Cree IA, Srigley JR, Tsuzuki T, et al. WHO 2022 classification of penile and scrotal cancers: updates and evolution. *Histopathology*. 2023;82(4):508-20.
- Corbishley C, et al. The Royal College of Pathologists: Dataset for penile and distal urethral cancer histopathology reports. 2015.
- Harik LR, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Penis. College of American Pathologists. 2023.
- Eich ML, Del Carmen Rodriguez Pena M, Schwartz L, Granada CP, Rais-Bahrami S, Giannico G, et al. Morphology, p16, HPV, and outcomes in squamous cell carcinoma of the penis: a multi-institutional study. *Hum Pathol*. 2020;96:79-86.
- Canete-Portillo S, Velazquez EF, Kristiansen G, Egevad L, Grignon D, Chaux A, et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers V: Recommendations on the Use of Immunohistochemical and Molecular Biomarkers in Penile Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(7):e80-e6.
- Bandini M, Ross JS, Zhu Y, Ye DW, Ornellas AA, Watkin N, et al. Association Between Human Papillomavirus Infection and Outcome of Perioperative Nodal Radiotherapy for Penile Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(5):802-10.
- Yuan Z, Naghavi AO, Tang D, Kim Y, Ahmed KA, Dhillon J, et al. The relationship between HPV status and chemoradiotherapy in the locoregional control of penile cancer. *World J Urol*. 2018;36(9):1431-40.
- Velazquez EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J, et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(7):974-9.
- Sanchez DF, Fernandez-Nestosa MJ, Canete-Portillo S, Rodriguez I, Cubilla AL. What Is New in the Pathologic Staging of Penile Carcinoma in the 8th Edition of AJCC TNM Model: Rationale for Changes With Practical Stage-by-stage Category Diagnostic Considerations. *Advances in Anatomic Pathology*. 2021;28(4):209-27.
- Amin M, et al. AJCC 8th Edition Cancer Staging System. 2017.
- Guimaraes GC, Cunha IW, Soares FA, Lopes A, Torres J, Chaux A, et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol*. 2009;182(2):528-34; discussion 34.
- Elversang J, Gronkaer Toft B, Predbjorn Krarup K, Jakobsen JK. Lessons learned from histological step-sectioning of sentinel lymph nodes in penile cancer. *Histopathology*. 2021;78(4):627-33.
- Schneider M, Crimmins J, Selim A. An etiology-focused overview of vulvar and penile squamous cell carcinoma and its precursors: similarities, differences and emerging concepts. *Diagnostic Histopathology*. 2024;30(1):1-14.

Glossário (por ordem de entrada no texto)

- HPV - Vírus do papiloma humano
 CEP - Carcinomas espinocelulares do pênis
 PeIN - Neoplasia intraepitelial peniana
 NOS - Not Otherwise Specified
 SOE - Sem Outra Especificação
 CISH - Chromogenic in situ hybridization
 PCR - Polymerase chain reaction

Figuras e tabelas

Figura 1 - Carcinoma espinocelular HPV-independente (hematoxilina-eosina). Na imagem observa-se carcinoma espinocelular invasor, de limites expansivos, com características do tipo HPV-independente.

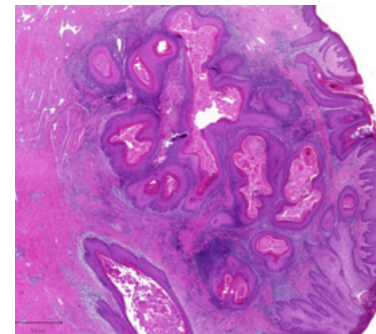


Figura 2 - Neoplasia intraepitelial peniana (PeIN), HPV-associada. A: Neoplasia intraepitelial de padrão basalóide (coloração hematoxilina-eosina); B: Positividade, “em bloco”, do p16, favorecendo uma lesão associada à infecção pelo HPV de alto risco; C: Positividade nuclear e multifocal do p53 é uma expressão wild-type, indicativa de ausência de mutação; D: CISH com marcação nuclear, em pontuado, sugere integração do DNA viral no genoma do hospedeiro.

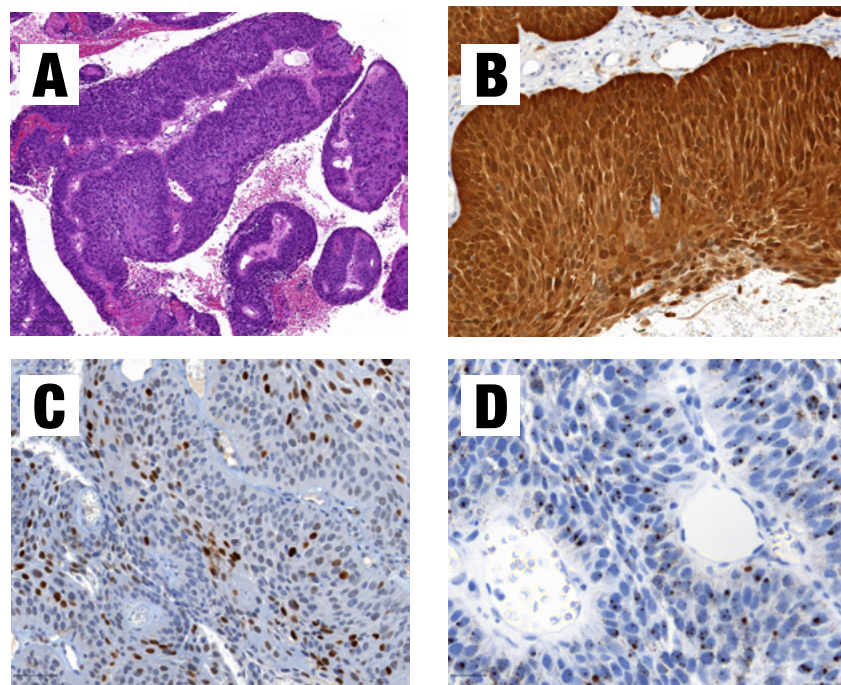


Figura 3 - Neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) diferenciada, HPV-independente (hematoxilina-eosina). Atipia das células das camadas basal e parabasal, alterações espongióticas dos queratinócitos e hiperqueratose orto e paraqueratótica são achados compatíveis com PeIN diferenciada, HPV-independente.

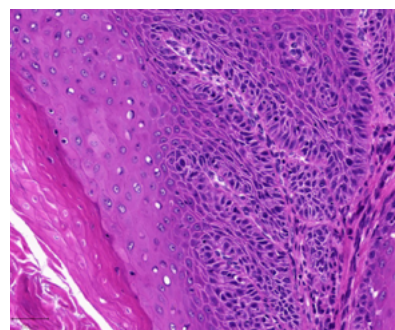


Tabela 1 - Classificação das lesões precursoras e do carcinoma espinocelular do pênis. Adaptado de: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/>.

LESÕES PRECURSORAS	
Neoplasia intraepitelial peniana (PeIN), HPV-associada	
Padrão: basalóide, condilomatoso (“warty”) ou misto	
Neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) diferenciada, HPV-independente	
CARCINOMAS INVASIVOS	
Carcinoma espinocelular HPV-associado	
	Subtipos
Basalóide	
Condilomatoso (“warty”)	
	Células claras
Linfoepitelioma-like	
Misto	
Carcinoma espinocelular HPV-independente	
	Subtipos
Carcinoma espinocelular convencional*	
Verrugoso#	
Papilar	
Sarcomatóide	
Misto	
Carcinoma espinocelular, SOE (Sem Outra Especificação)	
Carcinoma adenoescamoso (incluindo carcinoma mucoepidermóide)	

* Inclui os padrões pseudohiperplásico e pseudoglandular/acantolítico

Inclui o padrão tipo carcinoma cuniculatum

Tabela 2 - Exemplo de modelo de relatório anátomo-patológico de um carcinoma espinocelular do pénis. Adaptado de: Harik LR, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Penis. College of American Pathologists. 2023.

Exame microscópico:
- Produto: Peça de glansectomia/postectomia/penectomia parcial/penectomia total/emasculação
- Tipo histológico (OMS 2022): [Indicar tipo e subtipo histológico]
- Grau histológico: Não aplicável/Bem diferenciado (G1)/Moderadamente diferenciado (G2)/Pouco diferenciado (G3)
- Maior dimensão da neoplasia:
- Profundidade de invasão/Espessura tumoral: [Em mm]
- Padrão de invasão: Infiltrativo/Expansivo [Especificar os tipos padrão de invasão, se possível]
* Neoplasia não invasora
* Neoplasia invasora (localizada), não destrutiva, com frente tumoral expansiva
* Neoplasia invasora, destrutiva, com frente tumoral bem delimitada
* Neoplasia invasora, destrutiva, com frente tumoral irregular
- Neoplasia intraepitelial peniana (PeIN): Não observada/HPV-associada/Diferenciada, HPV-independente
- Extensão tumoral:
* Glândula: Lâmina própria/Corpo esponjoso/Túnica albugínea/Corpo cavernoso
* Prepúcio: Lâmina própria/Dartos/Derme/Epiderme
* Corpo do pénis: Derme/Dartos/Fáscia de Buck/Túnica albugínea/Corpo cavernoso
* Extensão para além do pénis: Escroto/Próstata/Entre outros
- Invasão linfo-vascular: Não observada/Observada
- Invasão perineural: Não observada/Observada
- Lesões associadas/Outros achados:
- Margens cirúrgicas:
* Uretral/Tecidos periuretrais: Com/sem envolvimento neoplásico
* Outras (pele/mucosa, por exemplo): Com/sem envolvimento neoplásico
- Perfil imunohistoquímico: p16, p53, Ki67
- CISH (HPV de alto risco/outros): Positivo/Negativo
- Estadiamento patológico (pTNM – AJCC 8ªed): pT_ N_ M_

III- Estadiamento Clínico e Classificações

Isaac Braga - Hospital Lusíadas Lisboa
José La Fuente de Carvalho - CUF Porto

O estadiamento TNM desenvolvido pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) é geralmente usado para o estadiamento do carcinoma do pénis. Atualmente este documento encontra-se na sua 8ª edição (1,2) e é utilizado para definir grupos de prognóstico e realizar propostas de plano de tratamento apropriado (3).

Tumor Primário (T) (4)

- **Tx:** Tumor primário não consegue ser avaliado
- **T0:** Sem evidência de tumor primário
- **Tis:** Carcinoma in situ
- **Ta:** Carcinoma espinocelular localizado não invasivo
- **T1:** Invasão do tecido conjuntivo subepitelial
 - ◊ **Glândula:** Tumor invade a lâmina própria
 - ◊ **Prepúcio:** Tumor invade a derme, lâmina própria ou fáscia dartos
 - ◊ **Corpo pénis:** Tumor invade o tecido conjuntivo entre a epiderme e o tecido dos corpos (cavernoso/esponjoso), independente da localização
 - **T1a:** Tumor sem invasão linfovascular ou perineural e não de alto grau
 - **T1b:** Tumor apresenta invasão linfovascular ou perineural ou de alto grau
- **T2:** Tumor invade o corpo esponjoso (glândula ou corpo ventral) com ou sem invasão da uretra
- **T3:** Tumor invade o corpo cavernoso (incluindo túnica albugínea) com ou sem invasão da uretra
- **T4:** Tumor invade as estruturas adjacentes (escroto, próstata ou osso púbico)

Nódulos linfáticos regionais (N)

N clínico (cN)

- **cNX:** Nódulos linfáticos inguinais não conseguem ser avaliados
- **cN0:** Nódulos linfáticos inguinais não palpáveis ou visivelmente aumentados
- **cN1:** Nódulo linfático inguinal palpável e móvel unilateral
- **cN2:** Dois ou mais nódulos linfáticos inguinais palpáveis e móveis unilaterais ou nódulos inguinais bilaterais palpáveis e móveis bilateralmente
- **cN3:** Massa ganglionar palpável fixa inguinal ou gânglios pélvicos uni- ou bilaterais

N patológico (pN) – baseado em biópsias ou excisão cirúrgica

- **pNX:** Não se pode avaliar metástases nos gânglios linfáticos
- **pN0:** Sem metástases nos gânglios linfáticos
- **pN1:** Um ou dois gânglios inguinais unilaterais com metástases, sem invasão extranodal
- **pN2:** Três ou mais gânglios inguinais unilaterais com metástases ou invasão ganglionar bilateral
- **pN3:** Invasão extranodal de metástase em gânglio inguinal ou metástase em gânglio pélvico

Metástase (M)

- **M0:** Sem metástases
- **M1:** Metástases confirmadas à distância

Estadio anatómico e Grupos de prognóstico

- **Estadio 0:** Tis ou Ta, N0, M0
- **Estadio I:** T1a, N0, M0
- **Estadio IIA:** T1b, N0, M0; ou T2, N0, M0
- **Estadio IIB:** T3, N0, M0
- **Estadio IIIA:** T1-3, N1, M0
- **Estadio IIIB:** T1-3, N2, M0
- **Estadio IV:** T4, qualquer N, M0; ou qualquer T, N3, M0; ou qualquer T, ou N, M1

Avaliação de diagnóstico e estadiamento

O exame objetivo é essencial para a avaliação inicial de um doente com suspeita de carcinoma do pénis.

As lesões do carcinoma primário do pénis são, habitualmente, evidentes e apresentam-se como lesões ulceradas ou elevadas que podem ser localmente destrutivas (5). Apesar deste fato é, extremamente, importante ressaltar que o aspeto dos tumores penianos pode ser bastante heterogéneo e ainda ser ocultado por prepúcio, principalmente nos casos de fimose.

O exame físico deve incluir inspeção e palpação de todo o pénis. É necessário avaliar as dimensões, localização anatómica e extensão da invasão local, recomendando-se uma avaliação do comprimento do pénis esticado.

Um exame exaustivo dos gânglios linfáticos da região inguinal é obrigatório, para que se possa avaliar e determinar se os gânglios são palpáveis, o número de gânglios inguinais e se unilaterais ou bilaterais. É ainda necessário descrever, corretamente, a localização, tamanho, mobilidade, relação com outras estruturas e se existe edema nos membros inferiores, do escroto ou pénis.

A correcta avaliação clínica destes doentes é essencial descrever (e registar) pormenorizadamente o diâmetro de algum nódulo ou massa inguinal, a lateralidade (unilateral ou bilateral), a localização exata, o número de gânglios identificados em cada região e se são móveis ou fixos.

A imagiologia do pénis (Ressonância Magnética), pode ajudar, em casos de dúvida de invasão corpo cavernoso, quando se pondera cirurgia poupadora.

A biópsia peniana deve ser realizada em casos duvidosos ou quando se propõe um tratamento poupador de órgão. (4)

O estadiamento ganglionar no cancro do pénis é invasivo, não deve ser realizado apenas por métodos imagiológicos, mas de acordo com o risco da doença.

A metastização do cancro do pénis prossegue, habitualmente, de forma progressiva através do sistema linfático, de início para os gânglios inguinais, seguindo para os gânglios pélvicos e finalmente à distância (6). Menos de 5% dos doentes apresentam metástases à distância, no momento do diagnóstico, mas geralmente com envolvimento linfático regional.

O fator prognóstico de sobrevivência mais importante no cancro do pénis é a presença e extensão de metástases ganglionares, com uma sobrevida específica de cancro de aproximadamente 95%, 80%, 65% e 35% para estádios N0, N1, N2 ou N3, respetivamente. (7,8)

Nos doentes sem gânglios palpáveis nas regiões inguinais (cN0), um ensaio clínico não-aleatório constatou que a cirurgia precoce dos gânglios inguinais resultava numa sobrevivência aos 3 anos de 84% comparada a 35% nos doentes que realizavam a cirurgia apenas com gânglios palpáveis. E, uma incidência de extensão extra ganglionar de 20% comparada com 95% nos casos de cirurgia precoce vs. cirurgia “atrasada”. (9)

Esta constatação demonstrou que é essencial detetar precocemente o envolvimento ganglionar, sendo que o estadiamento regional inicial deve ser orientado para identificação de doença micrometastática e a imagiologia está indicada para deteção de metástases à distância em doentes com gânglios clinicamente positivos. (4)

As diferentes associações internacionais (Associação Europeia de Urologia - EAU, American Society of Clinical Oncology – ASCO) criaram as seguintes linhas de orientação (3,4,10)

Homem com exame inguinal clinicamente NEGATIVO

A extensão do estadiamento é baseado no risco de metástases ganglionares ocultas.

- **Doença de baixo risco (pTis, Ta, ou T1a, grau histológico 1):**

Doentes devem ser vigiados, não necessitam de pesquisa dinâmica de gânglio sentinela (PDGS) ou linfadenectomia inguinal modificada

- **Doença risco intermédio (pT1a, grau histológico 2):**

Deve ser discutido com o doente a possibilidade de vigilância “apertada” ou ser submetido a PDGS (ou linfadenectomia inguinal modificada caso não esteja disponível a técnica do gânglio sentinela ou exista preferência do doente para esta técnica)

- **Doença de alto risco (>pT1b):**

Doente deve ser submetido a PDGS ou linfadenectomia inguinal modificada, dependendo da disponibilidade, preferência ou experiência cirúrgica local.

Os exames de imagem - TC, RMN ou ecografia inguinal - podem ser úteis no planeamento pré-operatório.

Se estiver previsto PDGS está recomendada a ecografia com citologia por agulha fina se gânglios anormais (BCAF)

Homens com exame inguinal POSITIVO ou SUSPEITO

É recomendada a realização de biópsia citológica por agulha fina (BCAF) guiada por ecografia para avaliação anatómico-patológica.

Se cN+ deve ser realizado estadiamento da região pélvica e excluir a presença de metastização à distância com Tomografia de emissão de positrões com 18Fluoro-2-desoxi-D-glicose (PET-FDG) ou Tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica.

Sistematizando nestes doentes cN+ ou suspeito:

- **Doença de baixo risco (Tis, Ta, T1a):**

Doentes com adenopatia suspeita, mas com citologia negativa por BCAF deve realizar biópsia excisional para avaliação diagnóstica definitiva.

- **Doença de alto risco (> T1b):**

Doentes com gânglios inguinais suspeitos, mesmo que a BCAF seja negativa devem ser submetidos a linfadenectomia inguinal modificada

Os doentes que apresentem doença inguinal fixa ou volumosa ou doença pélvica apresentam um risco elevado, com taxas sobrevivência baixas se tratados apenas com cirurgia e são considerados candidatos para tratamento multimodal ou incluídos em ensaios clínicos.

Bibliografia

- 1 – Brierley, J., et al., TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. 2016. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
- 2 - Sanchez D., et al. What Is New in the Pathologic Staging of Penile Carcinoma in the 8th Edition of AJCC TNM Model: Rationale for Changes With Practical Stage-by-stage Category Diagnostic Considerations. *Adv Anat Pathol.* 2021 Jul 01;28(4):209-227
- 3 - Amin, M.B., 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: 93.
- 4 - EAU-ASCO Penile Cancer Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
- 5 - Chipollini, J. et al. Patient presentation, differential diagnosis, and management of penile lesions. *Can Urol Assoc J.* 2019. 13: S2.
- 6 - Wood, H.M., et al. Anatomic considerations of the penis, lymphatic drainage, and biopsy of the sentinel node. *Urol Clin North Am.* 2010. 37: 327.
- 7 - Horenblas, S., et al. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol.* 1994. 151: 1239.
- 8 - Srinivas, V., et al. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol.* 1987. 137: 880.
- 9 - Kroon, B.K., et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol.* 2005. 173: 816.
- 10 - Sachdeva A. et al. Management of Lymph Node-positive Penile Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2024 Mar;85(3):257-273.

IV- Fatores de Risco

Celso Marialva - CUF Descobertas, Lisboa
Alexia Gomes - IPO Lisboa

Fimose	Inflamação crónica do pénis	HPV (16, 18, 31, e 33) e múltiplos parceiros sexuais
Líquen escleroso	Hábitos tabágicos	Status socioeconómico desfavorecido com higiene deficitária

1. Ferramentas diagnósticas

1 Exame objetivo

1.1. Lesão primária

Determinar diâmetro, localização, número e morfologia (papilar, nodular, ulcerado ou séssil), assim como a extensão da lesão e seus limites. 48% das lesões surgem na glândula e 21% no prepúcio.

1.2. Gânglios linfáticos regionais

O tumor do pénis drena primariamente para os gânglios inguinais, pelo que o seu atingimento deve ser excluído primeiramente pela palpação, com determinação do número, localização, consistência e relação com os planos superficiais e profundos. Metastiza, posteriormente, para os gânglios pélvicos.

Gânglios não palpáveis têm probabilidade de conter micrometástases a rondar os 25%.

O fator prognóstico mais importante para a sobrevivência do cancro do pénis é a presença e extensão de doença ganglionar.

2 Exames de imagem

2.1. Ecografia

Dá informações acerca da invasão dos corpos cavernosos/esponjoso e deteta gânglios inguinais suspeitos.

2.2. RMN peniana com ereção induzida

Para avaliação local, quando há incerteza acerca do envolvimento dos corpos cavernosos, ou no caso do planeamento de cirurgia poupadora de órgão (penectomia parcial).

2.3. TC-TAP contrastada

Para determinação da existência de metástases em doentes com gânglios positivos.

2.4. PET-TC

Pode ser uma opção, mas não deteta gânglios com menos de < 10mm.

2.5. Cintigrafia óssea

Em doentes sintomáticos.

3 Biópsia

Quando há dúvida acerca da natureza da lesão. Mesmo nos casos óbvios, pode ser importante confirmação histológica para decisão relativa ao tratamento.

Antes do tratamento local não cirúrgico (agentes tópicos, laser ou radioterapia) a biópsia também é mandatória.

2. Estadiamento

O sistema de estadiamento correntemente usado é o TNM (8ª edição do UICC/AJCC).

Doentes com alto risco de metástases ganglionares (T1b ou superior) devem ser estadiados invasivamente.

No caso com doença ganglionar evidente clinicamente, deve proceder-se a exclusão de metástases à distância, com exames de imagem a nível toraco-abdomino-pélvico, sendo a TC mais sensível para os primeiros dois níveis, podendo ser complementada por PET para o estudo da região pélvica. A RMN, por sua vez, tem resultados comparáveis à TC.

A - Biópsia de gânglio sentinela

A taxa de identificação ronda os 97%. O fármaco é injetado junto ao tumor no pré-operatório, procedendo-se depois a linfocintigrafia. Se for negativa, assume-se a ausência de doença ganglionar. Se positiva, está indicada linfadenectomia ipsilateral.

B - Linfadenectomia inguinal bilateral modificada

É o método standard, por definição, mas acompanha-se de maior taxa de complicações, reduzidas agora com a introdução da robótica. O objetivo é a remoção dos gânglios com maior probabilidade de envolvimento.

3. Fatores prognósticos

- Crescimento local (estadio T, invasão linfovascular e perineural, tamanho do tumor, local do tumor, margem cirúrgica)
- Envolvimento ganglionar (número e local de gânglios positivos)
- Metástases
- Subtipos histológicos basalóide e sarcomatóide com pior prognóstico

V- Tratamento da lesão primária

André Marques Pinto - CUF Porto

La Fuente de Carvalho - CUF Porto

O tratamento mais adequado para o cancro do pénis depende do estadiamento clínico e patológico (ver Tabela 1).⁽¹⁾

O exame físico inicial é fundamental – deve ficar registado o diâmetro, a localização precisa e o número de lesões, bem como a sua morfologia (papilar, nodular, ulcerada ou plana) e a relação com estruturas profundas (corpo esponjoso, corpos cavernosos, osso púbico, ...), devido à sua importância prognóstica.⁽²⁾

A realização de uma biópsia, incisional ou excisional, é de extrema importância para a definição do tratamento apropriado, permitindo caracterizar o subtipo histológico, o respetivo grau e a presença de invasão em profundidade, bem como de uma eventual relação com infeção pelo HPV.

As seguintes recomendações baseiam-se nos documentos internacionais NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Penile Cancer Version 1.2024 (nccn.org) e EAU-ASCO Collaborative Guidelines on Penile Cancer 2024 (uroweb.org).

O objetivo primordial do tratamento do tumor primário do pénis é a irradicação da doença oncológica, tentando preservar ao máximo as funções sexual e urinária, com o melhor resultado estético possível.

As formas de tratamento local mais utilizadas são a exérese cirúrgica, a terapêutica tópica e a ablação por laser; a radioterapia poderá ser utilizada em casos selecionados. No entanto, é de salientar que uma componente essencial do tratamento de qualquer tumor do pénis é a postectomia, pois, além de permitir o tratamento dos casos centrados ao prepúcio, diminui a probabilidade de recorrência da doença, uma vez que é removido parte do epitélio “em risco”, ao mesmo tempo que facilita a vigilância.⁽³⁾

Na maioria dos casos, não há uma opção de tratamento inequivocamente melhor do que as alternativas, pelo que se preconiza que a decisão seja multidisciplinar e partilhada com o indivíduo, após prestar informação personalizada dos benefícios e riscos de todas as opções viáveis, dos pontos de vista oncológico, funcional (sexual e urinário) e estético, devido às óbvias repercussões na qualidade de vida que os tratamentos poderão acarretar.⁽⁴⁾ A possibilidade de recorrência local deve ser abordada, especificamente, quando se equaciona a realização de um tratamento preservador do pénis.⁽⁵⁾

1. Tumores localizados (Tis, Ta, T1-2)

1. Terapêutica tópica: A aplicação tópica de 5-FU ou imiquimod é um tratamento de primeira linha, não invasivo, em casos de Tis, após postectomia, com eficácia de 40-100%.⁽⁶⁾ Os resultados do tratamento devem ser avaliados periodicamente, com recurso a biópsias sempre que haja dúvida de recorrência (11-20% dos casos).⁽⁷⁾ Em caso de falência, dever-se-á alterar a estratégia de tratamento.
2. Ablação por laser: Os lasers de CO2 (penetração de 0,1mm) ou Nd:YAG (penetração de 4mm) poderão ser utilizados em casos de Tis, Ta e T1, após postectomia, com eficácia de 52-100% e recorrência de 7-48%.⁽⁷⁾ Nos casos relacionados com o HPV, a utilização de ácido acético é útil para delimitar a área a tratar, permitindo reduzir a probabilidade de recorrência.
3. Exérese cirúrgica: Os indivíduos com lesões confinadas ao prepúcio e à glândula poderão ser candidatos a cirurgia preservadora, com técnicas de excisão e reconstrução, para conservar ao máximo a funcionalidade do pênis, desde que cumpram um plano rigoroso de vigilância. O tratamento cirúrgico implica a obtenção de margens cirúrgicas histológicas com distância mínima de 1mm ao carcinoma, pelo se recomenda a excisão de um segmento de pele de aparência normal além do eritema peritumoral, com postectomia concomitante. Em caso de dúvida intraoperatória, poderá considerar-se a realização de exame extemporâneo para determinação de margens laterais e profunda. A presença de Tis bem diferenciado ou líquen esclero-atrófico nas margens de ressecção não tem, aparentemente, relevância prognóstica.⁽⁸⁾ Durante o período de vigilância, a realização de biópsias de áreas alteradas é fundamental para o diagnóstico precoce de recorrências.
 - a. Excisão alargada: Em casos de lesões de pequenas dimensões localizadas no sulco coronal ou na glândula, sem atingimento do meato uretral, uma opção possível é a excisão alargada seguida de encerramento direto ou a utilização de um retalho local de prepúcio ou um enxerto de pele fina da coxa/mucosa oral. O mesmo aplicar-se-á a lesões superficiais no corpo e base do pênis, evitando assim, se possível, opções cirúrgicas mais mutilantes.
 - b. Repavimentação da glândula: Em casos de Tis (extenso, persistente ou recidivante), poderá ser considerada a exérese do epitélio da glândula, seguida de reconstrução com enxerto de pele fina da coxa/mucosa oral, uma técnica com bom resultado estético e recorrência em <5% dos casos.^(9, 10) Em indivíduos selecionados com doença invasiva (T1), esta abordagem poderá ser realizada, tendo o cuidado de aprofundar a ressecção na região onde foi documentada invasão subepitelial. Sempre que possível, a preservação do sulco coronal permitirá a obtenção de melhores resultados, do ponto de vista funcional e estético.⁽¹¹⁾
 - c. Glanssectomia: Em casos onde não seja possível ou desejável a utilização das técnicas anteriores, será de considerar a realização de glanssectomia, que, ainda assim, permite a obtenção de bom resultado funcional e estético.⁽¹²⁾ A disseção é realizada, classicamente, sobre a fáscia de Buck mas, em caso de dúvida de atingimento da extremidade dos corpos cavernosos, a disseção deverá ser mais profunda e a extremidade dos corpos cavernosos poderá ser submetida a exame extemporâneo.

Da mesma forma, é aceitável a secção da extremidade dos corpos cavernosos, sempre que a uretra remanescente for demasiado curta para permitir a sua centralização, evitando, assim, a maturação de um neomeato uretral excessivamente hipospádico. A reconstrução de uma neoglande poderá realizar-se com recurso a um enxerto de pele fina da coxa ou mucosa oral.⁽¹³⁾

4. Radioterapia: Casos selecionados de tumores até 4cm, sem invasão dos corpos cavernosos, poderão beneficiar de tratamento com radioterapia externa e braquiterapia, após a postectomia. Em alguns casos selecionados, a radioterapia poderá ser utilizada após excisão cirúrgica, com intuito adjuvante, ou perante a existência de margem cirúrgica com carcinoma.

2. Tumores localmente avançados (T3-4)

1. Penectomia parcial: Os indivíduos com lesões localmente avançadas, com atingimento dos corpos cavernosos, deverão ser submetidos a penectomia parcial com centralização da uretra.⁽¹⁴⁾ O encerramento poderá ser realizado com sutura prepúcio-uretral direta ou com reconstrução de uma neoglande, com recurso a um enxerto de pele fina da coxa ou mucosa oral.⁽¹³⁾
2. Penectomia total: Nos casos em que a penectomia parcial não for tecnicamente viável, por doença proximal extensa cuja a ressecção em segurança inviabilize micções em ortostatismo, sem escorrência pelo escroto, devido a um coto peniano com comprimento insuficiente para tal, dever-se-á avaliar a possibilidade de penectomia total e confecção de uretostomia perineal, eventualmente, com orquidectomia bilateral concomitante e/ou escrotoplastia de redução.

Em alguns casos de ulceração extensa, poderá ser necessário recorrer a retalhos miocutâneos do abdómen para encerramento do defeito cirúrgico.⁽¹⁵⁾ Após penectomia total, indivíduos selecionados que se mantenham livres de recorrência poderão beneficiar de faloplastia com recurso a retalhos livres ou pediculados.

Em tumores primários irresssecáveis, poder-se-á considerar a realização de quimioterapia de indução com TIP, de forma possibilitar cirurgia de consolidação naqueles que demonstrem resposta positiva. A quimio-radioterapia paliativa poderá ser uma opção.

Tabela 1: Estudo Massachusetts General Hospital 1986-1013: Ref. 15

	Tis	Ta	T1	T2	T3-4
5-FU	X	X			
Imiquimod	X	X			
Laser	X	X	X		
Repavimentação glande	X	X	X		
Postectomia “radical”	X	X	X		
Excisão alargada	X	X	X	X	
Glansectomia	X	X	X	X	
Radioterapia			X	X	
Penectomia parcial					X
Penectomia total					X

Nota: Para cada estágio, a opção mais indicada deverá ser adaptada às necessidades e expectativas do indivíduo, tendo em consideração o equilíbrio possível entre o controlo oncológico, a preservação funcional do pênis e a probabilidade de recorrência local.

Bibliografia

1. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol.* 2018;73(4):560-9.
2. Li Z, Li X, Lam W, Cao Y, Geng J, Ornellas AA, et al. Corpora Caverosa invasion vs. Corpus Spongiosum invasion in Penile Cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer.* 2021;12(7):1960-6.
3. Kravvas G, Ge L, Ng J, Shim TN, Doiron PR, Watchorn R, et al. The management of penile intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):1047-62.
4. Sakalis VI, Campi R, Barreto L, Perdomo HG, Greco I, Zapala L, et al. What Is the Most Effective Management of the Primary Tumor in Men with Invasive Penile Cancer: A Systematic Review of the Available Treatment Options and Their Outcomes. *Eur Urol Open Sci.* 2022;40:58-94.
5. Roussel E, Peeters E, Vanthoor J, Bozzini G, Muneer A, Ayres B, et al. Predictors of local recurrence and its impact on survival after glansectomy for penile cancer: time to challenge the dogma? *BJU Int.* 2021;127(5):606-13.
6. Kristiansen S, Torbrand C, Svensson A, Forslund O, Bjartling C. Incidence of penile intraepithelial neoplasia and treatment strategies in Sweden 2000-2019. *BJU Int.* 2022;129(6):752-9.
7. Issa A, Sebro K, Kwok A, Janisch F, Grossmann NC, Lee E, et al. Treatment Options and Outcomes for Men with Penile Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2022;8(3):829-32.
8. Gunia S, Koch S, Jain A, May M. Does the width of the surgical margin of safety or premalignant dermatoses at the negative surgical margin affect outcome in surgically treated penile cancer? *J Clin Pathol.* 2014;67(3):268-71.
9. Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, Shukla CJ, Zacharakis E, Garaffa G, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol.* 2011;59(1):142-7.
10. Pappas A, Katafigiotis I, Waterloos M, Spinoit AF, Ploumidis A. Glans Resurfacing with Skin Graft for Penile Cancer: A Step-by-Step Video Presentation of the Technique and Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2019;2019:5219048.
11. Cakir OO, Schifano N, Venturino L, Pozzi E, Castiglione F, Alnajjar HM, et al. Surgical technique and outcomes following coronal-sparing glans resurfacing for benign and malignant penile lesions. *Int J Impot Res.* 2022;34(5):495-500.
12. Pang KH, Muneer A, Alnajjar HM. Glansectomy and Reconstruction for Penile Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2022;8(5):1318-22.

13. Malone PR, Thomas JS, Blick C. A tie-over dressing for graft application in distal penectomy and glans resurfacing: the TODGA technique. *BJU Int.* 2011;107(5):836-40.
14. Kranz J, Parnham A, Albersen M, Sahdev V, Ziada M, Nigam R, et al. [Urethral centralization and pseudo-glans formation after partial penectomy]. *Urologe A.* 2017;56(10):1293-7.
15. Ottenhof SR, Leone A, Djajadiningrat RS, Azizi M, Zargar K, Kidd LC, et al. Surgical and Oncological Outcomes in Patients After Vascularised Flap Reconstruction for Locoregionally Advanced Penile Cancer. *Eur Urol Focus.* 2019;5(5):867-74.

VI- Tratamento da doença ganglionar pélvica

Sara Meireles, Marina Gonçalves
Hospital São João Porto

1. Tratamento da doença ganglionar pélvica

A presença de doença ganglionar pélvica esta associada a uma sobrevivência específica de cancro aos 5 anos inferior à dos doentes apenas com doença inguinal (33.2% versus 71.0%). As recomendações atuais carecem de estudos randomizados, sendo extrapoladas de séries retrospectivas institucionais e de pequenos estudos prospetivos de fase 2. As orientações têm um nível de evidência baixo nas principais recomendações europeias da EAU e ESMO, pelo que a seleção de doentes elegíveis para as seguintes indicações é crucial.

- Na doença clínica cN3, que inclui a presença de doença ganglionar pélvica, deve ser realizado o estadiamento completo com TC/RMN ou PET-TC;
- O tratamento multimodal com quimioterapia neoadjuvante (QTNA), seguido de cirurgia consolidativa, nos doentes respondedores, está recomendado na presença clínica de metástases pélvicas (cN3) (nível de evidência EAU: 2a; ESMO III-B);
- Nos doentes elegíveis para QTNA, os protocolos baseiam-se, preferencialmente, em esquemas triplos baseados em cisplatina e taxano: TIP (paclitaxel, ifosfamida e cisplatina) e TPF (paclitaxel, cisplatina e 5-fluorouracilo) (nível de evidência EAU: 2b; ESMO III-B);
- Nos respondedores à QTNA, considerar cirurgia de consolidação com linfadenectomia inguinal radical bilateral e profunda inguinal ipsilateral, associado a linfadenectomia pélvica ipsilateral, se exequível (nível de evidência EAU: 2a; ESMO III-C);
- Os doentes com progressão da doença ou doença irrissecável ganglionar podem ser propostos para QT sistémica adicional, radioterapia paliativa para controlo sintomático, ou inclusão em ensaio clínico (recomendação EAU: weak; ESMO III-B);
- Em doentes não submetidos a QTNA, a presença cirúrgica de metástases ganglionares pélvicas confere alto risco de progressão (pN3), pelo que deve ser considerado tratamento com quimioterapia (QT) adjuvante por 4 ciclos com esquemas TIP ou TPF, preferencialmente (nível de evidência EAU: 4; ESMO III-B);
- A linfadenectomia pélvica unilateral está recomendada se presença no exame anatomo-patológico de: 3 ou > gânglios inguinais ipsilaterais e extensão extranodal (nível de evidência EAU: 3 EAU; ESMO III-A);
- A cirurgia pélvica pode ser diferida na ausência de diagnóstico clínico inicial de metástases pélvicas e presença de massa extensa inguinal (profilática), a realizar-se nos primeiros 3 meses desde o diagnóstico (a não ser que o doente tenha realizado QTNA) (recomendação EAU: weak);

- Considerar o uso de radioterapia adjuvante, com ou sem QT radiosensibilizante, em doença pN3, incluindo os que receberam QTNA prévia (nível de evidência EAU: 2b; ESMO III-B);
- Na doença ganglionar pélvica, em doentes não candidatos à QT convencional, radioterapia pré-operatória (com ou sem QT radiosensibilizante) pode ser oferecida na tentativa de downstaging (nível de evidência EAU: 1b; ESMO III-B);
- Ponderar radioterapia radical (com ou sem QT radiosensibilizante) para doentes sem condições clínicas ou que recusem cirurgia (recomendação EAU: weak);

2. Tratamento sistémico paliativo na doença avançada

Na presença de doença inoperável ou metastática, a quimioterapia (QT) tem sido utilizada como intervenção paliativa para controlo sintomático e melhoria da sobrevivência. Pela raridade da doença, o tratamento tem sido definido com base em estudos não randomizados com séries heterogéneas de doentes, ou pequenos estudos prospetivos de fase 2, comprometendo a identificação de opções terapêuticas inovadoras.

- A QT baseada em platina é o tratamento standard para a doença metastática. Os esquemas mais amplamente utilizados incluem tripletos - TIP (paclitaxel, ifosfamida e cisplatina) e TPF (paclitaxel, cisplatina e 5-fluorouracilo) - ou dupletos - cisplatina-5-fluorouracilo e carboplatina-paclitaxel, dependendo das comorbilidades e do performance status do doente (recomendação EAU: weak; nível de evidência ESMO: III-C);
- Existe pouca evidência no tratamento sistémico de 2ª linha, após progressão da doença (nível de evidência EAU: 3; ESMO IV-C); o paclitaxel em monoterapia tem sido utilizado com boa tolerância em pequenos estudos de fase 2; estudos retrospectivos com anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) - cetuximab - apresentam benefício limitado;
- Em doentes selecionados, com elevado tumor mutational burden (TMB), microsatellite instability high (MSI-H) ou mismatch repair deficient (dMMR), o uso de anti-PD-L1 (pembrolizumab) pode ser considerado em doentes resistentes ao tratamento standard, perante a aprovação agnóstica pela FDA (nível de evidência EAU: 2b; ESMO V-C);
- Sempre que exequível, a inclusão em ensaios clínicos é sobejamente recomendada (recomendação EAU: strong EAU; nível de evidência ESMO: V-C);
- Pode ser considerada radioterapia paliativa (com ou sem QT radiosensibilizante), em doença com necessidade de controlo local (recomendação EAU: strong; nível de evidência ESMO: V-C);



Bibliografia

- Muneer, A.; Bandini, M.; Compérat, E.; et al Penile cancer: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. Published online 11 July, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103481>
- Brouwer, O.R.; Tagawa, S.T.; Albersen, M.; et al. EAU-ASCO Collaborative Guidelines on Penile Cancer. <https://uroweb.org/guidelines/penile-cancer>
- Flaig, T.W.; Philippe, E.S., et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Penile Cancer
- Ottenhof, S.R., et al. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography Has High Diagnostic Value for Pelvic and Distant Staging in Patients with High-risk Penile Carcinoma. Eur Urol Focus, 2022. 8: 98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685842/>
- Sachdeva A., et al. Management of lymph node-positive penile cancer: a systematic review. prior to print. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=290784
- Djajadiningrat, R.S., et al. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. Clin Genitourin Cancer, 2015. 13: 44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009098/>
- Pagliaro, L.C., et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. J Clin Oncol. 2010. 28: 3851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625118/>
- Canter, D.J., et al. The International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT): Rationale and Current Status. Eur Urol Focus, 2019. 5: 706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160252/>
- Sharma, P., et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. Urol Oncol, 2015. 33: 496 e17.
- Tang, D.H., et al. Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multi- institutional study. Urol Oncol, 2017. 35: 605 e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666722/>
- Li, Z.S.; Li, X.Y.; Wang, B., et al. Radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in penile cancer patients with extracapsular nodal extension after inguinal lymph node surgery: a multi- institutional study. World J Urol. 2021;39(1):113-119.
- Zhang, S., et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in patients with distantly metastatic penile cancer as first-line chemotherapy. Oncotarget, 2015. 6: 32212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311739/>
- Shamma, F.V.; Ous, S.; Fossa, S.D. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol. 1992;147(3):630-632.
- Di Lorenzo, G., et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. Eur Urol, 2011. 60: 1280.
- 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):871-877.
- Hahn AW, Chahoud J, Campbell MT, et al. Pembrolizumab for advanced penile cancer: a case series from a phase II basket trial. Invest New Drugs. 2021;39(5):1405-1410.
- Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. Clin Cancer Res. 2019;25(13):3753-3758.

VII- Radioterapia

Luís Gancho- St. Luke's Radiation Oncology Network, Dublin

1. RADIOTERAPIA RADICAL

1.1 Estádios Precoces (T1, T2 < 4cm) [Cat. 2B – NCCN 1.2024; Forte Recomendação - EUA 2023]

A radioterapia peniana (Radioterapia Externa ou com Braquiterapia Intersticial), pode ser uma das estratégias de tratamento alternativa para preservação de órgão em tumores do pénis T1 e T2 < 4cm. ^{(1) (2)}

A escolha dessa abordagem de tratamento depende da experiência local disponível e da preferência do doente, mas de um modo geral apresenta bons resultados.

A taxa de controle do tumor usando Braquiterapia Intersticial parece ser superior à da Radioterapia Externa, podendo atingir uma taxa livre de recorrência de 78,6% aos 5 anos, enquanto a Radioterapia Externa apenas atinge uma taxa de 55,2%. ⁽³⁾ (Nível 3 de evidência – EAU 2023)

	Braquiterapia		Radioterapia Externa
	5 anos	10 anos	5 anos
Taxa de preservação de órgão	74% - 88% ^{(7) (1)}	67% - 72% ^{(1) (5)}	62% - 69,2% ⁽³⁾
Taxa de Controlo Local	78,6% - 84% ⁽³⁾⁽⁷⁾⁽⁴⁾	-	55,2%-62% ^{(3) (11) (8)}
Sobrevida Específica de Doença	87,6% ⁽⁶⁾	83,6 - 92% ^{(1) (5)}	66%-96% ^{(11) (8)}
Sobrevida Livre de Doença	84,3% ⁽⁶⁾	-	51% ⁽⁸⁾
Sobrevida Global	73-79% ^{(7) (4)}	59% ⁽¹⁾	59% ⁽¹⁾

A selecção dos doentes para Radioterapia/Braquiterapia Intersticial no contexto de preservação de órgão, deve ter sempre em consideração os seguintes critérios:⁽¹⁾

- Dose total de tratamento ≥ 60 Gy EQD2
- Tempo de tratamento inferior a 45 dias
- Tumores ≤ T2 com menos de 4cm
- Preferencialmente de baixo grau

Porém a braquiterapia atinge melhores resultados e deverá ser opção de escolha se os tumores tiverem < 4cm, com pequena ou nenhuma invasão dos corpos cavernosos, sendo a Radioterapia Externa reservada para os restantes tumores mais avançados e com maior abrangência clínica, motivo pelo qual também apresenta resultados mais modestos. ^{(4) (8) (9) (10) (11) (12)}

Esta pode ser realizada recorrendo a “low dose rate”, “pulse dose rate” ou “high dose rate”, sendo que a experiência adquirida com esta última é ainda limitada.

- Braquiterapia Intersticial [Cat. 2B - NCCN 1.2024]
 - ◊ “Low Dose Rate” (LDR) e “Pulse Dose Rate” (PDR) Iridium 192 (1) (5) (13) - A prescrição para LDR e PDR é de uma taxa de dose mínima de 85% entre os planos, de acordo com o sistema de Paris. A dose prescrita para LDR é geralmente 60Gy em 0,5-0,6Gy/h para concluir o tratamento em 5 dias. Para os tratamentos de PDR, os pulsos são equivalentes ao da taxa de dose por hora do LDR, devendo ser administrados a cada hora.
 - ◊ “High dose Rate” (HDR) Iridium 192 ^{(14) (15) (16) (17)} - Implantes de plano único com fracções de 3,0Gy duas vezes por dia para administrar 54Gy durante 9 dias consecutivos ou fracções de 3,2Gy duas vezes por dia para um total de 38,4Gy em 6 dias consecutivos ou fracções de 4,3Gy para um total de 39Gy em 5 dias. O intervalo entre fracções deve ser de pelo menos 6 horas.
- Radioterapia Externa [Cat. 2B - NCCN 1.2024] ^{(8) (11)} – Dose de 50-52.5Gy em 16 fracções ao longo de 22 dias ou dose de 65-70Gy com fraccionamento convencional e utilização de bólus na lesão primária do pénis com 2cm de margem. Considerar irradiação profilática das cadeias ganglionares inguinais em doentes não candidatos a cirurgia ou que a recusem, com a dose de 45-50,4Gy.

Por este motivo, alguns dos principais efeitos secundários agudos são a mucosite uretral (80-100%), ulceração do pénis e glande (24,2% [2,6-43%]) e menos frequente a infecção secundária (2-5%). Os efeitos secundários tardios mais frequentes são telangiectasias (20-30%), necrose da glande (15% [6,8-23%]), estenose uretral (20% [1,3-40%]), formação de fistulas e fibrose tardia dos corpos cavernosos. ^{(1) (4) (5) (10) (13)}

No entanto a maioria dos doentes relata uma boa qualidade de vida após o tratamento sendo que cerca de 70-75% dos doentes mantém a sua função erétil e respectiva actividade sexual. ⁽³⁾⁽¹⁸⁾ A circuncisão é também fundamental antes do início do tratamento de Radioterapia de modo a garantir a exposição total do tumor e também reduzir o risco da inflamação e infecção prepucial. ⁽⁶⁾

Os doentes submetidos a Radioterapia, necessitam também de uma vigilância apertada, dado o risco de recorrência/recidiva local. No entanto essas recorrências podem ser posteriormente tratadas com recurso a cirurgia se diagnosticadas precocemente.

1.2 Doença localmente avançada não ressecável (T2 > 4cm, T3, T4) [Cat. 3 - NCCN 1.2024; Não Recomendado - EUA 2023]

A quimiorradioterapia com intuito radical poderá ser considerada em doentes com doença irrecorrível e que não obtiveram resposta suficiente para a ressecção após a quimioterapia neoadjuvante, no entanto esta estratégia só foi avaliada num único estudo observacional, que nunca chegou a ser publicado, logo nenhuma recomendação pode ser feita apoiando esta abordagem em doentes adequados para outras abordagens terapêuticas. O regime usado consistia na utilização Radioterapia Externa de IMRT com boost integrado com uma dose total de 49,5Gy/33fr sobre as cadeias ganglionares e de 59,4Gy/33fr sobre o tumor primário combinado com mitomicina C (IV bolus de 10mg/m², máximo de 15mg) no primeiro dia e capecitabina (825mg/m² 2x/dia) nos restantes dias de radioterapia. ^{(19) (20)}

2. RADIOTERAPIA ADJUVANTE

2.1 Margens Positivas Pós Cirurgia [Cat 2A – NCCN 1.2024]

A radioterapia pode ser considerada em contexto de adjuvância quando não se conseguem obter margens negativas com a cirurgia. Neste âmbito os esquemas actualmente recomendados com Radioterapia Externa são:

- Sem evidência de doença macroscópica - 45-50,4Gy sobre o leito tumoral (incluindo o local do tumor primário pré-operatório + cicatriz cirúrgica), os gânglios linfáticos pélvicos e gânglios linfáticos inguinais bilaterais (se não foi realizada dissecação linfática ou se a mesma foi inadequada), seguido de eventual “boost” até aos 60Gy no leito tumoral (incluindo o local do tumor primário pré-operatório + cicatriz cirúrgica).
- Com persistência de doença macroscópica - 45-50,4Gy sobre todo o eixo peniano (desde a base até à glande), gânglios linfáticos pélvicos e gânglios linfáticos inguinais bilaterais seguido de “boost” sobre o tumor residual com margens de 2cm e gânglios linfáticos positivos até uma dose total de 60-70Gy.

2.1 Doença Linfática

O cancro do pénis pode também disseminar-se envolvendo inicialmente as cadeias ganglionares locorreionais, nomeadamente as cadeias ganglionares inguinais e pélvicas. As metástases à distância geralmente desenvolvem-se posteriormente à metastização ganglionar regional. A disseminação linfática para os gânglios retroperitoneais (para-aórticos e para-cava) é classificada como doença metastática sistêmica. A presença e a extensão de metastização ganglionar são uns dos fatores de prognóstico mais importantes para a sobrevida a longo prazo.

A quimiorradioterapia concomitante (cisplatina, 5-FU, mitomicina) ou a radioterapia isolada podem ser também opções terapêuticas no contexto adjuvante, após dissecação linfática inguinal e/ou pélvica em:

2.2.1 Doença >2 gânglios linfáticos metastáticos ou envolvimento ganglionar bilateral no estadiamento cirúrgico e/ou extensão extracapsular (pN2/pN3) ^{(21) (22) (23) (24)} [Cat 2B – NCCN 1.2024; Grau 2C – Uptodate; Nível 2b de evidência – EAU 2023]

2.2.2 Doença de alto risco quando os doentes recusem ou não são sejam candidatos a quimioterapia adjuvante [Grau 2B – Uptodate]

Estas abordagens terapêuticas com radioterapia não foram avaliadas rigorosamente e são controversas ⁽²⁵⁾, no entanto a radiação adjuvante parece prolongar a sobrevida específica de doença em 6 meses e atrasa o tempo de recorrência/recidiva ^{(22) (26)}. A sua recomendação surge com base na sua eficácia em tumores espinocelulares, em outros locais (por exemplo, vulva ⁽²⁷⁾ ⁽³⁰⁾, colo do útero ⁽²⁸⁾, canal anal ⁽²⁹⁾, cabeça e pescoço) e a dose deverá ser >50Gy. ⁽³¹⁾

O status do HPV parece ser outro factor influenciador dos resultados, tendo os doentes HPV positivos uma sobrevida global maior em relação aos HPV negativos, porém mais estudos prospectivos são necessários para validar este aspecto. ^{(32) (33)}

Assim sendo, deve-se ter sempre em consideração os respectivos riscos e os efeitos secundários, desta abordagem com radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante, sendo fundamental analisar cada caso individualmente.

As doses de Radioterapia Externa recomendadas são de 45-50,4Gy sobre os gânglios inguinais e pélvicos, seguido de “boost” sobre as áreas com extensão extracapsular e gânglios positivos até uma dose 54Gy e sobre os locais positivos para doença residual até 60-70Gy. ⁽³¹⁾ (Nível de evidência 3 – EUA 2023)

2. RADIOTERAPIA PALIATIVA

No cancro do pênis a radioterapia pode também ser uma opção em contexto paliativo, frequentemente utilizada para controlo local da doença, nomeadamente da dor ou da pressão associada à compressão do tumor, hemorragia activa ou disseminação ganglionar com ulceração dérmica, devendo ser personalizada e com o objectivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes com doença incurável. No entanto importa salientar que foi observada radiorresistência em alguns casos.

A dose de Radioterapia Externa com intuito paliativo recomendada é de 30Gy/10fr.

Bibliografia

1. Crook J, Ma C, Grimard L; Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol.* 2009 Apr;27(2):189-96. Epub 2008 Jul 18.
2. Crook, J., et al.; Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy*, 2010. 9: 151.
3. Sakalis, V.I., et al.; What Is the Most Effective Management of the Primary Tumor in Men with Invasive Penile Cancer: A Systematic Review of the Available Treatment Options and Their Outcomes. *Eur Urol Open Sci*, 2022. 40: 58
4. Escande A, Haie-Meder C, Mazon R, Maroun P, Cavalcanti A, de Crevoisier R, Schernberg A, Marsolat F, Blanchard P, Martinetti F, Bossi A, Dumas I, Deutsch E, Chargari C; .Brachytherapy for Conservative Treatment of Invasive Penile Carcinoma: Prognostic Factors and Long-Term Analysis of Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(3):563. Epub 2017 Feb 28.
5. Crevoisier, R., et al.; Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74: 1150.
6. Delaunay, B., et al.; Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. *Brachytherapy*, 2014. 13: 380.
7. Hasan, S., et al.; The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy*, 2015. 14: 517.
8. Azrif, M., et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 320.
9. Gerbaulet A, Lambin P; Radiation therapy of cancer of the penis. Indications, advantages, and pitfalls. *Urol Clin North Am.* 1992;19(2):325.
10. Delannes M, Malavaud B, Douchez J, Bonnet J, Daly NJ; Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(3):479.
11. Sarin R, Norman AR, Steel GG, Horwich A; Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jul;38(4):713-22.
12. Soria JC, Fizazi K, Piron D, Kramar A, Gerbaulet A, Haie-Meder C, Perrin JL, Court B, Wibault P, Théodore C; Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol.* 1997 Nov;8(11):1089-98
13. Cordoba, A., et al.; Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single-institution study (73 patients). *Radiat Oncol*, 2016. 11: 96.
14. Pohanková, D., et al.; High-Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Early Stages of Penile Carcinoma. *Klin Onkol*, 2019. 32: 52.
15. Kellas-Słęczka, S., et al.; Nineteen-year single-center experience in 76 patients with penile cancer treated with high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2019. 18: 493
16. Roussoff, Y., et al.; High-dose rate brachytherapy in localized penile cancer: short-term clinical outcome analysis. *Radiat Oncol*, 2014. 9: 142.
17. Martz, N., et al.; High-dose rate brachytherapy in localized penile cancer: 5-Year clinical outcome analysis. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2021. 27: 89.
18. Gambachidze, D., et al.; Long-term evaluation of urinary, sexual, and quality of life outcomes after brachytherapy for penile carcinoma. *Brachytherapy*, 2018. 17: 221
19. McComas, K., et al.; Definitive Chemoradiotherapy for Locally Advanced, Lymph-node Positive, Nonmetastatic Penile Squamous Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e573
20. Ottenhof, S.R., et al.; 497 - Chemoradiation in the treatment of loco-regionally advanced penile cancer. *Eur Urol Suppl*, 2019. 18: e655.
21. Jaipuria, J., et al. Adjuvant radiation compares favorably to chemotherapy in patients with carcinoma penis and nodal positivity restricted to groin. *Urol Oncol*, 2020. 38: 641.e9.
22. Tang, D.H., et al. Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multi-institutional study. *Urol Oncol*, 2017. 35: 605 e17.
23. Ager, M., et al. Long-term multicentre experience of adjuvant radiotherapy for pN3 squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2021. 128: 451.
24. Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, Moonen LM, Horenblas S; Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol.* 2010 Oct;184(4):1347-53. Epub 2010 Aug 17.
25. 174. Zouhair, A., et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer*, 2001. 37: 198.
26. 272. Chen, M.F., et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol*, 2004. 22: 60.
27. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H; Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):537
28. Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, Walker JL, Gersell D Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):503.e1.
29. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M; Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):2040.
30. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS, Averette HE; Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(4):1007.
31. Johnstone, P.A.S., et al. Primary Penile Cancer: The Role of Adjuvant Radiation Therapy in the Management of Extranodal Extension in Lymph Nodes. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 737
32. Bandini, M., et al. Association Between Human Papillomavirus Infection and Outcome of Perioperative Nodal Radiotherapy for Penile Carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 802.
33. 273. Yuan, Z., et al. The relationship between HPV status and chemoradiotherapy in the locoregional control of penile cancer. *World J Urol*, 2018. 36: 1431.

VIII. Follow-up

Marques Monteiro - Hospital Santo António, Porto
La Fuente de Carvalho - CUF Porto

O seguimento do doente, após o tratamento da lesão primária, é relevante para detetar complicações relacionadas com aquele tratamento e o suporte psicológico adequado.

A necessidade do seguimento cuidadoso do doente prende-se com a deteção precoce de recidiva local e a possível recorrência ganglionar. A recidiva pode ocorrer até 30% dos doentes nos primeiros 2 anos após o tratamento primário.

A recorrência local da lesão inicial, embora de pequeno impacto na sobrevida global, deve ser tratada como um “tumor primário de novo” e de acordo com o estadiamento clínico (referido no capítulo anterior).

Já a recorrência ganglionar inguinal tem mau prognóstico, com impacto negativo na sobrevida, com opções de salvação limitadas.

O número reduzido de doentes com neoplasia do pénis, não permite definir com segurança protocolos de seguimento, no entanto, recomenda-se o exame físico local, a palpação inguinal bilateral de 3 em 3 meses nos primeiros 2 anos e cada 6 meses nos 3 anos seguintes.

Não há benefício clínico em realizar exames de imagem se o exame físico for normal.

Deve-se ensinar e encorajar o doente para realizar o auto-exame do pénis e a palpação das regionais inguinais, após os 5-anos e a alta hospitalar, para a possibilidade de deteção precoce de recidiva da doença.

IX. Medicina Nuclear

Helena Pena - Hospital Santa Maria, Lisboa
Guilhermina Cantinho - Atomedical, Lisboa

Indicações

Convencional (Single Photon Emission) – Não inclui PET/CT

- No estadiamento linfático cirúrgico: Em doentes com gânglios inguinais clinicamente negativos e de alto risco, a biópsia dinâmica do gânglio sentinela (DSNB) pode ser utilizada para evitar (quando o gânglio-sentinela é negativo) a disseção radical dos gânglios linfáticos inguinais (ILND). A incorporação de **cintigrafia de pesquisa de gânglio-sentinela** (^{99m}Tc -colóide SPECT/CT) é realizada antes da cirurgia (max 24h). A subsequente deteção cirúrgica do gânglio-sentinela (radioativo) pode ser acoplada ao método cirúrgico de deteção com azul de metileno. A DSNB é uma metodologia fiável, com elevado valor de precisão e baixa taxa de complicações ou de falsos-negativos, sobretudo quando realizada por centros treinados.
- As outras técnicas de Medicina Nuclear Convencional não têm indicação na rotina em nenhuma das outras fases de abordagem dos tumores do pénis.

Referências: Guidelines EAU & NCCN



TESTÍCULO

I. Tumores do testículo | Anatomia Patológica

João Castro^{1,2}, Nuno Tiago Tavares^{3,4}, Ângelo Rodrigues^{1,2,3}, Rui Henrique^{1,2,3}, João Lobo^{1,2,3}

1. Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO Porto) / Porto Comprehensive Cancer Center Raquel Seruca (P.CCC)
2. Departamento de Patologia e Imunologia Molecular, ICBAS – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
3. Grupo de Epigenética e Biologia do Cancro, Centro de Investigação do IPO Porto (GEBC CI-IPOP), Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO Porto) / Porto Comprehensive Cancer Center Raquel Seruca (P.CCC) & RISE@CI-IPOP (Health Research Network)
4. Programa Doutoral em Ciências Biomédicas, ICBAS – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

1. Introdução

O testículo é um órgão de pequena dimensão mas que pode ser sede de uma grande variedade de neoplasias cuja complexidade é análoga à diversidade de células que o constituem (tabela 1). Mais de 90% das neoplasias do testículo são tumores de células germinativas. Os seminomas representam aproximadamente 50% dos tumores deste grupo, enquanto o carcinoma embrionário, o teratoma de tipo pós-puberal, o tumor do saco vitelino de tipo pós-puberal e o coriocarcinoma (bem como outros tumores do trofoblasto) fazem parte dos tumores não seminomatosos. Estes tumores não seminomatosos surgem frequentemente sob a forma de tumores mistos, com presença de mais do que um componente diferente de tumor de células germinativas ⁽¹⁾.

Os tumores dos cordões sexuais e estroma constituem 4-8% de todas as neoplasias testiculares. Os mais comuns são os tumores de células de Leydig, seguidos dos tumores de células de Sertoli, sendo infrequente a presença de elementos mistos ⁽¹⁾. Tumores com origem em outras estruturas testiculares e paratesticulares, nomeadamente as neoplasias mesoteliais, hematolinfoides e mesenquimatosas, devido à sua especial raridade, implicam estreita correlação clínica e imagiológica, nomeadamente para excluir eventos metastáticos. As metástases para o testículo devem sempre ser excluídas, principalmente em indivíduos de idade mais avançada (nomeadamente metástases de adenocarcinoma da próstata, as mais frequentes na literatura ⁽²⁾). Na generalidade, apesar de a incidência dos tumores do testículo ser baixa (correspondem a aproximadamente 1% das neoplasias masculinas em todo o mundo), é esperado que esta continue a subir na próxima década ⁽³⁾. Com maior predominância nos países europeus, em parte fruto do estilo de vida típico do mundo ocidental, são as neoplasias sólidas mais comuns em homens caucasianos com idades compreendidas entre os 15 e 44 anos ⁽⁴⁻⁶⁾. Para além disso, a importância desta patologia também reside no seu bom prognóstico, com taxas de sobrevivência superiores a 80%, no caso dos tumores de células germinativas, mesmo perante doença disseminada, graças a avanços nos tratamentos multimodais ⁽⁷⁾.

Devido à larga representatividade dos tumores de células germinativas do testículo (TCGTs), a maior parte dos conceitos abordados no presente capítulo estarão relacionados com estas neoplasias. No final do capítulo, serão mencionadas brevemente algumas especificidades dos tumores dos cordões sexuais e estroma.

2. Tumores de células germinativas do testículo - modelo tumoral e classificação

A quinta edição (de 2022) da WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs ⁽⁸⁾ mantém a classificação revolucionária apresentada na edição anterior, de 2016, na qual os TCGTs deixaram de ser classificados unicamente quanto ao seu aspeto histomorfológico e passaram a ter em conta o modelo tumorigénico, centrado no conceito de neoplasia de células germinativas in situ (GCNIS). Assim, os TCGTs são divididos em dois grandes grupos, os tumores relacionados com GCNIS e os não relacionados com GCNIS.

2.1 TCGTs relacionados com GCNIS

Esta lesão precursora tem origem em células germinativas primitivas que sofreram um bloqueio na sua maturação (figura 1). As causas para este bloqueio ainda não são totalmente conhecidas, sendo alvo de extensa investigação. Após a puberdade, a GCNIS pode progredir para seminoma (via default da tumorigénese) ou haver uma “reprogramação” destas células na sua capacidade de diferenciação, originando o carcinoma embrionário e, posteriormente, os restantes tumores não seminomatosos ⁽⁹⁾. Todas estas neoplasias, consideradas “TCGTs tipo 2”, têm comportamento maligno, e geralmente ocorrem após a puberdade (o seu aparecimento em idades mais precoces pode indicar a presença de uma doença do desenvolvimento sexual) ⁽¹⁰⁾.

2.2 TCGTs não relacionados com GCNIS

Estes incluem os tumores de tipo pré-puberal (“TCGTs tipo 1”), nomeadamente o teratoma e o tumor do saco vitelino, assim como o tumor espermatocítico (“TCGTs tipo 3”), mais frequente em indivíduos com mais de 50 anos de idade. Estas têm geralmente um comportamento clínico menos agressivo que os TCGTs relacionados com GCNIS (contudo, alguns casos raros de tumor espermatocítico podem sofrer transformação sarcomatóide e metastizar ⁽¹¹⁾).

3. O papel do patologista

A avaliação anátomo-patológica exige mais do que a documentação da informação clínica e dos exames imagiológicos, embora sejam também eles indispensáveis para uma correta e inicial abordagem diagnóstica. Para além da informação básica incluindo a idade, a existência de patologia oncológica estabelecida, a evidência de anomalias congénitas ou quadros sindrómicos e história progressiva relevante de internamentos e cirurgias (em relação com eventual patologia infecciosa ou traumática), deve ser também providenciado o estudo analítico dos marcadores tumorais séricos pré e pós-orquidectomia. O médico patologista tem, então, o papel de integrar toda a informação (clínica, analítica, imagiológica, macroscópica, microscópica e molecular), estabelecendo o diagnóstico correto e definindo o prognóstico da doença, o que irá determinar a terapêutica subsequente.

3.1 Importância da informação disponibilizada ao patologista

Existe correlação entre a idade e os TCGTs. A idade mediana para o diagnóstico dos seminomas é 37 anos e para os tumores não seminomatosos é 30 anos. Os tumores espermatocíticos são comuns em idades mais avançadas, com idade mediana de 72 anos. Os tumores do saco vitelino de tipo pré-puberal são mais frequentes na primeira década de vida, com pico aos 3 anos. Em particular, os teratomas de tipo pré-puberal, apesar de surgirem frequentemente em crianças antes dos 6 anos de idade, podem também ser diagnosticados em indivíduos adultos (crescimento lento, ausência de sintomas) ^(1, 12). Uma vez que os teratomas de tipo pré e pós-puberal têm prognósticos muito distintos, apesar de serem macroscopicamente e histologicamente semelhantes, é fundamental comprovar a existência de GCNIS no parênquima testicular adjacente (implicando a inclusão total do parênquima e/ou a pesquisa de ganhos no cromossoma 12p para um correto diagnóstico – ver abaixo).

Os marcadores tumorais α -fetoproteína (AFP), subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β -HCG) e desidrogenase láctica (LDH) devem ser medidos antes da orquidectomia pois, apesar da sua baixa sensibilidade, os seus valores podem ser indicativos do tipo histológico. A AFP suporta a existência de um componente de tumor do saco vitelino (ou de algumas formas de teratoma) e a β -HCG aponta para focos de coriocarcinoma (valores muito elevados) ou presença de células do tipo sinciciotrofoblasto. O conhecimento desta informação permite orientar o registo macroscópico e assim evitar o falso diagnóstico de formas puras, bem como identificar um componente agressivo, com impacto no prognóstico do doente ⁽¹³⁾.

Os exames de imagem são essenciais para um correto estadiamento pois permitem detetar eventuais focos de metastização ganglionar ou visceral da doença. Os níveis séricos de AFP, β -HCG e LDH pós-orquidectomia são igualmente importantes na estratificação da doença e seleção do tratamento, fazendo parte integrante do sistema TNM-S (S, de “Serum Tumor Markers”) ^(14, 15).

3.1.1 Marcadores tumorais emergentes

Os microRNAs são uma família de RNAs não codificantes, querendo isto significar que não codificam proteínas. Estas pequenas moléculas foram bastante estudadas durante as últimas décadas, tanto como biomarcadores de cancro, como de função biológica em oncologia ⁽¹⁶⁾. Apresentam diversas vantagens como biomarcadores, por serem extremamente estáveis em circulação, permitindo que a sua deteção e quantificação em biofluidos (soro, plasma, urina, outros) possa ser realizada de forma custo-efectiva, fácil e rápida, com técnicas baseadas em PCR ⁽¹⁷⁾.

O cluster de microRNAs 371-373 é composto por três microRNAs: miR-371a-3p, miR-372-3p e miR-373-3p ⁽¹⁸⁾. Este cluster está envolvido na regulação do desenvolvimento embrionário, sendo que vários estudos nos últimos anos revelaram a sua elevada expressão em tecidos que contêm TCGTs (exceto teratoma) e GCNIS ⁽¹⁹⁾. Destes três microRNAs, o que revela melhor acuidade no que respeita à sua deteção em TCGTs é o miR-371a-3p, como demonstrado por diversos estudos tanto em tecido como em biópsia líquida (com especificidade e sensibilidade na ordem dos 95%), com coortes bem caracterizadas ⁽²⁰⁻²⁶⁾.

Este marcador é bastante versátil, trazendo respostas para vários desafios clínicos em TCGTs ⁽²⁷⁾, mais especificamente no diagnóstico de massas testiculares, no follow-up de doentes em

estadio clínico I e na predição de doença não teratomatosa viável antes da linfadenectomia retroperitoneal pós-quimioterapia. A sua maior desvantagem prende-se com a incapacidade de identificar especificamente o subtipo histológico teratoma ^(20, 22-24). A sua introdução na clínica a curto prazo será útil para Patologistas e para Clínicos, no sentido de complementar a informação que os marcadores tumorais séricos clássicos e a avaliação histopatológica providenciam, auxiliando na abordagem clínica dos doentes.

Assim, o miR-371a-3p é sem dúvida o marcador molecular mais promissor da atualidade para TCGTs, pois ultrapassa largamente a acuidade dos marcadores tumorais séricos clássicos, que se encontram anormalmente elevados apenas em aproximadamente 60% dos TCGTs, ao diagnóstico ⁽²⁶⁾. Encontra-se neste momento em implementação clínica e ensaios clínicos, e foi disponibilizado recentemente como um teste com marcação IVD CE (M371-Test®).

3.2 Exame macroscópico

Para a obtenção das lâminas histológicas necessárias para o diagnóstico e estadiamento patológicos existe uma cadeia de procedimentos que envolvem técnicas e profissionais especializados. O primeiro passo corresponde à adequada e temporânea fixação das amostras, imediatamente após o término do procedimento cirúrgico. Uma vez que a túnica albugínea é impermeável aos fixadores habitualmente utilizados (formol tamponado a 10%), é imperterível uma correta secção do testículo, de forma a evitar a autólise dos tecidos (o que tem implicações na avaliação da morfologia e na acuidade das técnicas de imunohistoquímica e/ou moleculares a realizar).

O próximo passo corresponde ao registo macroscópico das peças cirúrgicas após um período de fixação necessário para a penetração do formol nos tecidos (idealmente de 24 horas) ⁽²⁸⁾. O registo macroscópico implica o reconhecimento, medição, descrição e amostragem apropriadas das diferentes estruturas anatómicas e a sua relação com a lesão/neoplasia. Será a representação destas áreas que serão alvo de estudo por parte do Patologista. Com o registo macroscópico pretende-se representar todas as variáveis necessárias para o correto estadiamento e estratificação de risco dos doentes.

Os TCGTs podem apresentar um aspeto muito heterogéneo do ponto de vista macroscópico. Por isso, devem ser extensamente amostrados. Tumores <2cm devem ser incluídos na totalidade. Já tumores >2cm devem ser incluídos num mínimo de 10 fragmentos, ou 1-2 fragmentos por centímetro de neoplasia, tomando em consideração a heterogeneidade do aspeto macroscópico ⁽²⁹⁾. Os seminomas são tipicamente multinodulares, com limites expansivos e de tonalidade creme, mas também podem evidenciar áreas de necrose quando adquirem grandes dimensões. Os tumores não seminomatosos, nomeadamente o carcinoma embrionário, o coriocarcinoma e o tumor do saco vitelino, podem revelar áreas císticas/mixóides e extensas áreas hemorrágicas e/ou necrose. Os focos de hemorragia estão associados à presença de células de tipo sinciciotrofoblasto, e a transformação hemorrágica extensa pode indiciar a presença de um componente de coriocarcinoma ⁽³⁰⁾. Os teratomas costumam desenvolver tecidos maduros como cartilagem ou material queratínico, e são frequentemente císticos ⁽³¹⁾.

3.3 Exame histológico e imunohistoquímico

As neoplasias devem ser apreciadas quanto às suas características arquiteturais (permitindo reconhecer os seus padrões) e aspetos citológicos (limites celulares, citoplasma, núcleo, entre outros), através da visualização microscópica das lâminas coradas com hematoxilina e eosina. Também é possível recorrer à imuno-histoquímica que se baseia na utilização de anticorpos que identificam proteínas de um determinado tecido, facilitando a interpretação histológica. As principais características histológicas e imunohistoquímicas dos TCGTs estão sintetizadas na tabela 2. De modo importante, os TCGTs são tumores relativamente infrequentes na rotina diagnóstica, e apresentam aspetos muito diversos. Vários estudos de variabilidade inter-observador ⁽³²⁾ revelam a necessidade de encaminhar estes doentes para centros de referência ^(33, 34), com patologistas experientes na avaliação destas neoplasias (recomendação incluída em guidelines internacionais da área ⁽³⁵⁾).

3.4 Exame molecular e citogenético

No caso da patologia testicular, os testes moleculares podem ser utilizados para a distinção entre teratomas ou tumores do saco vitelino de tipo pré e pós-puberal. Estes tumores de tipo pós-puberal, à semelhança dos restantes tumores relacionados com GCNIS, associam-se a ganho de material genético do braço curto do cromossoma 12, mais frequentemente sob a forma do isocromossoma 12p [i(12p)], o que pode ser pesquisado em tecido tumoral através da técnica de hibridação in situ com fluorescência (FISH), mas também por outras técnicas moleculares ⁽²⁷⁾. Estas técnicas constituem uma nova arma de diagnóstico em franca evolução e com múltiplas aplicações, mas necessitam sempre de integração com os achados histológicos.

3.5 Parâmetros do relatório anátomo-patológico

Os tópicos que devem constar no relatório final anátomo-patológico encontram-se resumidos na tabela 3 ^(14, 15).

3.5.1 Tipo histológico

Os seminomas são geralmente menos agressivos do que os tumores não seminomatosos, apresentando melhor resposta à quimioterapia e radioterapia. Os teratomas são as formas mais quimio-resistentes. A presença de componentes imaturos não tem impacto comprovado no prognóstico, ao contrário do que acontece nos teratomas do ovário. Por outro lado, a presença de áreas de malignização de tipo somático em teratomas são aspetos que, devido ao seu prognóstico adverso, devem constar no relatório ^(1, 36). A presença de malignidade de tipo somático confinada ao tumor primário não parece afetar negativamente o curso da doença, mas apresenta muito mau prognóstico quando presente em metástases ⁽³⁷⁾. No caso dos tumores mistos, a proporção de cada componente deve ser estimada, em percentagem. Tumores mistos com áreas de tipo seminoma e não seminoma devem ser tratados como tumores não seminomatosos. A presença de um componente de carcinoma embrionário superior a 50% do tumor foi associada com pior prognóstico ⁽³⁸⁾.

3.5.2 Tamanho do tumor e multifocalidade

O maior tamanho da neoplasia deve ser sempre reportado. Em tumores multifocais, deve ser descrita a dimensão do maior nódulo, sendo esta a responsável pelo estadiamento. Um tamanho do tumor inferior ou superior a 3cm corresponde ao estadiamento pT1a ou pT1b, respetivamente. Esta subclassificação do estadiamento pT1 é aplicável apenas aos seminomas puros. Contudo, estudos recentes não conseguiram validar este cutoff de 3cm como tendo valor prognóstico ^(39, 40).

3.5.3 Invasão linfo-vascular

A presença de invasão do espaço vascular (linfático, mas também venoso ou capilar) está relacionada com risco de recorrência e desenvolvimento de metástases à distância. Trata-se do fator prognóstico mais relevante em tumores não seminomatosos. Para além disso, e ao contrário dos restantes modelos tumorais, a invasão linfo-vascular é um importante fator com implicação no estadiamento (pT2). O sobre-diagnóstico devido ao arrastamento de células neoplásicas deve ser evitado através de um registo macroscópico e fixação adequados. O sobre-diagnóstico do parâmetro “invasão vascular” é um dos maiores fatores de discordância nos casos enviados para segunda opinião em centros de referência ^(33, 34).

3.5.4 Extensão anatómica

A invasão do tecido adiposo do hilo que ocupa o mediastino testicular ou extensão ao epidídimo condicionam um estadiamento pT2. A invasão da túnica vaginal (do folheto interno e/ou externo) tem igualmente impacto no estadiamento (pT2), requerendo, contudo, a verdadeira rutura da camada de células mesoteliais, importante para evitar o seu sobre-diagnóstico. A invasão estromal ou invasão pagetóide da rete testis não tem tradução no estadiamento, mas deve ser reportada por se associar a um maior risco em alguns estudos, nomeadamente em seminomas ⁽⁴¹⁾.

Existem três formas de invasão do cordão espermático, com implicações distintas. A mera presença de invasão vascular num vaso do cordão espermático mantém-se como estadiamento pT2. A invasão contínua do cordão espermático associa-se ao estadiamento pT3. No entanto, um envolvimento descontínuo (à distância) dos tecidos moles do cordão é considerado como um depósito metastático, devendo ser estadiado como pM1, o que foi validado num estudo multicêntrico ⁽⁴²⁾. A invasão do escroto é considerada como estadiamento pT4 e é um evento raro.

3.5.5 Resseção de metástases

O número e o tamanho de gânglios linfáticos/massas metastizadas, bem como a evidência de extensão extra-ganglionar, devem ser devidamente documentados. A presença de elementos não teratomatosos viáveis está relacionada com pior prognóstico comparativamente com a presença unicamente de tecidos teratomatosos ou ausência de tumor residual (necrose/fibrose). A identificação de elementos não teratomatosos viáveis pode constituir indicação para tratamento de quimioterapia adicional, pelo que a amostragem das peças cirúrgicas de resseção retroperitoneal (e outras metástases, geralmente após quimioterapia) deve ser extensa para permitir a identificação destes focos tumorais residuais ⁽²⁹⁾.

3.5.6 Estudos recentes

Dois estudos recentes identificaram com maior precisão os fatores de risco para recorrência em TCGTs estadio I. No grupo dos seminomas (com 16% de recorrências), foram identificados os seguintes fatores independentes preditores de recorrência: invasão do hilo (da rete testis e tecido adiposo hilar), invasão linfo-vascular e elevação da β -HCG/LDH⁽⁴³⁾. No grupo dos tumores não seminomatosos (com 30,6% de recorrências), foram identificados os seguintes fatores independentes preditores de recorrência: invasão do tecido adiposo hilar, tamanho do tumor, invasão linfo-vascular e presença de componente carcinoma embrionário⁽⁴⁴⁾. Destaca-se que todos estes fatores fazem parte dos parâmetros obrigatórios no relatório anátomo-patológico de um TCGT.

4. Tumores dos cordões sexuais e estroma

Os tumores dos cordões sexuais e estroma constituem apenas 4-8% das neoplasias do testículo⁽⁴⁵⁾. Estes tumores são bastante heterogêneos, sendo os mais frequentes os tumores de células de Leydig, mais comuns em crianças dos 5-10 anos ou em adultos na quarta a sétima décadas de vida. Algumas particularidades dos tumores dos cordões sexuais e estroma incluem: 1) alguns destes tumores, nomeadamente os que surgem em idades muito precoces, têm alterações genéticas distintas e podem fazer parte de síndromes genéticas (mutações germinativas do gene da fumarato hidratase (FH) no caso de tumores de células de Leydig⁽⁴⁶⁾; associação com o complexo de Carney no caso do “large cell calcifying Sertoli cell tumor”^(47, 48); associação com a síndrome de Peutz-Jeghers no caso do “intratubular large cell hyalinizing Sertoli cell tumor”^(49, 50)). Por isso, a história pessoal e familiar de outras neoplasias deve ser sempre fornecida ao médico patologista; 2) para além da classificação histopatológica desafiante, o maior desafio é prever quais destes tumores terão um comportamento clínico maligno (com metastização). A grande maioria destes tumores são benignos e podem ser tratados por orquidectomia parcial⁽⁵¹⁾, mas 5-10% poderão ser malignos, não sendo responsivos a tratamentos de quimioterapia^(52, 53). Existem scores de risco de malignidade com base em características clínico-patológicas propostos para os vários tipos de tumores desta família⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾, contudo o seu valor preditivo é ainda imperfeito; 3) estes doentes podem apresentar sintomas secundários à produção de hormonas, incluindo ginecomastia, que devem ser referidos ao patologista na informação clínica⁽⁵⁸⁾.

Glossário (por ordem de entrada no texto)

TCGTs – Tumores de células germinativas do testículo

GCNIS – Neoplasia de células germinativas in situ

AFP – α -fetoproteína

β -HCG – β -gonadotrofina coriônica humana

LDH – Desidrogenase láctica

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (WHO classification of tumours series, 5th ed; vol 8). 2022.
2. Nova-Camacho LM, Acosta AM, Trpkov K, Sangoi AR, Pierre A, Chou A, et al. Metastatic solid tumors to the testis: a clinicopathologic evaluation of 157 cases from an international collaboration. *Hum Pathol.* 2023;139:37-46. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.06.002>.
3. Znaor A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Laversanne M, Kulis T, Gurney J, et al. Testicular cancer incidence predictions in Europe 2010-2035: A rising burden despite population ageing. *Int J Cancer.* 2020;147(3):820-8. <https://doi.org/10.1002/ijc.32810>.
4. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology.* 2015;3(1):4-12. <https://doi.org/10.1111/andr.293>.
5. Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. *Urol Clin North Am.* 2015;42(3):269-75. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.04.001>.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
7. Beyer J, Albers P, Altena R, Aparicio J, Bokemeyer C, Busch J, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(4):878-88. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds579>.
8. Berney DM, Cree I, Rao V, Moch H, Srigley JR, Tsuzuki T, et al. An introduction to the WHO 5th edition 2022 classification of testicular tumours. *Histopathology.* 2022;81(4):459-66. <https://doi.org/10.1111/his.14675>.
9. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):29. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0029-0>.
10. Lobo J, Gillis AJ, Jerónimo C, Henrique R, Looijenga LH. Human germ cell tumors are developmental cancers: impact of epigenetics on pathobiology and clinic. *International journal of molecular sciences.* 2019;20(2):258.
11. Lobo J, Tavares NT, Jerónimo C, Henrique R, Dvindenko E, Cornejo KM, et al. Analysis of MicroRNA-371-373 supports that a subset of spermatocytic tumors demonstrates biologic features similar to those of GCNIS-derived germ cell tumors. *Hum Pathol.* 2024;148:66-71. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.05.005>.
12. David S, Andrés F, Endre K, Balint K, Árpád K, Csaba P, et al. More Cases of Benign Testicular Teratomas are Detected in Adults than in Children. A Clinicopathological Study of 543 Testicular Germ Cell Tumor Cases. *Pathol Oncol Res.* 2017;23(3):513-7. <https://doi.org/10.1007/s12253-016-0120-3>.
13. Mir MC, Pavan N, Gonzalgo ML. Current Clinical Applications of Testicular Cancer Biomarkers. *Urol Clin North Am.* 2016;43(1):119-25. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.08.011>.
14. Murugan P, et al. Protocol for the Examination of Radical Orchiectomy Specimens From Patients With Malignant Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors of the Testis. *College of American Pathologists.* 2023.
15. Amin M, et al. *AJCC 8th Edition Cancer Staging System.* 2017.
16. Tavares NT, Lobo J, Bagrodia A. MicroRNAs for detecting occult genitourinary cancer. *Curr Opin Urol.* 2024;34(1):20-6. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001137>.
17. Tavares NT, Henrique R, Bagrodia A, Jerónimo C, Lobo J. A stroll through the present and future of testicular germ cell tumour biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2023;23(5):405-18. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2206956>.
18. Lobo J, Gillis AJM, van den Berg A, Dorssers LCJ, Belge G, Dieckmann KP, et al. Identification and Validation Model for Informative Liquid Biopsy-Based microRNA Biomarkers: Insights from Germ Cell Tumor In Vitro, In Vivo and Patient-Derived Data. *Cells.* 2019;8(12). <https://doi.org/10.3390/cells8121637>.
19. Vilela-Salgueiro B, Barros-Silva D, Lobo J, Costa AL, Guimaraes R, Cantante M, et al. Germ cell tumour subtypes display differential expression of microRNA371a-3p. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1748). <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0338>.

20. Lobo J, Leao R, Gillis AJM, van den Berg A, Anson-Cartwright L, Atenafu EG, et al. Utility of Serum miR-371a-3p in Predicting Relapse on Surveillance in Patients with Clinical Stage I Testicular Germ Cell Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(3):483-91. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.11.004>.
21. Lobo J, van Zogchel LMJ, Nuru MG, Gillis AJM, van der Schoot CE, Tytgat GAM, et al. Combining Hypermethylated RASSF1A Detection Using ddPCR with miR-371a-3p Testing: An Improved Panel of Liquid Biopsy Biomarkers for Testicular Germ Cell Tumor Patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(20). <https://doi.org/10.3390/cancers13205228>.
22. Sequeira JP, Lobo J, Constancio V, Brito-Rocha T, Carvalho-Maia C, Braga I, et al. DigiMir Test: Establishing a Novel Pipeline for MiR-371a Quantification Using Droplet Digital PCR in Liquid Biopsies From Testicular Germ Cell Tumor Patients. *Front Oncol.* 2022;12:876732. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.876732>.
23. Fankhauser CD, Christiansen AJ, Rothermundt C, Cathomas R, Wettstein MS, Grossmann NC, et al. Detection of recurrences using serum miR-371a-3p during active surveillance in men with stage I testicular germ cell tumours. *Br J Cancer.* 2022;126(8):1140-4. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01643-z>.
24. Leao R, van Agthoven T, Figueiredo A, Jewett MAS, Fadaak K, Sweet J, et al. Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. *J Urol.* 2018;200(1):126-35. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.068>.
25. Nappi L, Thi M, Lum A, Huntsman D, Egl BJ, Martin C, et al. Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies: Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3090-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02057>.
26. Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L, Matthies C, Anheuser P, Eckardt U, et al. Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors: Results of a Prospective Multicentric Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1412-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01480>.
27. Lobo J, Acosta AM, Netto GJ. Molecular Biomarkers With Potential Clinical Application in Testicular Cancer. *Mod Pathol.* 2023;36(10):100307. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100307>.
28. Berney DV, C. The Royal College of Pathologists: Dataset for histopathological reporting of testicular neoplasms. 2020.
29. Verrill C, Perry-Keene J, Strigley JR, Zhou M, Humphrey PA, Lopez-Beltran A, et al. Intraoperative Consultation and Macroscopic Handling: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(6):e33-e43. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001049>.
30. Lobo J, Costa AL, Vilela-Salgueiro B, Rodrigues , Guimaraes R, Cantante M, et al. Testicular germ cell tumors: revisiting a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, focusing on challenges for pathologists. *Hum Pathol.* 2018;82:113-24. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.016>.
31. Howitt BE, Berney DM. Tumors of the Testis: Morphologic Features and Molecular Alterations. *Surg Pathol Clin.* 2015;8(4):687-716. <https://doi.org/10.1016/j.path.2015.07.007>.
32. Lobo J, Stoop H, Gillis AJM, Looijenga LHJ, Oosterhuis W. Interobserver Agreement in Vascular Invasion Scoring and the Added Value of Immunohistochemistry for Vascular Markers to Predict Disease Relapse in Stage I Testicular Nonseminoma. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(12):1711-9. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001352>.
33. Sharma P, Dhillion J, Agarwal G, Zargar-Shostari K, Sexton WJ. Disparities in interpretation of primary testicular germ cell tumor pathology. *American journal of clinical pathology.* 2015;144(2):289-94.
34. Nason GJ, Sweet J, Landoni L, Leao R, Anson-Cartwright L, Mok S, et al. Discrepancy in pathology reports upon second review of radical orchietomy specimens for testicular germ cell tumors. *Canadian Urological Association Journal.* 2020;14(12):411.
35. Oldenburg J, Berney D, Bokemeyer C, Climent M, Daugaard G, Gietema J, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2022;33(4):362-75.
36. Colecchia M, Necchi A, Paolini B, Nicolai N, Salvioni R. Teratoma with somatic-type malignant components in germ cell tumors of the testis: a clinicopathologic analysis of 40 cases with outcome correlation. *Int J Surg Pathol.* 2011;19(3):321-7. <https://doi.org/10.1177/1066896910390680>.
37. Lobo J, Rodrigues , Henrique R, Christiansen A, Beyer J, Moch H, et al. Morphological spectrum and molecular features of somatic malignant transformation in germ cell tumours. *Histopathology.* 2022;81(1):84-98. <https://doi.org/10.1111/his.14667>.
38. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, Wagner T, Jóźwiak K, Wilthagen EA, 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):355-68. <https://doi.org/10.1111/bju.14967>.
39. Fontes-Sousa M, Lobo J, Magalhães H, Cassis J, Malheiro M, Ramos S, et al. Clinical implications of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition update in seminoma pT1 subclassification. *BMC Urol.* 2020;20(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00682-7>.
40. Badia RR, Woldu S, Patel HD, Singla N, Srivastava A, Cheaib JG, et al. Clinical utility of the AJCC 8(th) edition pT1 subclassification and impact on practice patterns in stage I seminoma. *Urol Oncol.* 2021;39(2):136.e19-e25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.039>.
41. Verrill C, Yilmaz A, Strigley JR, Amin MB, Compérat E, Egevad L, et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(6):e22-e32. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000844>.
42. Rodriguez Pena MDC, Canete-Portillo S, Amin A, Aron M, Colombo P, Cox R, et al. Testicular Germ-Cell Tumors with Spermatic Cord Involvement: A Retrospective International Multi-Institutional Experience. *Mod Pathol.* 2022;35(2):249-55. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00912-9>.
43. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic Factors for Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Seminoma: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):81-9. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00959>.
44. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. *Eur J Cancer.* 2024;202:114025. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114025>.
45. Idrees MT, Ulbright TM, Oliva E, Young RH, Montironi R, Egevad L, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: A review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology.* 2017;70(4):513-21.
46. Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, Jones AM, Barclay E, Wortham N, et al. Adult leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3071-5. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0183>.
47. Tatsi C, Faucz FR, Blavakis E, Carneiro BA, Lyssikatos C, Belyavskaya E, et al. Somatic PRKAR1A gene mutation in a nonsyndromic metastatic large cell calcifying Sertoli cell tumor. *Journal of the Endocrine Society.* 2019;3(7):1375-82.
48. Petersson F, Bulimbasic S, Sima R, Michal M, Hora M, Malagon HD, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor: a clinicopathologic study of 1 malignant and 3 benign tumors using histomorphology, immunohistochemistry, ultrastructure, comparative genomic hybridization, and polymerase chain reaction analysis of the PRKAR1A gene. *Human pathology.* 2010;41(4):552-9.
49. Armijo B, Bocklage T, Heideman R. Intratubular Large Cell Hyalinizing Sertoli Cell Tumor of the Testes in a 4-Year-Old Male With Peutz-Jeghers Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(3):e184-7. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000243>.
50. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Intratubular large cell hyalinizing sertoli cell neoplasia of the testis: a report of 8 cases of a distinctive lesion of the Peutz-Jeghers syndrome. *The American journal of surgical pathology.* 2007;31(6):827-35.
51. Nicolai N, Necchi A, Raggi D, Biazoni D, Catanzaro M, Piva L, et al. Clinical outcome in testicular sex cord stromal tumors: testis sparing vs. radical orchietomy and management of advanced disease. *Urology.* 2015;85(2):402-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.10.021>.
52. Calaway AC, Tachibana I, Masterson TA, Foster RS, Einhorn LH, Cary C. Oncologic Outcomes Following Surgical Management of Clinical Stage II Sex Cord Stromal Tumors. *Urology.* 2019;127:74-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.02.014>.

43. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen JJ, Engvad B, et al. Prognostic Factors for Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Seminoma: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):81-9. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00959>.
44. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen JJ, Engvad B, et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2024;202:114025. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114025>.
45. Idrees MT, Ulbright TM, Oliva E, Young RH, Montironi R, Egevad L, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: A review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*. 2017;70(4):513-21.
46. Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, Jones AM, Barclay E, Wortham N, et al. Adult leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):3071-5. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0183>.
47. Tasi C, Fauz FR, Blavakis E, Carneiro BA, Lyssikatos C, Belyavskaya E, et al. Somatic PRKAR1A gene mutation in a nonsyndromic metastatic large cell calcifying Sertoli cell tumor. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(7):1375-82.
48. Petersson F, Bulimbasic S, Sima R, Michal M, Hora M, Malagon HD, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor: a clinicopathologic study of 1 malignant and 3 benign tumors using histomorphology, immunohistochemistry, ultrastructure, comparative genomic hybridization, and polymerase chain reaction analysis of the PRKAR1A gene. *Human pathology*. 2010;41(4):552-9.
49. Armijo B, Bocklage T, Heideman R. Intratubular Large Cell Hyalinizing Sertoli Cell Tumor of the Testes in a 4-Year-Old Male With Peutz-Jeghers Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(3):e184-7. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000243>.
50. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Intratubular large cell hyalinizing sertoli cell neoplasia of the testis: a report of 8 cases of a distinctive lesion of the Peutz-Jeghers syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(6):827-35.
51. Nicolai N, Necchi A, Raggi D, Biasoni D, Catanzaro M, Piva L, et al. Clinical outcome in testicular sex cord stromal tumors: testis sparing vs. radical orchiectomy and management of advanced disease. *Urology*. 2015;85(2):402-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.10.021>.
52. Calaway AC, Tachibana I, Masterson TA, Foster RS, Einhorn LH, Cary C. Oncologic Outcomes Following Surgical Management of Clinical Stage II Sex Cord Stromal Tumors. *Urology*. 2019;127:74-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.02.014>.
53. Silberstein JL, Bazzi WM, Vertosick E, Carver BS, Bosl GJ, Feldman DR, et al. Clinical outcomes of local and metastatic testicular sex cord-stromal tumors. *J Urol*. 2014;192(2):415-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.104>.
54. Hanson JA, Ambaye AB. Adult testicular granulosa cell tumor: a review of the literature for clinicopathologic predictors of malignancy. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(1):143-6.
55. Cornejo KM, Young RH. Adult granulosa cell tumors of the testis: a report of 32 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2014;38(9):1242-50.
56. Colecchia M, Bertolotti A, Paolini B, Giunchi F, Necchi A, Paganoni AM, et al. The Leydig cell tumour Scaled Score (LeSS): a method to distinguish benign from malignant cases, with additional correlation with MDM2 and CDK4 amplification. *Histopathology*. 2021;78(2):290-9. <https://doi.org/10.1111/his.14225>.
57. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(6):709-21. <https://doi.org/10.1097/00000478-199806000-00008>.
58. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 1985;9(3):177-92.

Figuras e tabelas

Tabela 1 - Classificação dos tumores do testículo e estruturas paratesticulares. Adaptado de: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.

Tumores de células germinativas

Relacionados com GCNIS

Seminoma

Tumores não seminomatosos

Carcinoma embrionário

Tumor do saco vitelino, de tipo pós-puberal

Coriocarcinoma (e outros tumores do trofoblasto)

Teratoma, de tipo pós-puberal

Tumores mistos de células germinativas

Regressed germ cell tumor

Não relacionados com GCNIS

Tumor espermatocítico

Teratoma, de tipo pré-puberal

Tumor do saco vitelino, de tipo pré-puberal

Tumor neuroendócrino testicular, de tipo pré-puberal

Tumor misto de teratoma e tumor do saco vitelino, de tipo pré-puberal

Tumores dos cordões sexuais e estroma

Tumor de células de Leydig

Tumor de células de Sertoli

Tumor de células de Sertoli calcificante, de grandes células

Tumor de células da granulosa

Adulto

Juvenil

Tumores do tipo fibroma-tecoma

Tumores mistos dos cordões sexuais e estroma

Tumor do estroma em anel de sinete

Tumor do estroma mióide gonadal

Tumores contendo elementos de células germinativas e dos cordões**sexuais-estroma**

Gonadoblastoma

Tumores da rete testis

Adenoma

Adenocarcinoma

Outros tumores testiculares

Tumores do tipo epitélio ovário

Tumores das estruturas paratesticulares

Tumor adenomatóide

Tumor mesotelial papilar bem diferenciado

Mesotelioma

Cistadenoma do epidídimo

Adenocarcinoma do epidídimo

Outros

Tumores mesenquimatosos do cordão espermático e anexos testiculares

Lipoma/Lipossarcoma

Leiomioma/Leiomiossarcoma

Rabdomioma/Rabdomiossarcoma

Tumores das bainhas nervosas

Tumores vasculares

Outros

Tumores hematolinfóides

Linfoma difuso de grandes células B

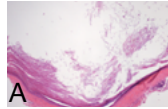
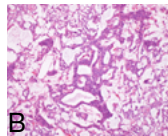
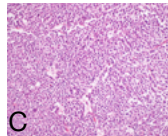
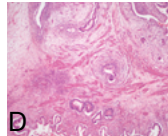
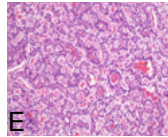
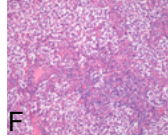
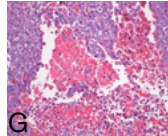
Linfoma follicular

Xantogranuloma juvenil

Outros

Tumores hematolinfóides

Tabela 2 - Heterogeneidade dos tumores de células germinativas do testículo. Legenda: A – Teratoma de tipo pré-puberal; B – Tumor do saco vitelino de tipo pré-puberal; C – Tumor espermatocítico; D – Teratoma de tipo pós-puberal; E – Tumor do saco vitelino de tipo pós-puberal; F – Seminoma; G – Carcinoma embrionário; H – Coriocarcinoma; I – Tumor misto (seminoma e teratoma). Adaptado de: Costa AL, Lobo J, Jeronimo C, Henrique R. The epigenetics of testicular germ cell tumors: looking for novel disease biomarkers. *Epigenomics*. 2017;9(2):155-69.

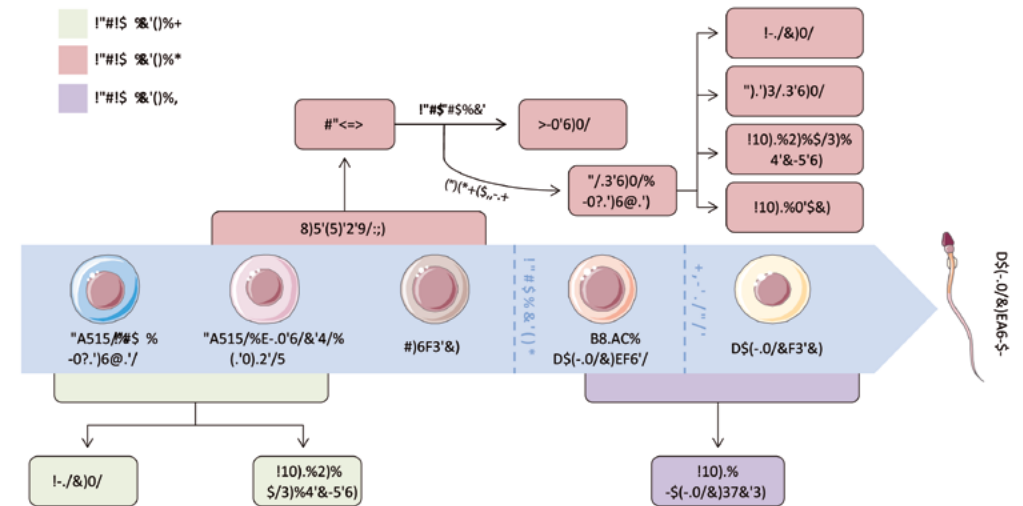
Histologia	Descrição histológica	Imunohistoquímica (1)
	Caraterísticas histológicas idênticas ao teratoma de tipo pós-puberal.	Diagnóstico essencialmente morfológico.
	Caraterísticas histológicas idênticas ao tumor do saco vitelino de tipo pós-puberal.	Idêntica ao tumor do saco vitelino de tipo pós-puberal.
	Padrão difuso ou multinodular, podendo também apresentar áreas cistóides e pseudoglandulares. Constituído por três tipos de células distintas: células pequenas com citoplasma escasso, células gigantes com um ou mais núcleos e células de tamanho intermédio.	Positividade para SALL4. Positividade para CD117 numa proporção de casos. Negatividade para OCT3/4.
	Contém tecidos da endoderme, mesoderme e/ou ectoderme, maduros e/ou com diferentes graus de imaturidade. Qualquer tipo de tecido pode ser identificado, como por exemplo glândulas gastrointestinais, epitélio pavimentoso queratinizado ou cartilagem.	Diagnóstico essencialmente morfológico. Negatividade para OCT3/4.
	Um dos padrões mais comuns é o microcístico, mas podem observar-se também o sólido, glandular, mixóide, papilar, hepatóide, entre outros. A presença de glóbulos hialinos, deposição de material de tipo membrana basal e a formação de corpos de Schiller-Duval são achados típicos.	Positividade para AFP, glypican 3, vilina, SALL4 e citoqueratinas. Negatividade para OCT3/4.
	Padrão em toalha, ninhos ou cordões separados por feixes fibrosos preenchidos por linfócitos. Células de citoplasma amplo, clarificado, com membrana citoplasmática bem delimitada; núcleo redondo com nucléolo central e proeminente.	Positividade para PLAP, CD117, OCT3/4, SOX17, SALL4 e D2-40. Positividade focal e em "dot" para citoqueratinas pode ser observada.
	Padrão sólido é o mais habitual, com necrose tumoral extensa. A atipia citológica é marcada e as figuras de mitose e apoptose são abundantes. Células grandes, com citoplasma granular e anfolílico; núcleos irregulares, sobrepostos e hiper cromáticos, com nucléolo proeminente.	Positividade para CD30, OCT3/4, SOX2 e citoqueratinas.

Histologia	Descrição histológica	Imunohistoquímica (1)
	Padrão bifásico, com formação de ninhos ou em toalha. Neoplasia constituída por células do trofoblasto, dispostas num fundo hemorrágico: mononucleadas e com citoplasma eosinofílico (citotrofoblasto e células intermédias) e multinucleadas (sinciotrofoblasto).	Positividade para GATA3, -HCG, inibina e glypican 3 nas células do sinciotrofoblasto; GATA3, SALL4 e p63 nas células do citotrofoblasto.
	Morfologia depende dos tipos histológicos presentes (neste caso observam-se aspetos de seminoma e teratoma).	O estudo imunohistoquímico pode realçar os componentes histológicos distintos.

Tabela 3 - Exemplo de modelo de relatório de microscopia de um tumor de células germinativas do testículo. Adaptado de: Murugan P, et al. Protocol for the Examination of Radical Orchiectomy Specimens From Patients With Malignant Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors of the Testis. College of American Pathologists. 2023.

Exame microscópico
- Produto: Peça de orquidectomia radical/parcial/bilateral
- Tipo histológico (OMS 2022): [se tumor misto, estimar % de cada componente]
- Necrose: Não observada/Observada (estimativa, em %)
- Multifocalidade: zNão observada/Observada
- Tamanho da neoplasia/do maior nódulo: x/x/x cm
- Neoplasia de células germinativas in situ (GCNIS): Não observada/Observada
- Extensão tumoral:
* Rete Testis: Com/sem envolvimento neoplásico (extensão directa e/ou pagetóide)
* Epidídimo: Com/sem envolvimento neoplásico
* Tecido adiposo hilar: Com/sem envolvimento neoplásico
* Cordão espermático: Com/sem envolvimento neoplásico
* Túnica vaginal (perfuração do mesotélio): Não observada/Observada
* Escroto: Não observada/Observada
- Invasão linfo-vascular: Não observada/Observada
- Lesões associadas/Outros achados:
- Restante parênquima: Hiperplasia de células de Leydig, atrofia, calcificações, macrófagos contendo hemossiderina, hialinização e esclerose de túbulos, infiltrado inflamatório
- Margens cirúrgicas:
* Cordão espermático: Com/sem envolvimento neoplásico
* Outras: Com/sem envolvimento neoplásico
- Perfil imunohistoquímico: OCT3/4, CD30, PLAP, D2-40, CD117, -HCG, AFP, SALL4, entre outros
- Marcadores tumorais no soro (pós-orquidectomia): AFP ng/mL, HCG UI/L e LDH UI/L z
- Estadiamento patológico (pTNMS – AJCC 8ªed): pT_ N_ M_ S_

Figura 1 - Modelo tumorigénico dos tumores de células germinativas do testículo. Adaptado de: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>. A figura foi desenhada com apoio da plataforma Servier Medical Art.



II. Diagnóstico, Estadiamento e Cirurgia

Bruno Jorge Pereira, José Alberto Pereira, Carlos Rabaça
Serviço de Urologia do IPO de Coimbra

1. Diagnóstico

Exame Objetivo:

A neoplasia do testículo manifesta-se habitualmente como um nódulo testicular indolor ou um achado incidental em exame de imagem.

Deve ser sempre avaliado o testículo contralateral.

Ecografia Escrotal:

Recomendada em todos os doentes com suspeita de neoplasia do testículo, com o objetivo de confirmar a presença da lesão suspeita, determinar a sua dependência do testículo (intra ou extratesticular), avaliar a sua dimensão e localização na gónada e permite ainda avaliar o testículo contralateral.

Ressonância Magnética (RMN):

Apresenta uma sensibilidade e especificidade superiores à ecografia, mas o elevado custo e a escassa disponibilidade não justificam a sua realização por rotina. Deve ser reservado para casos em que a ecografia foi inconclusiva, para diferenciar entre lesões intra e para-testiculares e para permitir melhor caracterização das massas testiculares.

2. Estadiamento

Marcadores Tumoriais:

- AFP
- b-HCG
- LDH
- Outros Marcadores Tumoriais
 - MicroRNA

Abdómen e Pélvis:

Tomografia Computorizada (TC): é o exame de imagem de eleição para estudo do abdómen e cavidade pélvica, na pesquisa de doença ganglionar ou visceral. O tamanho das metástases deve ser descrito nas suas três dimensões, ou, em alternativa, pelo seu maior diâmetro. Os padrões esperados de disseminação da doença devem ser considerados ao avaliar gânglios linfáticos de dimensões “borderline”

Tórax:

- Tomografia Computorizada (TC): é, mais uma vez, o exame de eleição para detetar gânglios linfáticos supra-diafragmáticos e doença pulmonar.
- Ressonância Magnética (RMN): equivalente à TC na detecção de gânglios, mas menos sensível na pesquisa de nódulos pulmonares.

Outras Localizações:

- Exames de imagem ao cérebro ou medula espinhal devem ser reservados para casos de metastização pulmonar múltipla, ou casos de mau prognóstico de acordo com os grupos de risco IGCCCG (principalmente se valores de β -hCG > 5,000 UI/L).
- A Ressonância Magnética (RMN) apresenta uma sensibilidade superior à Tomografia Computorizada (TC) na detecção de metástases cerebrais ou medulares, devendo ser a primeira opção. A TC deve estar reservada para casos em que se verifique contra-indicação ou indisponibilidade em realizar RMN.

3. Cirurgia

Orquidectomia Radical:

- É o tratamento gold-standard do tumor do testículo.
- A abordagem inguinal é a preferida, uma vez que a abordagem escrotal associa-se a maior risco de recidiva local e a alterações dos padrões de disseminação metastática.
- Deve proceder-se a orquidectomia com secção alta do cordão espermático ao nível do orifício inguinal interno.
- Pode ser adiada em situações em que o doente se encontre muito sintomático.

Orquidectomia Parcial / Cirurgia Poupadora de Testículo:

- A abordagem também deve ser efectuada com incisão e exteriorização da gónada por via inguinal, à semelhança da orquidectomia radical
- Tem como objetivo evitar o hipogonadismo e infertilidade em homens jovens
- Está indicada nos seguintes casos:
 - Tumores síncronos bilaterais
 - Tumor em testículo único
 - Suspeita de tumor benigno
 - Massas testiculares de pequenas dimensões ou de etiologia indeterminada

Colocação de Prótese Testicular:

- A colocação de prótese testicular deve ser oferecida a todos os pacientes submetidos a orquidectomia uni ou bilateral.
- Pode ser colocada no mesmo tempo operatório que a orquidectomia ou posteriormente a esta.

Linfadenectomia Retroperitoneal

- A neoplasia do testículo tem um padrão de disseminação metastático normalmente previsível, sendo os gânglios retroperitoneais os principais locais de metastização primária
- Não existem recomendações sobre o template a ser usado, no entanto, a abordagem nerve sparing bilateral, parece ser a mais consensual
- Seminoma:
 - Estadio IIA/B:
 - A linfadenectomia retroperitoneal como abordagem primária em doente com seminoma estadio IIA/IIB poderá ser uma opção de modo a diminuir a toxicidade e morbidade de quimioterapia/radioterapia
 - Massas residuais pós QT:
 - Em doentes com massas residuais após quimioterapia com progressão imagiológica e marcadores negativos, a cirurgia é uma opção
 - Atenção à intensa reacção desmoplásica, muitas vezes associada à necessidade de realizar outras cirurgias concomitantes
- Não-Seminoma:
 - Estadio I:
 - A linfadenectomia retroperitoneal é uma opção em doentes não candidatos a quimioterapia adjuvante ou que não aceitem vigilância
 - Estadio IIA/B:
 - A linfadenectomia retroperitoneal é uma opção em doentes com marcadores pós-operatórios negativos com doença ganglionar de pequenas dimensões (<3cm)
 - Massas residuais após Quimioterapia:
 - A linfadenectomia retroperitoneal bilateral nerve sparing deve ser realizada em todos os doentes com massas residuais com >1cm

III. SEMINOMAS

Catarina van der Elzen, Lurdes Alves Vendeira
Hospital São João Porto

RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA (RT) POR ESTADIO DE SEMINOMA PURO

Pós-Orquiectomia radical

Estadio	Radioterapia Adjuvante	Nível de Evidência
IA, IB	- Não recomendada *(EUA) • Aumento risco tumores secundários	2B
	- RT para-aórtica (20-25,5Gy)** • Doentes altamente selecionados, não adequados para vigilância e com contraindicação para quimioterapia (QT) ^(EUA) • Abordagem terapêutica alternativa, em doentes selecionados, para diminuir risco recidiva ^(NCCN)	Forte 2A

Pós-Orquiectomia radical

*RT Não recomendada

- Evita sobre tratar doentes cuja taxa de cura com orquiectomia apenas ronda 80-85%⁵
- Se necessário, as terapias de resgate são muito eficazes, dada a alta radio/quimiossensibilidade dos seminomas⁶
- Estudo retrospectivo⁷ (2018) concluiu que a vigilância ativa apresenta sobrevivência equivalente comparativamente com a terapêutica adjuvante no caso raro de estadio clínico IS
- MRC TE19⁸ (2011): Ensaio prospetivo randomizado que comparou carboplatina (AUC 7) x1 a RT (20-30 Gy, PA ou dog-leg). Permite concluir que uma dose única de carboplatino é igualmente eficaz e com toxicidade inferior.

** RT para-aórtica (20-25,5Gy)

Possíveis casos onde a vigilância ativa pode ser inferior:

- Análises retrospectivas^{9,10} (2015 e 2017) concluiu que dimensão do tumor primário > 3 cm relacionado com aumento do risco de recidiva
- Ensaios prospetivos baseados no tamanho do tumor > 4 cm e na invasão da rede testis demonstraram a viabilidade de uma abordagem adaptada ao risco, sendo fatores de prognóstico para a recidiva na vigilância¹¹⁻¹⁵
- RT adjuvante dirigida a região para-aórtica +/- íliaca ipsilateral, com doses 20-24Gy, associada a taxas de recidiva reduzidas (1-3%).¹⁶⁻¹⁸

Estadio	Radioterapia Adjuvante	Nível de Evidência
IIA	RT para-aórtica/íliaca ipsilateral (30Gy) ^(EUA, NCCN)	2A

Estudos selecionados

- A RT adjuvante é o tratamento standard para o estadio IIA, se não houver contra-indicações – melhoria da sobrevivência global aos 5 anos com RT adjuvante face a QT adjuvante¹⁹
- Com a dose de 30Gy, a SLR aos 5 anos atinge os 92%²⁰ para este estadio. A redução de dose para 27 Gy cursa com aumento da taxa de recidiva.²¹
- Estudos comparativos entre orquidectomia seguida de RT vs orquidectomia com QT adjuvante, revelam que a SG aos 5 anos foi de 99,4% e 91,2%, respetivamente. Por outro lado, o grupo que recebeu QT adjuvante estaria associado a um risco superior de mortalidade por todas as causas aos 5 anos (HR de 13.3, p<0.01).^{22,23}

Estadio	Radioterapia Adjuvante	Nível de Evidência
IIB	RT para-aórtica/íliaca ipsilateral (36 Gy) Selecionada para doença não-bulky (≤3 cm) ^(NCCN)	2A

Estudos selecionados

- A QT é escolha preferencial para o estadio IIB com massa >3 cm – há menor incidência de efeitos adversos e recidiva regional em doença “volumosa/bulky”²⁵
- Estudos comparativos entre orquidectomia seguida de RT vs orquidectomia com QT adjuvante, revelam que a SG aos 5 anos foi de 96,1% e 92,8%, respetivamente.
- A QT é a escolha preferida para os doentes em estadio IIB.^{26,27}

Estadio	Radioterapia Adjuvante	Nível de Evidência
IIC, III	Sem lugar para tratamento com RT.	Forte

RT PALIATIVA NA DOENÇA METASTÁTICA

Nos casos de doença residual ou progressão comprovada por manutenção da fixação em PET-FDG e/ou biópsia, está indicado tratamento de resgate (com QT ou RT em doentes selecionados), caso a caso.²⁸

CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

Planeamento (doente)^{29,30}

TC de planeamento em posição supina/decúbito dorsal para evicção dos rins. Possibilidade de uso de contraste endovenoso para delineação dos vasos. Proteção do testículo contralateral de forma a reduzir o risco de infertilidade. Posicionar o pénis fora do campo.

Planeamento (tratamento)

- Devem ser usados campos AP/PA, técnica de RT externa 3DCRT. A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) deve ser evitada para poupar os rins e reduzir o risco de tumores secundários.
- Aceleradores lineares com fotões >6 MV devem ser usados quando possível.

Prescrição De Dose

- Estadio I: 20 Gy, a 2 Gy/fração a região para-aórtica
- Estadio II: 20 Gy, a 2 Gy/fração a região para-aórtica e gânglios ilíacos ipsilaterais, seguido de dose adicional (boost) a doença macroscópica até 30 Gy a 2 Gy/fração (Estadio IIA) e 36 Gy a 2 Gy/fração (Estadio IIB)

Delineação De Volumes

- Volumes Alvo³¹(Fracionamento Convencional) (Estadio II):
 - Gross Tumor Volume (GTV) – região para-aórtica + gânglios linfáticos ilíacos ipsilaterais proximais.
 - Clinical Targe Volume (CTV)
 - CTV1 = GTV + margem de 0,5 cm
 - CTV2 = GTV + áreas de risco de drenagem linfática
 - À direita: paracava direito, pré-cava e gânglios inter-aorto-cava.
 - À esquerda: paracava esquerdo, pré-cava, gânglios hilares inter-aorto-cava, látero-aórticos, pré-aórticos e hilo renal.
 - Planning Target Volume (PTV)
 - CTV1 + CTV2 + margem de 0,5 cm

- Faixa para-aórtica anteroposterior/posteroanterior (AP/PA): limite superior – parte inferior de D11, limite inferior de L5, lateralmente processos transversos vertebrais.
- Estadio II: Adicionar um campo pélvico ipsilateral ao campo para-aórtico com limite inferior no topo do acetábulo.
- A TC deve ser usada para garantir a cobertura dos volumes ganglionares. Os gânglios envolvidos devem ser delineados com margem de 1 cm para o CTV (isodose prescrita) com imagens diárias.
- A cirurgia pélvica ipsilateral, como herniorrafia ou orquiopexia, pode alterar a drenagem linfática; portanto, a irradiação pélvica e inguinal ipsilateral tem sido defendida. A quimioterapia pode ser considerada uma alternativa.

Restrições de Dose³²

- Órgãos em risco (OAR): estômago, cólon, rins, pâncreas, fígado
- Rim direito e esquerdo (cada rim) D50% <8 Gy
- Doentes com rim único, não mais que 15% do rim (D15) pode receber ≥20 Gy

TOXICIDADE

Efeitos agudos: Epigastralgias, náuseas, vômitos³³ e/ou diarreia, fadiga e alterações cutâneas como eritema¹⁰. Recomenda-se a prática e realização de um antiemético, 1 h antes do tratamento de RT.³⁴

Complicações tardias: Toxicidade a longo prazo descrita como grave em menos de 2% dos doentes, gastrointestinal moderada em cerca de 5%¹⁶. Aumento do risco de neoplasias secundárias³⁶⁻³⁷.

FOLLOW-UP

Pós-Orquidectomia

- Anamnese e exame físico a cada 3-6 meses durante 1 ano, a cada 6 a 12 meses durante 2º e 3º ano e depois anualmente.
- TC abdomino-pélvico (ou RM) aos 4-6 e 12 meses, depois a cada 6 a 12 meses no 2º e 3º ano e depois a cada 12 a 24 meses.

Pós-RT

- Anamnese e exame físico a cada 6 a 12 meses durante 2 anos, depois anualmente.
- TC abdomino-pélvico anualmente durante 3 anos.

Bibliografia

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820. Epub 2024 Jan 17. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2024 Mar-Apr;74(2):203. doi: 10.3322/caac.21830. PMID: 38230766.
2. American Cancer Society: Testicular Cancer Survival Rates <https://www.cancer.org/cancer/testicular-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (Acesso a 27 de Junho de 2024).
3. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 1997 Jul 24;337(4):242-53. doi: 10.1056/NEJM199707243370406. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Nov 6;337(19):1403. PMID: 9227931.
4. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, Franzius C, Kliesch S, Schlemmer M, Tatsch K, Heicappell R, Geworski L, Amthauer H, Dohmen BM, Schirrmeyer H, Cremerius U, Bokemeyer C, Bares R. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol.* 2008 Sep;19(9):1619-23. doi: 10.1093/annonc/mdn170. Epub 2008 May 2. PMID: 18453520.
5. Vaz R, Bordenali G, Bibancos M. Testicular Cancer—Surgical Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00308
6. Jones G, Arthurs B, Kaya H et al. Overall Survival Analysis of Adjuvant Radiation Versus Observation in Stage I Testicular Seminoma. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(5):500-504. doi:10.1097/coc.0b013e318254950a
7. Kamran S, Seisen T, Markt S et al. Contemporary Treatment Patterns and Outcomes for Clinical Stage IS Testicular Cancer. *Eur Urol.* 2018;73(2):262-270. doi:10.1016/j.eururo.2017.06.013
8. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med.* 2015;4(1):155-160. doi:10.1002/cam4.324
9. Nayan M, Jewett MA, Hosni A, Anson-Cartwright L, Bedard PL, Moore M, Hansen AR, Chung P, Warde P, Sweet J, O'Malley M, Atenafu EG, Hamilton RJ. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. *Eur Urol.* 2017 Jan;71(1):120-127. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.013. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27527805.
10. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, Gabe R, Pollock P, Stenning SP. 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 Mar 10;29(8):957-62. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4655. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21282539.
11. Chung, P., et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med.* 2015. 4: 155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236854/>
12. Mortensen, M.S., et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol.* 2014. 66: 1172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064686/>
13. Aparicio, J., et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol.* 2014. 25: 2173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210015/>
14. Tandstad, T., et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 2016. 27: 1299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052649/>
15. Aparicio, J., et al. Patterns of relapse and treatment outcome after active surveillance or adjuvant carboplatin for stage I seminoma: a retrospective study of the Spanish Germ Cell Cancer Group. *Clin Transl Oncol.* 2021. 23: 58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462393/>
16. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1999;17(4):1146.
17. Jones WG FS, Mead GM, et al. A randomised trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE18). *European Journal of Cancer.* 2001;37:S157.
18. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer research.* 2001;21(4b):2989-93.
19. Paly JJ, Lin CC, Gray PJ, Hallemeier CL, Beard C, Sineshaw H, Jemal A, Efstathiou JA. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012. *Pract Radiat Oncol.* 2016 Nov-Dec;6(6):e249- e258. doi: 10.1016/j.prro.2016.05.002. Epub 2016 May 8. PMID: 27345128.

20. Classen, J., et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 1101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637477/>
21. Tandstad, T., et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205748/>
22. Paly JJ, Lin CC, Gray PJ, Hallemeier CL, Beard C, Sineshaw H, et al. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012. *Practical radiation oncology*. 2016;6(6):e249-e58.
23. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Fare E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(4):657-68.
24. Daneshmand S, Cary C, Masterson T et al. SEMS trial: Result of a prospective, multiinstitutional phase II clinical trial of surgery in early metastatic seminoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(6_suppl):375-375. doi:10.1200/jco.2021.39.6_suppl.375
25. Giannatempo P, Greco T, Tana S et al. Radiotherapy or Chemotherapy for Clinical Stage Iia and Iib Seminoma: a Systematic Review and Meta-Analysis of Patient Outcomes. *Annals of Oncology*. 2014;25:iv298. doi:10.1093/annonc/mdu337.48
26. Detri B, Livi L, Scoccianti S, Gacci M, Lapini A, Cai T, et al. Management of Stage II testicular seminoma over a period of 40 years. *Urologic oncology*. 2009;27(5):534-8.
27. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, Sastre J, Lopez Brea M, Arranz JA, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5416-21.
28. EAU Guidelines. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen: 2018 Contract No.: ISBN 978-94-92671-01-1.
29. Stephenson A, Eggner SE, Bass EB et al: Diagnosis and treatment of early stage testicular cancer: AUA guideline. *J Urol* 2019; 202: 272.
30. National Comprehensive Cancer Network. Testicular Cancer (Version 1.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf. Dec 10, 2021.
31. Boujelbene N, Cosinchi A, Boujelbene N et al. Pure seminoma: A review and update. *Radiat Oncol* 6, 90 (2011). <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-90>
32. Zagars G, Ballo M, Lee A, Strom S. Mortality After Cure of Testicular Seminoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(4):640-647. doi:10.1200/jco.2004.05.205
33. Khoo V, Rainford K, Horwich A, Dearnaley D. The effect of antiemetics and reduced radiation fields on acute gastrointestinal morbidity of adjuvant radiotherapy in stage I seminoma of the testis: A randomized pilot study. *Clin Oncol*. 1997;9(4):252-257. doi:10.1016/s0936-6555(97)80011-8 54.
34. Ruhlmann C, Jahn F, Jordan K et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Supportive Care in Cancer*. 2016;25(1):309-316. doi:10.1007/s00520-016-3407-8
35. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *British journal of cancer*. 2014;110(1):256-63.
36. Patel HD, Srivastava A, Alam R, Joice GA, Schwen ZR, Semerjian A, et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: Secondary malignancies and survival. *Urologic oncology*. 2017;35(10):606.e1-e7.
37. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(28):4370-8.
38. Ong WL, Nazareth L, Hindson B, Matheson B, Millar JL. Long-term outcomes following post-operative radiotherapy for Stage I/II testicular seminoma - an Australasian single-institution experience. *Journal of medical radiation sciences*. 2016;63(3):161-9.
39. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(18):1354-65.

IV. Tratamento sistêmico

Francisco Branco - Hospital Beatriz Ângelo
Passos Coelho - Hospital da Luz

1. Introdução

Os tumores do testículo são as neoplasias sólidas mais frequentes nos homens jovens, na maioria entre os 15 e 40 anos¹. Nem todos os tumores do testículo são tumores de células germinativas (TCG), seminoma, não seminoma (carcinoma embrionário, tumor do saco vitelino, coriocarcinoma e/ou teratoma pós-púbere) ou tumores mistos (seminoma e não seminoma)². Menos de 10% são tumores do estroma testicular como tumores de células de Sertoli, de células de Leydig e outros², afetando homens mais velhos e tendo tratamento predominantemente cirúrgico.

Também nem todos os TCG se localizam no testículo. Uma minoria pode ter origem noutros locais na linha média - retroperitônio, mediastino anterior (de pior prognóstico, mas curável em ~50%) e SNC, tipicamente na pineal³⁻⁴. E, embora menos frequente, os TCG podem envolver os ovários na mulher, denominados disgerminomas, muitos benignos.

O estadiamento segue a classificação TNM (T caracterização do tumor no testículo; N tamanho dos gânglios linfáticos retroperitoneais; M metástases noutra localização), a que se junta a característica S (TNMS) dependente do valor dos marcadores tumorais (alfafetoproteína, beta-HCG e LDH), determinados após orquidectomia nos estádios I (doença testicular exclusiva)⁵. A orquidectomia radical (por via inguinal) é diagnóstica e está sempre indicada, sendo curativa em ~80% dos doentes em estágio I⁶ e necessária nos estádios II e III por o testículo ser um “sanctuary site”, com acesso subótimo a quimioterapia citotóxica⁷. O tratamento médico é diferente entre seminomas e não seminomas, sendo os tumores mistos abordados como os não seminomas.

2. Seminoma Estadio I

Os tumores de células germinativas do tipo seminoma, estadio clínico I, apresentam um ótimo prognóstico com uma taxa de cura de >95%, independentemente da estratégia de tratamento escolhida⁸. Cerca de 80% dos doentes são curados apenas com a orquidectomia, mas 20% têm doença metastática subclínica que pode levar a recidiva. A gestão pós-cirúrgica depende da presença de fatores de risco como a dimensão do tumor (>4cm) e/ou invasão da rede de testis e tem como objetivo aumentar a probabilidade de cura minimizando sempre que possível a toxicidade associada a tratamentos adjuvantes⁸.

Recomendações:

- **Vigilância:** Recomendada como estratégia preferida para a maioria dos doentes após orquiectomia sem factores de risco. Requer monitorização rigorosa com exames de imagem (sobretudo TAC AP, dado que recidiva noutras locais SEM recidiva ganglionar retroperitoneal concomitante/prévia é muito rara) marcadores tumorais, mais intensa nos dois primeiros anos e semestralmente até aos 5 anos pós-cirurgia.⁹
- **Quimioterapia Adjuvante (Carboplatina AUC 7):** Um ciclo de carboplatina (AUC 7, calculada através da determinação direta da taxa de filtração glomerular em mL/min, por exemplo através de renograma ^{99m}Tc-DTPA) pode ser considerado para pacientes que não desejam vigilância ou apresentam fatores de risco, como tumor >4 cm e/ou invasão da rete testis (sobretudo se ambos presentes). Esta estratégia permite reduzir a taxa de recidiva para ~2-9% após um ciclo de tratamento.¹⁰
- **Radioterapia Adjuvante:** Não recomendada devido ao risco elevado de neoplasias secundárias. Pode ser uma opção apenas em casos altamente selecionados onde a quimioterapia ou vigilância não são adequadas¹¹⁻¹³.
- **Gestão Individualizada:** É um conceito que reflete a decisão entre vigilância ou tratamento adjuvante, envolvendo o doente, considerando os riscos, benefícios e preferências pessoais do doente.

3. Seminoma Estádio IIA/B

Os tumores de células germinativas do tipo seminoma estágio IIA/B são caracterizados por apresentarem adenopatias retroperitoneais, com menos de 2cm (TxN1M0) e 5 cm de diâmetro (TxN2M0), respetivamente. Cerca de 10% destes doentes podem não ter verdadeira doença metastática¹⁴⁻¹⁵. Tradicionalmente, a radioterapia foi muito usada no tratamento dos doentes com tumores do testículo estágio II¹⁶, no entanto a quimioterapia passou a ser o tratamento standard, com protocolos baseados em cisplatina (cisplatina, etoposido e bleomicina - BEP ou cisplatina e etoposido - EP em doentes com contra-indicação para bleomicina), com reduzida taxa de recidiva (0-8% para doentes estágio IIA e de 8-14% para doentes estágio IIB) e sobrevivência global superior a 98%¹⁷⁻¹⁸. Estudos recentes têm tentado reduzir a toxicidade associada ao tratamento, através de estratégias de descalonamento.

Recomendações:

- **Observação Inicial (Estádio IIA):** Doentes com gânglios <2 cm sem elevação dos marcadores tumorais, podem ser monitorizados por 6-8 semanas para excluir metástases antes de iniciar o tratamento¹⁴⁻¹⁵.
- **Quimioterapia:** O tratamento de escolha é BEP x 3 ciclos ou EP x 4 ciclos, com uma taxa de recidiva entre 0-14% e excelente sobrevida (99%). Deve ser a opção preferida nos doentes estágio IIB¹⁷⁻¹⁸.

- **Radioterapia:** Uma alternativa ao tratamento no estágio IIA, com doses recomendadas de 30 Gy para IIA e 36 Gy para IIB. No entanto, há maior risco de neoplasias secundárias a longo prazo.
- **Linfadenectomia Retroperitoneal (RPLND):** Pode ser uma opção em doentes com pouco volume de doença (IIA/B) com marcadores tumorais negativos, devendo ser considerada apenas em centros com experiência, idealmente em contexto de ensaio clínico¹⁹⁻²⁰.
- **Estratégias de Descalonamento:** A utilização de protocolos de quimioterapia menos intensos (ex.: EP x 2 seguido com avaliação de resposta metabólica com PET/TC FDG)²¹ ou quimioterapia (ciclo único de Carboplatina) seguido de radioterapia (30 Gy em 15 frações se estágio IIA e 36Gy em 18 frações se estágio IIB)²² demonstraram resultados promissores em ensaios clínicos fase II, mas a sua utilização não é recomendada para utilização na prática clínica.

Estas opções devem ser discutidas de forma individualizada com o doente, com ênfase na minimização de toxicidade e participação em ensaios clínicos.

4. Não-Seminoma Estádio I

Os tumores de células germinativas não-seminomatosos (NSGCT) estágio clínico I (TxN0M0S0) apresentam como opções de tratamento a vigilância ativa, quimioterapia adjuvante com BEP e, em casos selecionados, linfadenectomia retroperitoneal (retroperitoneal lymph node dissection, RPLND). Aproximadamente 70% dos doentes ficam curados com a orquiectomia isolada, sendo a presença de invasão linfovascular (ILV) o principal fator de risco de recidiva (cerca de 15% nos doentes sem ILV e de 50% com ILV)²³. A escolha entre as abordagens deve considerar as características do tumor, comorbilidades do paciente, antecipação de adesão do doente a um protocolo rigoroso de vigilância e preferências pessoais.

Recomendações:

- **Vigilância:**
 - ◊ Indicado para doentes de baixo risco (sem ILV).
 - ◊ A maioria das recidivas ocorre nos primeiros dois anos, com necessidade de monitorização rigorosa, incluindo a determinação seriada de marcadores tumorais e vigilância imagiológica (habitualmente alternância de TAC TAP com RX Tórax) de forma a identificar precocemente as recidivas e iniciar o tratamento de resgate em caso de progressão.
- **Quimioterapia Adjuvante:**
 - ◊ Um ciclo de BEP é recomendado em doentes de maior risco (com ILV), reduzindo a taxa de recidiva para cerca de 3%²⁴⁻²⁵.
 - ◊ Deve ser considerado ainda como tratamento preferencial em doentes que não desejam vigilância ou tenham dificuldades em seguir os protocolos de monitorização.

- **Linfadenectomia Retroperitoneal (RPLND):**
 - ◊ Tem um papel limitado, pode ser ponderado para doentes com contraindicações à quimioterapia ou que não aceitem vigilância.
 - ◊ Deve ser realizado apenas em centros com experiência devido à complexidade, risco de complicações e necessidade de seguir um protocolo de intervenção cirúrgica bem definido.
- **Tratamento Adaptado ao Risco:**
 - ◊ Pacientes sem ILV devem ser recomendados para vigilância, enquanto aqueles com ILV devem considerar quimioterapia adjuvante (BEP x 1).
 - ◊ A ILV é o principal preditor de recaída, e a escolha do tratamento deve ser individualizada, discutindo-se os riscos e benefícios de cada opção.

5. Não-Seminoma Estadio II A/B

Nos NSGCT estadio II A/B (TxN1/2M0) o tratamento depende da presença de marcadores tumorais elevados, bem como do tamanho e número de gânglios linfáticos envolvidos. Estes tumores apresentam diferentes abordagens terapêuticas, incluindo vigilância com reavaliação precoce, quimioterapia adjuvante ou RPLND, com o objetivo de evitar o sobretratamento em casos de gânglios não patológicos ou pequenas metástases ganglionares.

Recomendações:

- **Doentes com marcadores tumorais normais (IIA):**
 - ◊ **Vigilância:** Em doentes com adenomegalias < 2 cm e marcadores normais, pode-se optar por vigilância com reavaliação em 6 semanas²⁶. Se houver progressão de doença, deve ser proposto o tratamento BEP x 3 ou EP x 4²⁷.
- **RPLND:** Em casos de marcadores normais e gânglios retroperitoneais pequenos, a RPLND pode ser recomendada como tratamento inicial, realizada em centros com equipas cirúrgicas experientes no procedimento. Em até 20% dos casos, o doente pode ser reclassificado como Estadio I, evitando tratamentos adicionais. A quimioterapia adjuvante com no máximo 2 ciclos de BEP ou EP deve ser considerada em casos que apresentem envolvimento ganglionar²⁸⁻²⁹.
- **Doentes com marcadores tumorais elevados (IIA/IIB):**
 - ◊ **Quimioterapia:** Doentes com marcadores tumorais elevados devem ser tratados com quimioterapia (BEP x 3 ou EP x 4)²⁷ consoante o grupo de risco estabelecido pelo IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)
 - ◊ A RPLND primária não é recomendada

Considerações:

- **Risco de Sobre tratamento:** Entre 15% e 35% dos pacientes em estágio IIA podem não apresentar metástases em gânglios retroperitoneais aumentados. Portanto, estratégias como vigilância ativa que incluiu seguimento imagiológico abdominal ou RPLND podem evitar tratamentos desnecessários.

6. Seminoma Metastático (estádio II-III)

A principal arma terapêutica dos tumores de células germinativas metastáticos é a quimioterapia à base de cisplatina, devendo ser adaptada ao grupo de risco prognóstico definido pela IGCCCG - <https://www.eortc.org/IGCCCG-Update>³⁰.

Recomendações:

1. Tratamento de primeira linha:

- **Bom prognóstico (IGCCCG):** 3 ciclos de BEP (bleomicina, etoposido, cisplatina) é o tratamento standard. Caso haja contraindicação para bleomicina, 4 ciclos de EP (etoposido, cisplatina) podem ser utilizados como alternativa^{27,31}.
- **Prognóstico intermédio (IGCCCG):** 4 ciclos de BEP ou, se contraindicado, 4 ciclos de VIP (etoposido, ifosfamida, cisplatina). VIP tem eficácia sobreponível mas maior toxicidade³²⁻³³.

2. Radioterapia:

- Doentes com seminoma estadio II não candidatos a quimioterapia podem ser tratados com RT (36 Gy em frações de 2 Gy) em alternativa^{16,34}. Contudo, reforçar que na doença ganglionar retroperitoneal >2cm (N2) e, sobretudo >5cm (N3), o tratamento preferencial é poliquimioterapia¹⁷.

Considerações:

- **Função renal:** doentes com função renal comprometida por uropatia obstrutiva devem ser monitorizados e se necessária colocação de nefrostomias antes do início de quimioterapia baseada em cisplatina. No caso de lesão renal irreversível ou outra contraindicação para cisplatina, a quimioterapia à base de carboplatina pode ser considerada, embora seja inferior à cisplatina³⁵.

Abordagem após quimioterapia:

- Doentes com resposta imagiológica completa após quimioterapia não necessitam de tratamentos adicionais devendo ser vigiados, incluindo imagem e marcadores tumorais séricos seriados por 5 anos
- Doentes com massas residuais >3 cm, é recomendada a realização de PET-FDG, pelo menos 6 semanas após a conclusão da quimioterapia.
 - ◊ Doentes com massas residuais PET **negativas** (valor preditivo negativo >90%) têm indicação para manter vigilância imagiológica³⁶⁻³⁷.
 - ◊ Doentes com massas residuais PET **positivas** (valor preditivo positivo entre 23% a 69%), ponderar repetir PET em 6 semanas antes de propor tratamento local (RT ou ressecção cirúrgica) ou quimioterapia de resgate³⁸.

Ressecção de Massas Residuais:

- No caso de progressão de doença confirmada (aumento volumétrico ou elevação dos marcadores tumorais, a cirurgia (no caso de doença limitada) ou quimioterapia de resgate são recomendadas. A cirurgia de massas residuais de seminoma puro é tecnicamente difícil por fibrose extensa e aderências peritumorais, devendo ser reservada para centros com esta diferenciação³⁹⁻⁴⁰.

7. Não-Seminoma Metastático (estádio II-III)

Recomendações:

1. Tratamento de primeira linha:

- **Estádio IIA com marcador elevado e Estágios IIB-III:**
 - ◊ **Bom prognóstico** (IGCCCG): 3 ciclos de BEP ou 4 de EP (se houver contra-indicações para bleomicina)²⁷.
 - ◊ **Prognóstico intermédio** (IGCCCG): o tratamento standard é 4 ciclos de BEP. Em caso de contra-indicação para bleomicina, 4 ciclos de VIP com suporte de G-CSF³²⁻³³.
 - ◊ **Mau prognóstico** (IGCCCG): o tratamento standard é 4 ciclos de BEP ou 4 ciclos de VIP com suporte de G-CSF, eficácia semelhante, mas maior mielotoxicidade^{32-33,41}.

Considerações:

- A intensidade de dose da quimioterapia é importante para a eficácia terapêutica.
- A bleomicina não é mielotóxica por isso é administrada semanalmente, independentemente dos valores de neutrófilos e plaquetas.
- Não é necessária a realização de hemograma a dia +8 ou +15 do ciclo e, sobretudo, a administração de bleomicina NÃO deve ser condicionada por esses valores. Em dia +1, neutrófilos entre 1000 e 1500/UI e plaquetas entre 75000 e 100.000/UI podem NÃO ser indicação para adiar (ou, muito menos reduzir doses) do ciclo seguinte de quimioterapia. Nesta situação, se for repetido um hemograma entre dia +3 a +5 do ciclo subsequente, serão constatados habitualmente valores de neutrófilos >1500/UI e plaquetas >100.000/UI.

2. Avaliação e Intensificação do Tratamento

- A resposta ao tratamento deve ser monitorizada com a avaliação da descida dos marcadores tumorais séricos que devem reduzir linearmente num gráfico semilogaritmico (logaritmo do valor do marcador versus tempo)⁴². Sobretudo nos doentes de mau prognóstico deve-se avaliar a diminuição da AFP, β -hCG e LDH logo no primeiro ciclo de BEP. Doentes que apresentem declínio subóptimo podem ser considerados para intensificação de tratamento em centros de referência⁴³.

3. Populações especiais

- Doentes com metástases no SNC ou tumores de células germinativas primários do mediastino são sempre considerados tumores de mau prognóstico e devem ser tratados em centros de referência⁴⁴⁻⁴⁵.
- Doentes com extensa metastização pulmonar, em risco de hemorragia pulmonar ou ARDS, recomenda-se NÃO administrar bleomicina no primeiro ciclo de BEP⁴⁶. Contudo, é imprescindível completar os 3 ciclos restantes de BEP ou tratamento alternativo com VIP.

8. Tratamento de Resgate

Os tumores de células germinativas, mesmo em estadios avançados, são curáveis com quimioterapia baseada em platina. No entanto, 10-30% dos doentes tem recidivas ou tumor desenvolve resistência à platina⁴⁷. Nesses casos, o tratamento de resgate com intuito curativo pode envolver protocolos de quimioterapia em dose convencional, quimioterapia de alta dose associado a transplante autólogo de células precursoras hematopoiéticas (TACPH) ou, em situações específicas, cirurgia (quando a recaída é localizada).

Doentes com recaída após quimioterapia inicial devem ser referenciados a centros com experiência no tratamento de tumores de células germinativas e sempre que possível incluídos em ensaios clínicos.

Recomendações:

1. Quimioterapia de dose convencional:

- Regimes recomendados: TIP (cisplatina, ifosfamida, paclitaxel)⁴⁸, VIP (cisplatina, ifosfamida, etoposido) ou VeIP (cisplatina, ifosfamida, vinblastina)⁴⁹.

2. Quimioterapia de alta dose seguido de TACPH:

- Pode ser curativa em doentes selecionados resistentes ou refractários a cisplatina⁵⁰.
- Regime preferido: carboplatina e etoposido (+/- ciclofosfamida e ifosfamida TI-CE)⁵¹.

3. Cirurgia de Resgate

- Deve ser considerada sempre que possível, nomeadamente em doentes com tumor residual ressecável e marcadores negativos após quimioterapia em NSGCT ou TCG mistos⁵².
- Desperation Surgery corresponde à ressecção de doença resistente ao tratamento com quimioterapia e, nalguns casos, permite controlo prolongado da doença

Considerações especiais:

- **Doentes refratários à platina** (progressão durante ou até 4 semanas após quimioterapia com cisplatina) e Tumores primários no mediastino recorrentes após quimioterapia de primeira linha apresentam pior prognóstico e pior resposta à quimioterapia de resgate convencional⁵³⁻⁵⁴.
- **Recomendação:** Quimioterapia de alta dose é preferencial em centros especializados.
- **Recidivas tardias** (recidiva >2 anos após resposta completa) ocorre em 2%-3% dos pacientes, geralmente envolvendo tumores de saco vitelino ou teratomas de crescimento lento⁵⁵.

Recomendações:

- A ressecção cirúrgica de todas as lesões é a abordagem preferencial para doentes sem elevação dos marcadores tumorais.
- A quimioterapia deve ser individualizada com base na histologia da recidiva, na evolução dos marcadores tumorais e nos tratamentos anteriores.
- Se a quimioterapia de salvação for o tratamento inicial, considerar a realização de cirurgia radical sempre que clinicamente viável.

9. Tratamento Paliativo

Apesar de multitratados, alguns até com quimioterapia de alta dose seguido de TACPH, a maioria dos doentes refratários a platina são jovens sem co-morbilidades significativas, com função de órgão preservada, candidatos a poliquimioterapia. A utilização de tripletos ou dupletos de quimioterapia está associada a uma maior taxa de resposta em comparação com regimes de monoterapia, apesar de maior toxicidade⁵⁶.

Recomendações:

- Tripletos: gemcitabina, oxaliplatina e paclitaxel (GOT)⁵⁷ ou gemcitabina, cisplatina e paclitaxel⁵⁸.
- Dupletos: gemcitabina + oxaliplatina⁵⁹⁻⁶¹ ou paclitaxel + gemcitabina⁶²⁻⁶⁴.
- Monoterapia: paclitaxel⁶⁵⁻⁶⁶, gemcitabina⁶⁷⁻⁶⁸, oxaliplatina⁶⁹⁻⁷⁰, etoposido oral⁷¹, ifosfamida⁷² ou temozolamida oral⁷³.

Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. 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.
3. Culine S. et al. Randomized Trial Comparing Bleomycin/Etoposide/Cisplatin With Alternating Cisplatin/Cyclophosphamide/Doxorubicin and Vinblastine/ Bleomycin Regimens of Chemotherapy for Patients With Intermediate- and Poor-Risk Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):421-7.
4. Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR, et al: Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal non seminomatous germ cell tumors: Results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 19:1641-1648 (2001).
5. Laguna MP, Albers P, Algaba F, et al. EAU Guidelines on testicular cancer EAU guidelines 2020. Available at <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer>.
6. Oldenburg J, Berney DM, et al. ESMO Guidelines Committee. EURACAN. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Apr;33(4):362-375.
7. Reddy BV, Sivakanth A, et al. Role of chemotherapy prior to orchiectomy in metastatic testicular cancer-is testis really a sanctuary site? *Ecancermedalscience.* 2014 Feb 27;8:407.
8. Ruf, C.G., et al. Testicular germ cell tumours' clinical stage I: comparison of surveillance with adjuvant treatment strategies regarding recurrence rates and overall survival-a systematic review. *World J Urol,* 2022. 40: 2889.
9. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol.* 2014;66(6):1172-1178.
10. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 2016;27(7):1299-1304.
11. van den Belt-Dusebout, A.W., et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol,* 2007. 25: 4370.
12. Horwich, A., et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer,* 2014. 110: 256.
13. Patel, H.D., et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: Secondary malignancies and survival. *Urol Oncol,* 2017. 35: 606 e1.
14. Gillessen, S., et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol,* 2021. 39: 1563.
15. Aparicio, J., et al. Treatment and Outcome of Patients with Stage IS Testicular Cancer: A Retrospective Study from the Spanish Germ Cell Cancer Group. *J Urol,* 2019. 202: 742
16. Classen, J., et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol,* 2003. 21: 1101.
17. Giannatempo, P., et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol,* 2015. 26: 657.
18. Heinzlbecker, J., et al. Therapy of clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review. *World J Urol,* 2022. 40: 2829.
19. D aneshmand, S., et al. Surgery in Early Metastatic Seminoma: A Phase II Trial of Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Seminoma With Limited Retroperitoneal Lymphadenopathy. *J Clin Oncol,* 2023. 41: 30
20. Hiester, A., et al. Phase 2 Single-arm Trial of Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients with Seminomatous Testicular Germ Cell Tumors with Clinical Stage IIA/B (PRIMETEST). *Eur Urol,* 2023. 84: 25.

21. Lorient, Y., et al. The GETUG SEMITEP Trial: De-escalating Chemotherapy in Good-prognosis Seminoma Based on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Eur Urol*, 2022. 82: 172.
22. Papachristofilou, A., et al. Single-dose carboplatin followed by involved-node radiotherapy for stage IIA and stage IIB seminoma (SAKK 01/10): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23: 1441.
23. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3817-3823.
24. Cullen M, Huddart R, Joffe J, et al. The 111 study: a single-arm, phase 3 trial evaluating one cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin as adjuvant chemotherapy in high-risk, stage 1 nonseminomatous or combined germ cell tumours of the testis. *Eur Urol*. 2020;77(3):344-351.
25. Tandstad T, Stahl O, Hakansson U, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2167-2172.
26. Nicolai, N., et al. Retroperitoneal lymph-node dissection (RPLND) as upfront management in stage II germ-cell tumours: Evaluation of safety and efficacy. *Tumori*, 2023. 109: 379.
27. de Wit, R., et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 1837
28. Neuenschwander, A., et al. Treatment Outcomes for Men with Clinical Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumours Treated with Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2023. 9: 541.
29. McHugh, D.J., et al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1332.
30. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factorbased staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997;15(2): 594-603. 34. Gillissen S, S
31. de Wit, R., et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 1629.
32. de Wit, R., et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*, 1998. 78: 828.
33. Nichols, C.R., et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1287
34. Chung, P.W., et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol*, 2004. 45: 754.
35. Bokemeyer, C., et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer*, 2004. 91: 683.
36. De Santis, M., 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: 1034.
37. Bachner, M., et al. 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol*, 2012. 23: 59
38. Cathomas, R., 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
39. Herr, H.W., et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol*, 1997. 157: 860.
40. Mosharafa, A.A., et al. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol*, 2003. 169: 2126.
41. Daugaard, G., et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCESG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*, 2011. 22: 1054.
42. Fizazi, K., et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3868.
43. Fizazi, K., 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: 1442. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456363/>
44. Hartmann JT, et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumour (GCT) origin. *Proc Ann Soc Clin Oncol*, 2003. 22.
45. Bokemeyer, C., et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 1864
46. Massard, C., et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol*, 2010. 21: 1585.
47. Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C, et al. International Prognostic Factors Study Group, Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010. 28:4906-4911.
48. Mead, G.M., et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer*, 2005. 93: 178.
49. Miller, K.D., et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 1427.
50. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med*. 2007;357(4):340-348.
51. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1706-1713.
52. Oechsle, K., et al. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol*, 2011. 60: 850.
53. Lorch, A., et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 800.
54. Bokemeyer, C., et al. First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumours: a prospective trial. *Br J Cancer*, 2003. 89: 29
55. Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, et al. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer*. 2006;94(6):820-827
56. Oing C, Seidel C, Bokemeyer C. Therapeutic approaches for refractory germ cell cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(4):389-397.
57. 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;19:448-53.
58. Necchi A, Nicolai N, Mariani L, et al. Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(63-69):e61.

59. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:108-14.
60. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:493-7.
61. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol* 2006;50:1032-8. discussion 1038-1039.
62. Theodore C, Chevreau C, Yataqhehne Y, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2008;19:1465-9.
63. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-63.
64. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25:513-6.
65. Motzer RJ, Bajorin DF, Schwartz LH, et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:2277-83.
66. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Natt F, et al. Preliminary results of a phase I/II trial of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994;120:754-7.
67. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:512-6.
68. Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:509-11.
69. Kollmannsberger C, Rick O, Derigs HG, et al. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20:2031-7.
70. Fizazi K, Culine S, Chen I. Oxaliplatin in non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2004;15:1295.
71. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol* 1990;17:36-9.
72. Wheeler BM, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Ifosfamide in refractory male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1986;4:28-34.
73. Maroto P, Huddart R, Garcia del Muro X, et al. Brief report: phase II multicenter study of temozolomide in patients with cisplatin-resistant germ cell tumors. *Oncology* 2011;80:219-22.