



UNICAMP

Diretrizes baseadas  
em evidências em

# Tumores Urológicos

**Editores**

Dr. Ubirajara Ferreira  
Dr. André Deeke Sasse



Urologia  
Oncológica  
UNICAMP



**CEVON**  
centro de evidências em oncologia





UNICAMP

Diretrizes baseadas  
em evidências em

# Tumores Urológicos

## Editores

Dr. Ubirajara Ferreira  
Dr. André Deeke Sasse

São Paulo  
2015  
7<sup>o</sup> edição



Urologia  
Oncológica  
UNICAMP

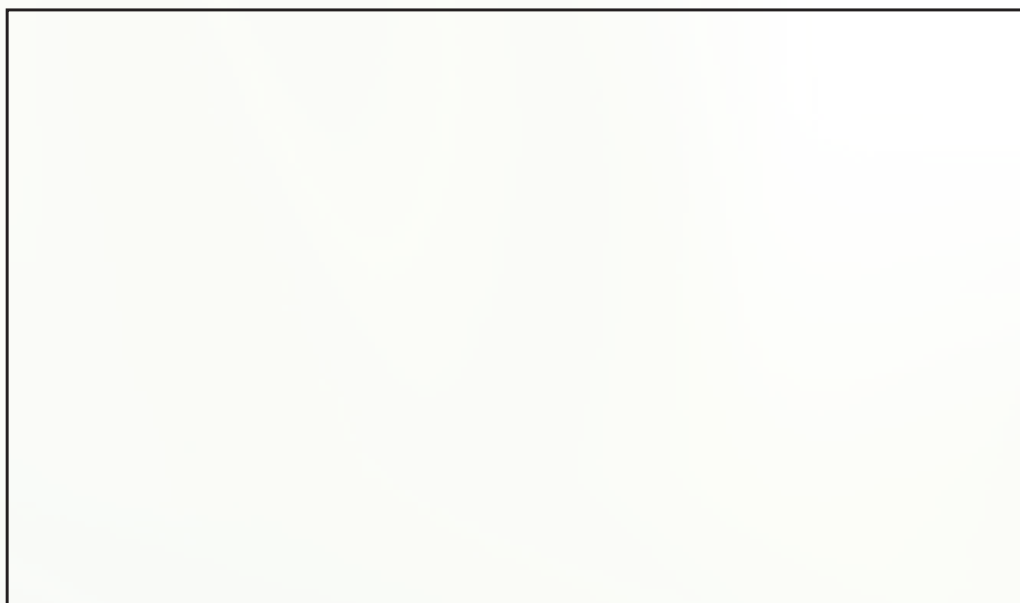
Editora  
PLANMARK



CEVON  
centro de evidências em oncologia

Diretora executiva: Marielza Ribeiro  
Diretor de produção: Carlos Alberto Martins  
Gerente administrativa: Lilian Romão  
Gerente editorial: Karina Ribeiro  
Gerente de novos negócios: Fábio Leal  
Gerente de produção: Luana Franco  
Diagramação: Ezio Tristão

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)



**Índices para catálogo sistemático:**

■■■ Editora  
■ **PLANMARK**

Rua Dona Brígida, 754 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 04111-081

Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2015 Planmark Editora Ltda. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Planmark Editora Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. OS 5249

**[www.editoraplanmark.com.br](http://www.editoraplanmark.com.br)**



# Diretrizes baseadas em evidências em Tumores Urológicos

## Coordenadores do Projeto

Ubirajara Ferreira – Urologia  
André Deeke Sasse – Oncologia clínica

## Participantes

### *Urologia*

Wagner Eduardo Matheus  
Rafael Mamprin Stopiglia  
Maurício Moreira da Silva Junior  
Phillipe Salgado Heckler  
Fernandes Denardi

### *Oncologia Clínica*

André Deeke Sasse  
Vinicius Correa da Conceição  
Carmen Silvia Passos Lima

### *Radioterapia*

Eduardo Baldon Pereira

# Sumário

Apresentação.....	7
Câncer da Próstata.....	10
Câncer da Bexiga.....	22
Tumor Urotelial do Trato Superior.....	31
Câncer do Testículo.....	34
Câncer do Rim.....	42
Câncer do Pênis.....	48
Câncer da Adrenal.....	52
Anexo 1 .....	56
Anexo 2.....	57
Referências.....	58

# Apresentação

Estas diretrizes têm o objetivo de apoiar, em decisões clínicas, médicos e profissionais de saúde envolvidos com o tratamento de pacientes com neoplasias do trato geniturinário, em especial urologistas, oncologistas clínicos e radio-oncologistas.

Foram utilizadas como fonte de informação publicações localizadas por meio de busca estruturada da informação científica nas bases de dados MEDLINE (*Medlars on Line*), *Cochrane Library* e *EMBASE*. Cada item desta diretriz foi previamente transformado em uma pergunta clinicamente relevante, e distribuído aos participantes para busca sistemática e análise crítica da informação encontrada. Estratégias de buscas foram feitas para selecionar os estudos com a melhor qualidade metodológica, segundo níveis predefinidos de evidências. Posteriormente, foram distribuídas aos especialistas das áreas envolvidas — urologia, oncologia clínica e radioterapia — e, em seguida, foram organizadas reuniões para avaliação final, incorporação de sugestões e aprovação da redação.

Os patrocinadores apoiaram a impressão deste material. No entanto, não foi permitida nenhuma forma de influência sobre o conteúdo. A declaração de potenciais conflitos de interesse dos autores encontra-se no final desta publicação.

Todas as orientações e sugestões terapêuticas seguem um nível de evidência e um grau de recomendação. Utilizamos um sistema de graduação formal adaptado<sup>1</sup>, para ajudar o leitor a julgar a força da evidência por trás dos resultados publicados que levaram à recomendação. Existem vários tipos de escalas de graduação desenvolvidos, e utilizamos um sistema simplificado, de acordo com o tipo de questão elaborada

da (tratamento ou diagnóstico) com o objetivo de facilitar a leitura desta diretriz, conforme descrito a seguir:

Nível de Evidência (NE)	Tratamento	Diagnóstico
1	Revisão sistemática com meta-análise Estudo randomizado com grande amostra	Revisão sistemática com meta-análise Coorte validada com padrão adequado
2	Estudo randomizado com pequena amostra	Coorte exploratória com padrão adequado
3	Estudo prospectivo	Seleção não consecutiva de casos Coorte com padrão não aplicado uniformemente
4	Estudo retrospectivo	Caso-controle Coorte com padrão inadequado
5	Relatos de casos Opinião de especialistas Pré-clínicos	Relatos de casos Opinião de especialistas Pré-clínicos

Grau de Recomendação (GR)	Descrição
A (muito forte)	A evidência é confiável, as incertezas são pequenas e pode ser usada para guiar a prática clínica.
B (forte)	A evidência existente é confiável e pode ser usada para guiar a prática clínica na maioria dos casos, pois há algumas incertezas a considerar.
C (moderado)	A evidência existente proporciona algum suporte para as recomendações, mas sua aplicação pode ser discutível.
D (fraco)	A evidência existente é fraca, ou as incertezas são muito grandes. As recomendações devem ser aplicadas com cuidado.



Para formular as recomendações, foram considerados os potenciais benefícios, a disponibilidade em nosso meio, os custos esperados, bem como efeitos adversos e riscos. As recomendações não foram feitas com o propósito de serem o padrão ouro do cuidado médico. Os parâmetros aqui disponíveis devem ser vistos como orientação de conduta. É importante lembrar que a aderência às diretrizes não garante um desfecho clínico satisfatório em todos os casos. O julgamento final sobre qual o procedimento clínico ou plano de tratamento mais adequado a um paciente específico deve ser feito pelo médico, seguindo discussão das opções com o paciente, à luz do diagnóstico e das opções terapêuticas à disposição. No entanto, é recomendado que diferenças significativas de condutas na prática em relação às recomendações desta diretriz sejam justificadas e seus motivos adequadamente documentados.

Estas recomendações foram desenvolvidas até julho de 2015, e serão submetidas a revisão logo que novas evidências estejam disponíveis. A atualização formal está prevista para julho de 2017.

## Câncer da Próstata

### Estadiamento

**T1** – Tumor não palpável.

**T1a**  $\leq$  5% material proveniente de RTU.

**T1b**  $>$  5% material proveniente de RTU.

**T1c** Identificado apenas na biópsia por agulha, devido a PSA alterado.

**T2** – Tumor palpável confinado à próstata.

**T2a** Até metade de um lobo.

**T2b** Mais da metade de um lobo.

**T2c** Ambos os lobos.

**T3** – Extensão extraprostática.

**T3a** Extensão extracapsular isolada ou invasão microscópica do colo vesical.

**T3b** Invasão de vesícula seminal.

**T4** – Fixo ou invade estruturas adjacentes: esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores do ânus, parede pélvica.

**N1** – Linfonodo(s) regional(is) comprometido(s).

**M1** – Metástase(s) a distância.

**M1a** Linfonodo(s) não regional(is).

**M1b** Osso(s).

**M1c** Outra(s) localização(ões).

Estádio I	T1 - T2a	N0	M0	PSA < 10	Gleason < 7
Estádio IIa	T1	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1	N0	M0	PSA > 10 e < 20	Gleason < 7
	T2	N0	M0	PSA < 20	Gleason < 8
Estádio IIb	T2c	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	T1 - T2b	N0	M0	PSA > 20	Qualquer Gleason
	T1 - T2b	N0	M0	Qualquer PSA	Gleason 8-10
Estádio III	T3	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
Estádio IV	T4	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	N0	M1	Qualquer PSA	Qualquer Gleason

## Rastreamento/Deteção precoce

Há evidências de que o rastreamento aumenta a probabilidade de o paciente receber o diagnóstico de câncer de próstata em 46% e o diagnóstico em estágio I em cerca de 95%<sup>2</sup> (NE 1). No entanto, não se observou benefício significativo do rastreamento na diminuição da ocorrência de mortes por câncer, nem da mortalidade global<sup>2</sup> (NE 1).

Devido a limitações metodológicas dos estudos existentes, recomendamos a deteção precoce da neoplasia de próstata com exame de PSA e toque retal, após esclarecimento de vantagens e desvantagens (NE 5; GR D) em homens:

- Entre 50 e 80 anos;
- A partir dos 45 anos quando houver parentes relacionados com câncer de próstata.

A periodicidade das avaliações deve ser em princípio anual, podendo ser individualizada e espaçada de acordo com os resultados iniciais.<sup>3</sup>

## Diagnóstico

A biópsia para diagnóstico deve ser considerada nos pacientes com as seguintes características:

1. Toque retal prostático suspeito<sup>4</sup> (NE 1; GR A);
2. PSA total  $\geq 2,5$  ng/ml, nos pacientes até 55 anos<sup>5</sup> (NE 2; GR B);
3. PSA total  $> 4$  ng/ml, nos pacientes com mais de 55 anos<sup>5</sup> (NE 2; GR B);
4. Densidade de PSA  $> 0,15$  ng/ml<sup>6</sup> (NE 4; GR C);
5. Relação PSA livre/total  $< 18\%$ , quando PSA total  $> 2,0$  ng/ml<sup>7</sup> (NE 1; GR B);
6. Velocidade de PSA  $> 0,75$  ng/ml/ano<sup>8</sup> (NE 3; GR C).

Recomenda-se rebiópsia, com chance de 15 a 30% de positividade, nos pacientes com as seguintes características:

- Antígeno prostático específico (PSA) persistentemente elevado ou em elevação com velocidade  $> 0,75$  ng/ml/ano<sup>9</sup> (NE 3 GR C);
- Suspeito mas não diagnóstico de tumor de próstata (proliferação atípica de pequenos ácinos – ASAP). Realizar biópsia da área suspeita e sistemática<sup>10,11</sup> (NE 2 GR B).

Salvo situações especiais, limitar ao máximo de quatro biópsias consecutivas se realizadas com técnica adequada (a partir da qual o índice de detecção é baixo, em torno de 5%)<sup>11,12</sup> (NE 2 GR B).

A biópsia de saturação, extensa, aumenta a chance de positividade e fornece dados sobre a extensão extracapsular<sup>13</sup> (NE 2, GR A). Número maior de fragmentos é recomendado especialmente em pacientes com próstata maior que 40 g<sup>14</sup> (NE 3, GR B).

## Exames complementares

Os exames realizados antes do início do tratamento estão relacionados com a detecção de metástases ósseas e planejamento do tratamento.

### Cintilografia óssea

Recomendada para detecção de metástases ósseas quando<sup>15</sup> (NE 2 GR B):

- PSA<sup>4</sup> 20 ng/ml (qualquer T ou Gleason);
- Gleason<sup>4</sup> 7;
- Doença localmente avançada (T3 ou T4);
- Dor óssea.

### Ressonância magnética com estudo multiparamétrico

É considerada opcional para planejamento terapêutico, nos pacientes com<sup>16</sup> (NE 4; GR D):

- Risco intermediário e alto;
- Grande volume de doença, determinado pela biópsia;
- Para controle da doença em pacientes em seguimento vigiado.

Pode ser indicada para o diagnóstico, em pacientes com biópsias prévias negativas e níveis de PSA persistentemente elevados com o intuito de direcionar para áreas suspeitas de neoplasia (reduz necessidade de novas e extensas biópsias)<sup>17</sup> (NE 3; GR C).

Pode ser indicada também para auxiliar na identificação de pacientes candidatos a seguimento vigiado<sup>18</sup> (NE 3; GR C).

### Tratamento da doença sem metástases

A seleção dos pacientes para tratamentos específicos é geralmente elaborada por meio da subdivisão em riscos de recidiva (critérios de D'Amico), descritos a seguir<sup>19</sup>:

	PSA	Escore de Gleason	Estadiamento
Risco baixo (todos os critérios a seguir)	< 10 ng/ml	2-6	T1c-T2a
Risco intermediário	10-20 ng/ml	7	T2b
Risco alto (pelo menos um dos critérios a seguir)	> 20 ng/ml	8-10	> T2c

### **Observação/Seguimento vigiado**

Pacientes com câncer de próstata de baixo risco e doença com volume mínimo, acessada por meio de biópsia adequada, podem ser acompanhados com PSA total trimestral e biópsia anual<sup>20</sup> (NE 3; GR C).

Recomenda-se a seleção dos pacientes segundo os seguintes critérios<sup>21</sup> (NE 3; GR C):

1. Ausência de Gleason 4 ou 5 na biópsia;
2. Densidade do PSA < 0,15;
3. Neoplasia no máximo em dois fragmentos estudados;
4. Neoplasia em até 50% da extensão dos fragmentos avaliados.

Elevação no PSA total > 2 ng/ml/ano, tempo de duplicação do PSA menor que três anos, ou piora dos parâmetros da biópsia definem falência do seguimento vigiado<sup>22</sup> (NE 3; GR C).

### **Cirurgia**

A prostatectomia radical é indicada para casos de tumores localizados (até T2c), com prognóstico de vida superior a dez anos, sendo raramente indicada para homens acima dos 70 anos. Nos pacientes jovens, a cirurgia pode ser indicada mesmo em tumores mais avançados (T3)<sup>23,24</sup> (NE 5; GR D).

Linfadenectomia ampliada até vasos ilíacos comuns está indicada em pacientes de risco intermediário e alto<sup>25</sup> (NE 5; GR D). Pacientes com PSA menor que 10 ng/ml e Gleason menor que 7 não necessitam de linfadenectomia de rotina<sup>26</sup> (NE 5; GR D).

Do ponto de vista oncológico não há vantagem na utilização de diversas vias de acesso (como laparoscópica, robótica, retropúbica ou perineal) para a realização da prostatectomia<sup>27,28</sup> (NE 3; GR C).



### Radioterapia

Para pacientes com doença de risco baixo são opções:

- Radioterapia externa de intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity-modulated radiotherapy*) localizada em próstata em fase única, com dose final de 76-78 Gy (2 Gy/dia), que proporciona melhor controle da doença com menor toxicidade do que a radioterapia conformacional<sup>29</sup> (NE 1; GR A);
- Em locais sem acesso à radioterapia IMRT, recomenda-se radioterapia externa conformacional localizada em próstata em fase única, com dose final de 76 a 78 Gy (2 Gy/dia)<sup>30</sup> (NE 2; GR B);
- Braquiterapia com alta taxa de dose como monoterapia – fonte de irídio-192 com dose de 38 Gy (4 frações de 9,5 Gy em 2 dias), ou implante permanente<sup>31</sup> (NE 3; GR C), dose de 14,5 Gy.

Para pacientes com doença de riscos intermediário e alto, recomendamos uma das seguintes opções:

- Radioterapia externa IMRT (intensidade modulada) em próstata e vesículas seminais (PTV1, prostatectomia transvesical na primeira fase), em duas fases, com a primeira até 50/54 Gy seguida de *boost* somente em próstata (PTV2), com dose final de 74 a 80 Gy (2 Gy/dia)<sup>29</sup> (NE 2; GR A);
- Em locais sem acesso à IMRT, radioterapia externa conformacional em próstata e vesículas seminais (PTV1), em duas fases, com a primeira até 50/54 Gy seguida de *boost* somente em próstata (PTV2), com dose final de 74 a 78 Gy (2 Gy/dia)<sup>32</sup> (NE 2; GR B);
- Braquiterapia com alta taxa de dose como *boost* da radioterapia (RT) externa após 50 Gy – fonte de irídio-192 com dose de 19 Gy (2 frações de 9,5 Gy em 1 dia)<sup>31</sup> (NE 3; GR B).

## **Hormonioterapia**

Não há indicação de bloqueio hormonal como terapia única em pacientes com doença sem evidências de metástases a distância, com PSA inicial até 70 ng/dL.<sup>33</sup> Assim, esses pacientes deverão receber tratamento combinado com radioterapia e hormonioterapia, preferencialmente com campo incluindo a drenagem pélvica linfática (NE 1; GR A). Pacientes com PSA acima de 70 ng/dL e sem evidências de metástases através de exames de imagem deverão receber tratamento com supressão androgênica e poderão ter indicada radioterapia, com base em discussão individualizada (NE 5; GR D).

Terapia hormonal neoadjuvante à prostatectomia radical pode reduzir o risco de comprometimento de margens. No entanto, não há redução no risco de recorrência ou da mortalidade e portanto não recomendamos sua utilização<sup>34</sup> (NE 1; GR A).

Em pacientes submetidos à prostatectomia e com anatomopatológico demonstrando haver comprometimento linfonodal, está recomendada a privação androgênica com goserrelina, adjuvante.<sup>35</sup>

É recomendado tratamento com goserrelina adjuvante à radioterapia nos pacientes com doença localizada com risco moderado a alto, por um período de dois a três anos, com início três meses antes do início da radioterapia<sup>34,36</sup> (NE 1; GR A). Não há estudos comprovando a eficácia de outros análogos LHRH (do inglês *Luteinizing hormone-releasing hormone*) em monoterapia no tratamento adjuvante à radioterapia.<sup>37</sup>

## **Conduta na margem positiva pós-prostatectomia radical**

Nos pacientes com margens positivas (mais que dois quadrantes), invasão extracapsular e invasão de



vesícula seminal, pode ser indicada radioterapia externa, em fase única, com planejamento conformal computadorizado na loja prostática, com dose final de 66 a 70 Gy (2 Gy/dia)<sup>38</sup> (NE 1 GR B).

## **Tratamento da recidiva bioquímica**

### **Após prostatectomia radical**

A recidiva bioquímica pós-cirurgia é considerada nos pacientes com elevação de PSA acima de 0,2 ng/ml.<sup>38</sup> Poderá ser indicada radioterapia de salvamento, conforme descrito anteriormente na radioterapia adjuvante à prostatectomia<sup>40</sup> (NE 5; GR D).

Não existem evidências de que o tratamento da recidiva bioquímica aumente a sobrevida dos pacientes. No entanto, a introdução de hormonioterapia pós-cirurgia e recidiva bioquímica pode ser recomendada a pacientes com Gleason igual ou maior que 8 ou com tempo de duplicação do PSA menor que 12 meses<sup>41</sup> (NE 4; GR C).

### **Após radioterapia**

Após radioterapia, a recidiva bioquímica é definida como elevação de 2 ng/ml ou mais acima do PSA nadir após RT com ou sem hormonioterapia (HT) concomitante<sup>42,43</sup> (NE 5; GR D). Poderá ser indicada prostatectomia de resgate (em casos selecionados, especialmente em pacientes jovens)<sup>44</sup> (NE 4; GR C). Pode também ser indicada hormonioterapia, como descrito para pacientes com doença metastática<sup>45</sup> (NE 5; GR D).

Em caso de indicação de HT após a recidiva bioquímica pós-RT, o esquema poderá ser intermitente, desde que o PSA caia para níveis inferiores a 4 ng/mL em até oito meses de bloqueio hormonal. A reintrodução deverá ser realizada quando o PSA alcançar 10 ng/mL.<sup>46</sup>

## Tratamento de doença metastática

### Doença sensível à castração

Recomenda-se como manobra inicial de tratamento a privação androgênica central com orquiectomia<sup>47</sup> (NE 1; GR A). Em pacientes que recusam orquiectomia ou em potenciais candidatos a bloqueio hormonal intermitente, está indicado uso de análogo LHRH ou antagonista LHRH como descrito a seguir:

- Gosserrelina 3,6 mg mensalmente ou 10,8 mg a cada 90 dias<sup>48</sup> (NE 1; GR A);
- Leuprolida 7,5 mg mensalmente ou 22,5 mg a cada 90 dias<sup>49</sup> ou 45 mg semestral (PMID 23836996) (NE 2; GR B);
- Triptorelina 3,75 mg mensalmente<sup>50</sup> (NE 2; GR C);
- Degarelix 240 mg (dose de ataque) seguido de 80 mg mensalmente<sup>51,52</sup> (NE 1, GR A).

Não está indicado o uso de antiandrogênicos periféricos em monoterapia.<sup>47</sup>

Em pacientes assintomáticos, se após seis meses de privação androgênica houver queda do PSA para menos que 4 ng/ml, ou 20% do valor inicial, o uso do análogo LHRH poderá ser suspenso até nova elevação do PSA (maior que 10 ng/ml), quando o análogo deverá ser reintroduzido<sup>53</sup> (NE 2; GR B).

Pacientes com risco de obstrução urinária ou com doença óssea extensa com risco de fratura patológica, ao diagnóstico, apresentam risco de *flare*, com o uso de análogos LHRH. Desta forma, têm indicado o uso associado de algum antiandrogênico periférico durante o primeiro mês de tratamento com os análogos. Pacientes tratados com orquiectomia ou antagonista LHRH (degarelix) não necessitam de prevenção de *flare*.<sup>51</sup>

Em pacientes sintomáticos, com grande volume de doença metastática, pode ser indicado uso de quimioterapia com docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, por seis ciclos, de forma concomitante ao início da supressão androgênica.<sup>54,55</sup> Posteriormente, os pacientes deverão manter supressão androgênica contínua.

### Doença resistente à castração

Nos pacientes com progressão da doença após a primeira manobra hormonal, deve-se dosar a testosterona sérica. Pacientes em uso de análogos LHRH que não atingiram níveis séricos de testosterona compatíveis com castração (abaixo de 50 ng/dL) devem ser tratados com orquiectomia ou com antagonista LHRH (degarelix, na dose citada acima)<sup>56</sup> (NE 2; GR C).

Para pacientes em progressão de doença com níveis de testosterona compatíveis com castração recomenda-se a manutenção da privação androgênica com a associação de um antiandrogênico periférico ou estrogênio<sup>57,58</sup> (NE 4; GR D), nas seguintes doses:

- Flutamida 250 mg 8/8 h;
- Bicalutamida 50 mg, 1 vez ao dia;
- Dietilestilbestrol 1 mg, 1 vez ao dia (associado a AAS 100 mg ao dia).

Em pacientes com falha a uma ou duas linhas de antiandrogênicos periféricos e oligossintomáticos, pode ser opção o uso de:

- Acetato de abiraterona, 1.000 mg ao dia, associado a prednisona 5 mg 12/12 h.<sup>59</sup>
- Enzalutamida, 160 mg ao dia.<sup>60</sup>

As duas opções proporcionaram aumento da sobrevida livre de progressão e de sobrevida global, quando comparadas a placebo, antes de indicada quimioterapia sistêmica.

## Quimioterapia

Nos pacientes sintomáticos, com neoplasia metastática resistente à castração, e que mantenham *performance status* segundo Karnofsky no mínimo 60%, está recomendada quimioterapia antineoplásica (NE1; GR A), seguindo o esquema abaixo:

- Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> a cada 14 dias, preferencialmente<sup>61</sup> (ou 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias<sup>62</sup>);
- Prednisona 5 mg 2 vezes ao dia, continuamente.

Os pacientes deverão manter a privação androgênica central iniciada previamente, ou preferencialmente orquiectomia.

Em pacientes com progressão da doença com docetaxel há estudos demonstrando queda do PSA e melhora da dor com utilização de mitoxantrona (12 mg/m<sup>2</sup>), também associada à prednisona. No entanto, há evidências de que esta opção não traz benefícios em sobrevida<sup>63</sup> (NE 1; GR C).

Opções preferenciais para pacientes com falha ao tratamento com docetaxel são:

- Acetato de abiraterona, 1.000 mg ao dia, associado a prednisona 5 mg 12/12 h<sup>64</sup> (NE 1; GR A);
- Enzalutamida 160 mg ao dia<sup>65</sup> (NE 1; GR A).

O uso de cabazitaxel (20 a 25 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias) associado à prednisona demonstrou aumento de sobrevida global em comparação ao uso de mitoxantrona em segunda linha e pode ser opção para pacientes selecionados, mantendo *performance* segundo Karnofsky no mínimo 80%<sup>66</sup> (NE1; GR B).

## Outras terapias paliativas

Ressecção transuretral da próstata pode ser indicada como tratamento paliativo, nos pacientes com sintomas obstrutivos baixos<sup>67</sup> (NE 4; GR C).

Nos pacientes com dor óssea localizada pode ser indicada radioterapia externa com dose de 30 Gy (em 10 frações), ou equivalente, na área dolorosa, com intuito paliativo<sup>68</sup> (NE 2; GR A).

Recomenda-se o uso de ácido zoledrônico 4 mg a cada 28 dias nos pacientes com metástases ósseas sintomáticas, e com doença refratária ao tratamento hormonal<sup>69</sup> (NE 2; GR A). O uso de denosumabe pode aumentar o tempo para desenvolvimento de eventos ósseos, em comparação ao ácido zoledrônico.

Os pacientes deverão ser avaliados pelo médico responsável antes de cada administração do medicamento, com monitorização mensal de creatinina e cálcio iônico. Os pacientes deverão receber suplementação diária de cálcio e vitamina D.

Nos pacientes com dor óssea refratária aos tratamentos citados acima, pode ser considerado o uso de samário-153<sup>70</sup> (NE 2; GR A).

Opções de tratamento para doença metastática, ainda dependendo de aprovação no Brasil, mas que proporcionaram benefício em sobrevida global aos pacientes, incluem o *sipuleucel* e o *radium-223*.

### Seguimento

Após prostatectomia radical ou radioterapia, recomenda-se seguir com anamnese e exame físico, mais dosagem de PSA total a cada três meses no primeiro ano e, semestralmente, a partir do segundo ano<sup>3</sup> (NE 5; GR D).

Pacientes em privação androgênica adjuvante deverão ser monitorados com densitometria óssea pelo menos a cada dois anos, para diagnóstico de osteoporose durante todo o período de privação<sup>3</sup> (NE 5; GR D).

## Câncer da Bexiga

### Estadiamento

- Ta** – Tumor papilífero não invasivo, restrito à mucosa.
- Tis** – Carcinoma *in situ*.
- T1** – Tumor com invasão da submucosa.
- T2** – Tumor com invasão da muscular própria.
  - T2a** Invasão muscular superficial (metade externa).
  - T2b** Invasão muscular profunda (metade interna).
- T3** – Tumor com infiltração do tecido perivesical.
  - T3a** Invasão microscópica.
  - T3b** Invasão macroscópica.
- T4** – Tumor com invasão de estruturas adjacentes.
  - T4a** Invasão da próstata, vesícula seminal, útero ou vagina.
  - T4b** Invasão da parede pélvica ou abdominal.
- N1** – Metástase em um único linfonodo na pelve (cadeia hipogástrica, obturador, ilíaca externa ou pré-sacral).
- N2** – Metástases em múltiplos linfonodos na pelve.
- N3** – Metástase única ou múltiplas em linfonodos da cadeia ilíaca comum.
- M1** – Metástases a distância.



Estádio 0a	Ta	N0	M0
Estádio 0is	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3 T4a	N0	M0
Estádio IV	T4b Qualquer T Qualquer T	N0 N1-3 Qualquer N	M0 M0 M1

## Rastreamento/Detecção precoce

Não há evidências com qualidade suficiente para avaliar a eficácia do rastreamento nos pacientes assintomáticos. Está contraindicado o rastreamento do câncer de bexiga na população assintomática, devido à ausência de benefício a longo prazo<sup>71</sup> (NE 3; GR D).

## Diagnóstico

Pacientes com hematúria macroscópica devem ser investigados inicialmente com ultrassonografia. Lesões vesicais suspeitas devem ser avaliadas segundo a seguinte propedêutica<sup>72</sup> (NE 5; GR D):

- Uretrocistoscopia, ressecção transuretral da porção superficial e profunda das lesões, que devem ser catalogadas separadamente;
- Inicialmente não está recomendada biópsia aleatória da mucosa.<sup>73</sup>

Pacientes que mantêm hematúria macroscópica e ultrassom normal devem ser submetidos a uretroscopia.

## **Exames complementares**

Os exames que devem complementar o diagnóstico e estadiamento dependem da profundidade de infiltração da neoplasia.

### **Tumores não músculo-invasivos (pTa ou pT1)**

Nos tumores de baixo grau, a ultrassonografia de vias urinárias pode ser suficiente (NE 5; GR D).

Nos tumores de alto grau, ou de baixo grau com citologia positiva e cistoscopia negativa, recomenda-se a realização de uma tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve com contraste<sup>74</sup> (NE 3; GR B).

Recomendam-se biópsias aleatórias de trígono, cúpula e paredes laterais quando houver aspecto endoscópico normal, porém citologia positiva<sup>75</sup> (NE 5; GR D).

### **Tumores músculo-invasivos (pT2, T3 ou T4)**

Está indicada a realização de TC de abdome e pelve e tórax<sup>76</sup> (NE 5; GR D).

A cintilografia óssea deve ser solicitada apenas nos pacientes com dor óssea<sup>76</sup> (NE 5; GR D).

A ressonância magnética (RM) pode ser solicitada nos pacientes em que a TC não foi conclusiva em relação à infiltração de órgãos adjacentes<sup>77</sup> (NE 3; GR B).

Pacientes com tumores superficiais podem ser classificados em três grupos de risco, para auxílio na indicação de tratamentos específicos<sup>78</sup> (NE 3; GR B):



Risco	Definição
Baixo	1 ou 2 lesões com tamanho $\leq$ 3 cm, e pTa baixo grau
Intermediário	3 ou mais lesões ou pTa alto grau, ou pT1 baixo grau, ou tamanho $>$ 3 cm, ou lesões de baixo risco recidivadas
Alto	pT1 alto grau, ou presença de CIS, ou lesões de risco intermediário recidivadas

## Tratamento de doença não músculo-invasiva

### pTa

Nos pacientes com lesão única, menor que 3 cm, e baixo grau, não há necessidade de tratamento complementar após a ressecção transuretral<sup>79</sup> (NE 3; GR B).

Em caso de múltiplas lesões, ou maior que 3 cm, ou com alto grau, estão indicados re-RTU e tratamento adjuvante com onco-BCG<sup>80</sup> (NE 1; GR A). A mitomicina logo após a ressecção poderia ser uma opção, no entanto não está disponível comercialmente.<sup>81</sup>

### pT1

Após completa ressecção transuretral, é indicada re-RTU em até 4 semanas e tratamento adjuvante com onco-BCG em indução e manutenção (após 4 semanas)<sup>80</sup> (NE 1; GRA) ou quimioterapia intravesical com mitomicina<sup>82</sup> (NE1; GR A). Pode ser discutida a possibilidade de cistectomia radical nos pacientes com lesões de alto grau e com recidiva após o tratamento conservador<sup>83</sup> (NE 3; GR B).

Recomenda-se a utilização da imunoterapia com onco-BCG com o seguinte esquema<sup>84</sup> (NE 3; GR C):

### Indução

- Onco-BCG (cepa Moreau) 40 mg diluídos em 100 ml de soro fisiológico, via intravesical, semanalmente por seis semanas consecutivas.

### Manutenção

- Onco-BCG (cepa Moreau) 40 mg diluídos em 100 ml de soro fisiológico, via intravesical, mensalmente no primeiro ano e, depois, trimestralmente por mais um ano e semestralmente até o terceiro ano<sup>85,86</sup> (NE 2; GR B).

Caso ocorra recidiva, o tratamento deve ser reiniciado após a ressecção. Caso ocorra segunda recidiva, a imunoterapia deve ser suspensa, e o tratamento rediscutido.

## Falhas do tratamento com BCG

Tipo de falha	Situação relacionada ao tratamento com BCG
Refratariedade	Persistência do tumor com as mesmas características ou com piora, apesar do tratamento com BCG
Resistência	Recorrência ou persistência do tumor em grau ou estágio menor do que o inicial, após tratamento inicial com BCG
Recidiva	Recorrência, com as mesmas características do tumor inicial ou pior, após resolução inicial com BCG
Intolerância	Suspensão por efeitos colaterais

## Opções de tratamento na falha

Dependendo da falha ocorrida, pode-se repetir o tratamento com BCG,<sup>87</sup> ou indicar a cistectomia radical<sup>75</sup> (NE 5; GR D).

Tratamentos intravesicais alternativos (gencitabina ou docetaxel) devem ser considerados investigacionais e oncológicamente inferiores à cistectomia radical<sup>88-90</sup> (NE 4; GR D).

## Tratamento de doença músculo-invasiva, sem metástases a distância

### pT2 ou pT3

#### Cirurgia

A cistectomia deve ser realizada até três meses após o diagnóstico<sup>91</sup> (NE2; GR A). No homem é indicada cistoprostatectomia e, na mulher, exenteração pélvica anterior. A linfadenectomia pélvica bilateral deve incluir gânglios da bifurcação das ilíacas até o nervo hipogástrico, incluindo linfonodos pré-sacrais, com retirada do maior número possível de linfonodos<sup>92</sup> (NE 4; GR C).

Deve ser feita biópsia de congelação da margem uretral. Caso negativa, pode ser realizada preservação para reconstrução ortotópica<sup>93</sup> (NE 4; GR C).

#### Quimioterapia pré-operatória

O tratamento com quimioterapia neoadjuvante à cistectomia pode ser oferecido aos pacientes com aumento absoluto da taxa de sobrevida de aproximadamente 5% em 5 anos<sup>94</sup> (NE 1; GR A).

Nos pacientes com neoplasia com infiltração em órgãos adjacentes, ou com linfonodomegalia visibilizada nos exames de estadiamento, pode-se recomendar a utilização de três ciclos de quimioterapia neoadjuvante, segundo um dos seguintes esquemas:

#### GC<sup>95</sup> (NE 3; GR B):

- Cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> no D1;
- Gencitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.  
(repetir a cada 21 dias)

#### M-VAC<sup>96</sup> (NE 1; GR A):

- Metotrexato 30 mg/m<sup>2</sup> no D1, D15 e D22;

- Vimblastina 3 mg/m<sup>2</sup> no D2, D15 e D22;
- Doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> no D2;
- Cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> no D2. (repetir a cada 28 dias)

A cirurgia deve ser realizada de quatro a oito semanas após o término da quimioterapia.

Os pacientes deverão apresentar função renal adequada (*clearance* de creatinina de no mínimo 60 ml/min) e *performance status* segundo Karnofsky no mínimo 70%. Em pacientes sem função renal adequada, o tratamento neoadjuvante não é recomendado. Não se recomenda a substituição da cisplatina pela carboplatina, devido a perda significativa da efetividade do tratamento<sup>97</sup> (NE 3; GR C).

### Quimioterapia adjuvante

Em pacientes tratados com cirurgia imediata, e que no anatomopatológico apresentam estágio III ou doença metastática em linfonodos, pode ser indicada quimioterapia adjuvante, com três ciclos dos esquemas citados como opção na neoadjuvância<sup>98</sup> (NE2; GR C).

### Radioterapia adjuvante

Em pacientes com margens comprometidas, pode ser indicada radioterapia pélvica pós-operatória, com dose de 60 Gy<sup>99</sup> (NE 4; GR D).

### Quimioterapia e Radioterapia

Para pacientes com impossibilidade cirúrgica ou que se recusam à cistectomia, pode ser oferecido tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia, desde que apresentem na histologia carcinoma urotelial, não apresentem hidronefrose e que tenham função renal adequada, com *clearance* de creatinina de pelo menos 60 ml/min<sup>100</sup> (NE 4; GR C).

Estes deverão ser inicialmente tratados com a ressecção máxima da doença por via transuretral e, posteriormente, receber radioterapia conformal até 40 Gy na bexiga e linfonodos pélvicos. Após esta primeira fase, deverá ser repetida cistoscopia com biópsia. Caso não haja evidências de tumor residual, a radioterapia deverá ser efetuada com *boost*, no tumor vesical até 64-66 Gy. Os pacientes deverão fazer o planejamento e o tratamento com a bexiga vazia. A quimioterapia deverá ser feita com cisplatina 35 mg/m<sup>2</sup> semanalmente durante toda a radioterapia<sup>101</sup> (NE 3; GR C).

Caso haja doença residual ao término de qualquer etapa do tratamento, diagnosticada através de biópsias profundas e randômicas sob anestesia, indica-se cistectomia radical de salvamento.

### Tratamento de doença localmente avançada ou metastática

#### T4 ou TxNxM1

A cistectomia higiênica é recomendada nos casos em que há risco de hemorragia (NE 5; GR D). A quimioterapia é indicada com intuito paliativo, nos pacientes com função renal adequada e *performance status* segundo Karnofsky no mínimo 70%, segundo os esquemas abaixo<sup>102</sup> (NE 2; GR A):

#### GC

- Cisplatina 70-100 mg/m<sup>2</sup> no D1;
- Gencitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8.
- (repetir a cada 21 dias)

#### M-VAC

- Metotrexato 30 mg/m<sup>2</sup> no D1, D15 e D22;
- Vimblastina 3 mg/m<sup>2</sup> no D2, D15 e D22;

- Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> no D2;
- Cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> no D2. (repetir a cada 28 dias)

Nos pacientes com *clearance* de creatinina menor que 60 ml/min, a cisplatina pode ser substituída pela carboplatina (na dose AUC 5, no D1),<sup>103</sup> sabendo-se no entanto que há perda clinicamente significativa da eficácia<sup>97</sup> (NE 2; GR A).

Em pacientes apresentando progressão de doença com o uso de quimioterapia de primeira linha, mantendo bom estado geral e boa função renal e hepática, pode ser indicado tratamento com vinflunina, (280 a 320 mg/m<sup>2</sup>) a cada 21 dias<sup>104</sup> (NE 2; GR C).

## Seguimento

### Pós-ressecção transuretral

- Cistoscopia a cada três meses no primeiro ano, semestral no segundo ano e anual a partir do terceiro ano, com biópsia de áreas suspeitas, citologia da urina e do lavado vesical<sup>105</sup> (NE 3; GR B). A citologia urinária e lavado vesical deverão ser utilizados nos casos de risco intermediário e alto<sup>106</sup> (NE 5; GR D).

### Pós-cistectomia radical

- Consultas trimestrais no primeiro ano, semestrais no segundo e terceiro anos e anuais a partir do quarto ano;
- Eletrólitos, enzimas hepáticas, creatinina, RX tórax e ultrassom (US) de abdome a cada seis meses nos dois primeiros anos e, posteriormente, em caso de sintomas;
- TC de abdome e pelve com contraste anual. A cintilografia óssea não é indicada rotineiramente nos pacientes assintomáticos<sup>107</sup> (NE 4; GR C).



# Tumor Urotelial do Trato Superior

## Estadiamento

**Ta** – Carcinoma papilar não invasivo.

**Tis** – Carcinoma *in situ*.

**T1** – Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial.

**T2** – Tumor invade a camada muscular.

**T3 (Pelve Renal)** – Tumor invade além da muscular para a gordura peripiélica ou parênquima renal.

**T3 (Ureter)** – Tumor invade além da muscular para gordura periureteral.

**T4** – Tumor invade órgãos adjacentes ou através do rim para a gordura perirrenal.

**N1** – Metástase em um único linfonodo  $\leq 2$  cm.

**N2** – Metástases em um único linfonodo  $> 2$  cm e  $< 5$  cm ou em múltiplos linfonodos, nenhum deles  $> 5$  cm.

**N3** – Metástase em um linfonodo  $> 5$  cm.

**M1** – Metástases a distância.

Estádio 0a	Ta	N0	M0
Estádio 0is	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
Estádio IV	T4 Qualquer T Qualquer T	N0 N1-3 Qualquer N	M0 M0 M1

## Diagnóstico

### Imagem

- **Urotomografia:** É padrão ouro para a exploração do trato urinário e tem substituído a urografia excretora intravenosa<sup>108,109</sup> (NE 2; GR B). Dificuldade permanece em identificar lesões planas que são indetectáveis até evoluir para infiltração maciça.
- **Cistoscopia e citologia urinária:** Citologia urinária positiva é altamente sugestiva de tumor urotelial. Cistoscopia exclui tumor (CIS - *carcinoma in situ*) da bexiga ou uretra prostática.
- **Ureteroscopia:** A ureteroscopia flexível pode explorar o ureter macroscopicamente e alcançar cavidades renais em 95% dos casos, e pode avaliar o aspecto do tumor, obter biópsia, e determinar grau tumoral em 90% dos casos, com baixa taxa de falso-negativos<sup>110</sup> (NE 5; GR D). Além disso, facilita realizar citologia ureteral seletiva e pielografia retrógrada. É especialmente útil quando há incerteza diagnóstica, quando o tratamento conservador está sendo considerado ou em doentes com rim único<sup>111</sup> (NE 4; GR D).

## Tratamento

### Doença localizada

- **Nefroureterectomia radical com excisão de “cuff” vesical** é o tratamento padrão ouro<sup>112</sup> (NE 4; GR C). A indicação de cirurgia radical é absoluta, em caso de suspeita de tumor infiltrativo ou com mais de 2 cm pela imagem, ou presença de tumor de alto grau (na citologia urinária), ou ainda em caso de multifocalidade<sup>112</sup> (NE 4; GR C).



- **Ressecção parcial** pode ser indicada, mas o paciente deve ser informado da necessidade de vigilância mais rigorosa.
- **Imperativo:** insuficiência renal, rim funcional solitário;
- **Eletivo:** tumores de baixo grau, e não infiltrativos.<sup>113,114</sup>

A radioterapia pode ser indicada em pacientes idosos frágeis, com lesão localizada, e sem condições clínicas de cirurgia. Sugere-se radioterapia estereotática, com 8 Gy em 5 frações (ou 4X400 cGy, apesar de não se haver demonstrado benefício em sobrevida global<sup>115</sup> (NE 4; GR D).

Os acessos aberto ou laparoscópico são equivalentes em eficácia, e em ambos os casos a remoção de *cuff* vesical é imperativa<sup>116</sup> (NE 2; GR B). A linfadenectomia é recomendada em caso de carcinoma de trato urinário superior (CA TUS) invasivo.

### Doença avançada

- Não há benefícios de nefroureterectomia em doença metastática (M+), embora possa ser considerada opção paliativa<sup>112,117</sup> (NE 3; GR C).
- O tratamento com quimioterapia deve seguir os mesmos princípios relacionados ao tratamento do câncer de bexiga<sup>118</sup> (NE 5; GR D).

### Seguimento

- Consultas trimestrais no primeiro ano, semestrais no segundo e terceiro anos e anuais a partir do quarto ano.
- RX tórax e US abdome a cada seis meses nos dois primeiros anos e, posteriormente, em caso de sintomas.
- Cistoscopia/citologia urinária aos três meses e após anualmente.
- TC de abdome e pelve com contraste anual. A cintilografia óssea não é indicada rotineiramente nos pacientes assintomáticos<sup>107</sup> (NE 4; GR C).

## Câncer do Testículo

### Estadiamento

- Tis** – Neoplasia de células germinativas intratubular (carcinoma *in situ*).
- T1** – Limitado ao testículo e epidídimo sem invasão vascular/linfática; pode invadir a túnica albugínea, mas não túnica *vaginalis*.
- T2** – Limitado ao testículo e epidídimo com invasão vascular/linfática, ou tumor com envolvimento da túnica *vaginalis*.
- T3** – Invasão do cordão espermático.
- T4** – Invasão do escroto.
- N1** – Até 5 linfonodos com no máximo 2 cm.
- N2** – Mais de 5 linfonodos, com no máximo 5 cm; ou linfonodos com 2 a 5 cm; ou evidência de extensão extranodal.
- N3** – Linfonodos com mais de 5 cm.
- M1** – Metástases a distância.
  - M1a** Metástase em linfonodo não regional ou metástase pulmonar.
  - M1b** Metástase a distância para outras localizações.

## Marcadores tumorais

	DHL	βHCG	AFP
S1	< 1,5x N	< 5.000 mUI/ml	< 1.000 ng/ml
S2	1,5 - 10 x N	5.000 – 50.000 mUI/ml	1.000 – 10.000 ng/ml
S3	> 10 x N	> 50.000 mUI/ml	> 10.000 ng/ml

Estádio 0	Tis	N0	M0	S0
Estádio Ia	T1	N0	M0	S0
Estádio Ib	T2 - T4	N0	M0	S0
Estádio IS	Qualquer T	N0	M0	S1 - S3 (pós- orquiectomia)
Estádio IIa	Qualquer T	N1	M0	S0 - S1
Estádio IIb	Qualquer T	N2	M0	S0 - S1
Estádio IIc	Qualquer T	N3	M0	S0 - S1
Estádio IIIa	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S0 - S1
Estádio IIIb	Qualquer T Qualquer T	N1 - N3 Qualquer N	M0 M1a	S2 S2
Estádio IIIc	Qualquer T Qualquer T Qualquer T	N1 - N3 Qualquer N Qualquer N	M0 M1a M1b	S3 S3 Qualquer S

## Classificação de risco (consenso internacional):

Grupo de risco	Seminoma	Não Seminoma
Baixo	Qualquer $\beta$ HCG Qualquer DHL Qualquer local primário Ausência de metástases viscerais não pulmonares	AFP < 1.000 ng/mL $\beta$ HCG < 5.000 mUI/ml DHL < 1,5 x normal Primário testicular ou retroperitoneal Ausência de metástases viscerais não pulmonares
Intermediário	Qualquer $\beta$ HCG Qualquer DHL Qualquer local primário Presença de metástases viscerais não pulmonares	AFP 1.000 - 10.000 ng/ml $\beta$ HCG 5.000 - 50.000 mUI/ml DHL 1,5 - 10 x normal Primário testicular ou retroperitoneal Ausência de metástases viscerais não pulmonares
Alto	Não existe	AFP > 10.000 ng/ml $\beta$ HCG > 50.000 mUI/ml DHL > 10 x normal Primário mediastinal Presença de metástases viscerais não pulmonares (ossos, fígado, SNC)

## Rastreamento/Detecção precoce

Não há evidências com qualidade suficiente para avaliar a eficácia do rastreamento em pacientes assintomáticos. É contraindicado o rastreamento de neoplasias de testículo nos homens assintomáticos<sup>119</sup> (NE 5; GR D).

## Diagnóstico e exames complementares

Pacientes com endurecimento do testículo devem ser submetidos a US escrotal. Caso haja suspeita de neoplasia, deve ser programado tratamento cirúrgico e solicitados os seguintes exames<sup>120,121</sup> (NE 5; GR D):

- Marcadores tumorais: desidrogenase láctica (DHL), beta-HCG (bHCG), alfafetoproteína (AFP);
- RX tórax;

- Tomografia computadorizada (TC) abdome e pelve;
- TC tórax nos casos em que o RX foi alterado e naqueles em que há lesão retroperitoneal.

## Tratamento de seminomas puros

### Estágio clínico Ia

Está indicada orquiectomia radical, via inguinal<sup>122</sup> (NE 3; GR B), sem tratamento adjuvante de rotina. Em casos selecionados, em que há dificuldade para seguimento clínico intensivo, pode-se recomendar tratamento com radioterapia ou quimioterapia, como descrito para o estágio Ib, abaixo (NE 5; GR D).

### Estágio clínico Ib

Recomenda-se inicialmente orquiectomia radical, via inguinal<sup>122</sup> (NE 3; GR B). Em seguida, considerar uma das três opções:

- a. Radioterapia para-aórtica na dose de 20 Gy<sup>123,124</sup> (NE 1; GR A).
- b. Quimioterapia com carboplatina AUC 7, em ciclo único<sup>124</sup> (NE 2; GR B).
- c. Em casos selecionados, quando há extrema confiança em que o paciente terá a aderência necessária, pode ser indicado seguimento intensivo prolongado, com consulta, marcadores tumorais e RX tórax trimestral por dois anos, semestral do quarto ao sexto ano, e anual do sexto ao décimo ano, além de tomografia de abdome e pelve a cada quatro meses, por três anos, semestral no quarto e quinto ano, e anual do sexto ao décimo ano<sup>125</sup> (NE 3; GR B).

### Estágio clínico IIa e IIb

É recomendada orquiectomia radical, via inguinal, complementada por radioterapia *dog leg* nos linfonodos ilíacos altos e na região para-aórtica (35 a 36 Gy)<sup>122</sup> (NE 3; GR B).

Pode ainda ser indicada quimioterapia, seguindo esquema descrito a seguir, para tratamento dos estádios IIc e III.

Não é indicada radioterapia mediastinal profilática<sup>126</sup> (NE 4; GR C).

### **Estágio clínico IIc e III**

É recomendada orquiectomia radical, via inguinal, seguida de três ciclos de quimioterapia segundo o esquema abaixo<sup>127</sup> (NE 2; GR A):

- Cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5 ou 50 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D2;
- Etoposídeo 100 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5;
- Bleomicina 30 U no D1, D8 e D15. (repetir a cada 21 dias)

A quimioterapia deve ser iniciada até seis semanas após a orquiectomia<sup>127</sup> (NE 4; GR C).

### **Massas residuais**

Nos pacientes com massas residuais maiores que 3 cm, recomenda-se a ressecção. Se a doença residual for menor que 3 cm, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET CT), que apresenta valor preditivo negativo de 90%, após seis semanas do fim da quimioterapia<sup>128</sup> (NE 4; GR C).

### **Neoplasia intratubular (NIT)**

Em pacientes de alto risco (com volume do testículo contralateral < 12 mL e idade < 30 anos) pode haver lesão pré-maligna no testículo contralateral. NIT confirmada por biópsia pode ser tratada com radioterapia, na dose de 20 Gy, com frações de 2 Gy/dia<sup>129</sup> (NE 3; GR C). Lembrar que a função gonadal do paciente será afetada e ele poderá necessitar de reposição hormonal.

## **Tratamento de não seminomas**

### **Estágio clínico I**

Recomenda-se orquiectomia radical, via inguinal<sup>122</sup> (NE 3; GR B).

Se houver invasão do epidídimo, albugínea, cordão espermático ou vascular ou presença de carcinoma embrionário em mais de 50% do tumor testicular<sup>130</sup>, considerar preferencialmente o uso de quimioterapia adjuvante com um ciclo (se T1) ou dois ciclos (se T2 ou mais) do esquema abaixo, denominado PEB<sup>131</sup> (NE 2; GR A):

- Cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5 ou 50 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D2;
- Etoposídeo 100 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5;
- Bleomicina 30 U no D1, D8 e D15. (repetir a cada 21 dias)

Como alternativa à cirurgia, pode ser indicada ainda linfadenectomia retroperitoneal, com preservação de feixes nervosos<sup>132,133</sup>, especialmente nos casos em que há componente de teratoma no tumor primário (NE 3; GR B).

### Estágio clínico II

É recomendada orquiectomia radical, via inguinal, complementada por quimioterapia com esquema PEB como citado acima, mas por três ciclos<sup>134</sup> (NE2; GRA). Os pacientes com teratoma como componente principal, e sem elevação de marcadores tumorais, devem ser tratados com linfadenectomia retroperitoneal.

Nos pacientes com linfonodos menores do que 2 cm e com marcadores tumorais normais após a orquiectomia, pode ser indicada linfadenectomia retroperitoneal, pois cerca de 40% dos casos são falsos-positivos<sup>135,136</sup> (NE 4; GR C).

Nos casos tratados primariamente com orquiectomia radical mais linfadenectomia retroperitoneal, deve ser indicada quimioterapia adjuvante, com esquema PEB, por dois ciclos<sup>137</sup>(NE 2; GRA).

### Estágio clínico III

É recomendada orquiectomia radical, via inguinal, seguida de quimioterapia com esquema PEB conforme descrição anterior<sup>138</sup> (NE 2; GR A). O número de ciclos administrados depende da classificação de risco. Pacientes com risco baixo devem receber três ciclos, e pacientes com risco intermediário ou alto devem receber quatro ciclos<sup>127,138</sup> (NE 2; GR A).



Não há indicação de quimioterapia em altas doses, com transplante de medula óssea, mesmo para pacientes com risco alto, já que estudos clínicos randomizados não demonstraram benefícios clínicos para este procedimento<sup>139,140</sup> (NE 2; GR A).

### **Massas residuais**

Pacientes com massas residuais maiores que 2 cm devem ser submetidos à linfadenectomia. Nos pacientes com teratoma no tumor testicular, qualquer massa residual deve ser ressecada. Se a doença residual for menor que 2 cm ou menor que 90% do volume inicial, o paciente pode ser seguido com tomografias e marcadores, a cada três a seis meses, por cinco anos<sup>141</sup> (NE 3; GR C).

### **Tratamento da doença persistente ou recidivada**

Considerar cirurgia com ressecção, em especial quando há crescimento de massa sem elevação de marcadores tumorais ou quando a recidiva é isolada<sup>142</sup> (NE 5; GR D).

Pacientes que receberam quimioterapia contendo bleomicina devem evitar ventilação mecânica com fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) maior que 25% e também hiper-hidratação, com o objetivo de diminuir risco de lesão pulmonar<sup>143</sup> (NE 4; GR C).

Quimioterapia de resgate deve ser indicada quando há massa residual após quimioterapia com esquema PEB, mantendo marcadores elevados, ou quando há recidiva com elevação de marcadores tumorais<sup>144</sup> (NE 3; GR B).

A seguir é descrito o esquema recomendado para tratamento de doença refratária que progride inicialmente com o esquema PEB<sup>145</sup> (NE 3; GR C):

- Paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup> (em infusão de 24 horas) no D1;
- Ifosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> do D2 ao D5;
- Mesna 1.200 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5 (50% concomitante à ifosfamida e 50% após quatro horas);



- Cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> do D2 ao D5;
- Filgrastima 300 mcg/dia, do D6 ao D12 (repetir a cada 21 dias).

O esquema de tratamento recomendado para recidiva tardia deve ser feito segundo o esquema<sup>144</sup> (NE 3; GR C):

- Vimblastina 0,1 mg/kg no D1 e D2;
- Ifosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5;
- Mesna 1.200 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5 (50% concomitante à ifosfamida e 50% após quatro horas);
- Cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5 (repetir a cada 21 dias).

### Violação escrotal

Pacientes com violação escrotal apresentam maior risco de recidiva. No entanto, estudos sugerem que tratamento cirúrgico local mais agressivo não traz maior benefício. Desta maneira, sugerimos apenas acompanhamento dos pacientes<sup>146,147</sup> (NE 4; GR D).

### Seguimento

#### Seminoma

Após o tratamento com orquiectomia mais quimioterapia ou radioterapia, os pacientes devem ser acompanhados com consulta, marcadores tumorais e RX tórax trimestral por dois anos, semestral do quarto ao sexto ano, e anual do sexto ao décimo ano<sup>148</sup> (NE 3; GR B). Pacientes que não receberam tratamento complementar devem ainda fazer tomografia de abdome e pelve a cada quatro meses, por três anos, semestral no quarto e quinto ano, e anual do sexto ao décimo ano<sup>125</sup> (NE 3; GR B).

#### Não seminoma

Pacientes devem ser acompanhados com consulta, marcadores tumorais e RX tórax a cada dois meses no primeiro ano, a cada três meses no segundo ano, a cada quatro meses no terceiro ano e semestral no quarto e quinto ano. A TC de abdome deve ser feita semestralmente, até o quinto ano<sup>149</sup> (NE 5; GR D).

## Câncer do Rim

### Estadiamento

**T1** – Tumor limitado ao rim.

**T1a** Menor que 4 cm.

**T1b** Maior que 4 cm, menor que 7 cm.

**T2** – Tumor limitado ao rim, com mais de 7 cm.

**T2a** Tumor limitado ao rim com > 7 cm e < 10 cm.

**T2b** Tumor limitado ao rim com mais de 10 cm.

**T3** – Tumor invade a veia, a suprarenal ou tecidos periféricos, porém não ultrapassa a fáscia de Gerota.

**T3a** Invasão de adrenal, gordura perirrenal ou gordura do seio renal.

**T3b** Invasão de veias intrarrenais, renal ou cava inferior infradiafragmática.

**T3c** Extensão para veia cava inferior supradiafragmática, ou invade a parede da veia cava.

**T4** – Tumor ultrapassa a fáscia de Gerota.

**N1** – Linfonodo comprometido.

**M1** – Metástase a distância.

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

Para pacientes com doença metastática, pode-se utilizar os fatores de risco descritos abaixo para classificação prognóstica dos pacientes (critério de Motzer)<sup>150,151</sup> (NE 2; GR A):

Critérios	Risco
Karnofsky (< 80%) Hemoglobina diminuída (< 10 mg/dl) Cálcio sérico elevado (> 10 mg/dL) LDH elevada (> 1,5x o valor normal) Tempo do diagnóstico e início do tratamento sistêmico < 12 meses	Favorável (0 critério) Intermediário (1-2 critérios) Desfavorável (≥ 3 critérios)

## Rastreamento/Detecção precoce

Não há evidências com qualidade suficiente para avaliar a eficácia do rastreamento em pacientes assintomáticos. Está contraindicado o rastreamento do câncer de rim nas pessoas assintomáticas<sup>152</sup> (NE 5; GR D).

## Diagnóstico

Pacientes com massa renal suspeita ao ultrassom devem ser avaliados com tomografia computadorizada de abdome. Não está indicada biópsia de rotina para diagnóstico antes da cirurgia<sup>153</sup> (NE 5; GR D). A biópsia pode ser indicada nos casos de suspeita de linfoma renal, metástases de outras neoplasias e quando há lesões suspeitas bilaterais (NE 5; GR D).

## Exames complementares

Os exames que devem complementar o diagnóstico e estadiamento são descritos a seguir:

Exames de imagem:

- RX tórax<sup>154</sup> (NE 3; GR B);
- Cintilografia óssea para pacientes com doença não limitada ao rim ou com sintomas suspeitos<sup>155</sup> (NE 4; GR C);

- RM pode ser indicada para avaliação da extensão de trombo na veia cava<sup>156</sup> (NE 4; GR D);
- TC de tórax em caso de alteração no RX.

## **Tratamento de doença localizada (sem metástases)**

Nefrectomia parcial é o tratamento de escolha. A poupadora de néfrons, deve sempre que possível ser indicada, principalmente em pacientes com tumores bilaterais, ou com insuficiência renal, ou com tumores com menos de 4 cm<sup>157</sup> (NE3; GR B). Nos casos em que a lesão neoplásica possui grandes dimensões ou localização anatômica desfavorável, impossibilitando uma ressecção parcial, deve-se realizar a nefrectomia radical.

A adrenalectomia está indicada nos casos em que o tumor engloba o polo superior, bem como nos casos de invasão por contiguidade.

A linfadenectomia de gânglios não aumentados não deve ser realizada de rotina<sup>158</sup> (NE 4; GR C). Não está indicado tratamento adjuvante<sup>159</sup> (NE 1; GR A).

A via de acesso cirúrgica pode ser tanto por laparoscopia quanto por laparotomia<sup>160</sup> (NE 2; GR A).

Pacientes com tumor causando trombo na veia cava deverão ser submetidos à nefrectomia radical mais ressecção do trombo. Considerar ressecção da veia cava se houver invasão tumoral da parede do vaso<sup>161</sup> (NE 4; GR C).

## **Tratamento de doença metastática**

### **Cirurgia**

Nefrectomia radical (cirurgia citorrredutora) é o tratamento inicial recomendado nos casos em que haverá

indicação posterior de terapia complementar – nova cirurgia para ressecção de metástases ou quimioterapia/imunoterapia<sup>162</sup> (NE 2; GR C). Nos casos em que não há possibilidade de cirurgia, mas indicação apenas de tratamento sistêmico, biópsia deve ser indicada para o diagnóstico histológico.

A ressecção de metástases a distância é recomendável, especialmente nos casos de lesões únicas ou apenas pulmonares<sup>163</sup> (NE 4; GR C). Se não houver lesão residual após a ressecção, não há indicação de tratamento sistêmico complementar<sup>159</sup> (NE 1; GR A).

Sempre que possível, as recidivas locais pós-nefrectomia deverão ser ressecadas. Pois esses pacientes apresentam melhor prognóstico do que os não operados, principalmente se menores de 5 cm, com margens cirúrgicas negativas e sem diferenciação sarcomatoide.<sup>164</sup>

### Tratamento sistêmico

Para pacientes com possibilidade de acesso às novas drogas, o tratamento de escolha deve ser definido após diagnóstico histológico, e com a divisão dos pacientes em critérios de prognóstico, como descrito anteriormente.

### Carcinoma de células claras

Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com bom *performance status* (acima de 80% segundo Karnofsky) podem receber um dos seguintes esquemas a seguir, até progressão da doença:

- Sunitinibe 50 mg (oral) ao dia, em ciclos de seis semanas, consistindo em quatro semanas de tratamento seguidas de duas semanas sem tratamento<sup>165</sup> (NE 2; GR A). Em caso de toxicidade proibitiva,

pode-se utilizar esquema alternativo de posologia, preferencialmente (ciclos de três semanas, com duas semanas em tratamento e uma de descanso). Em caso de toxicidade persistente pode-se diminuir a dose para 37,5 mg, mantendo os ciclos propostos de seis semanas (4x2).

- Pazopanibe 800 mg (oral, em jejum) ao dia, continuamente<sup>166,167</sup> (NE 2; GR A).

Pacientes com prognóstico desfavorável podem receber tensirolimo, na dose de 25 mg (endovenoso), semanalmente<sup>168</sup> (NE 2; GR B).

Nos pacientes com doença metastática refratária ao interferon e que mantêm bom *performance status* (acima de 80% segundo Karnofsky), pode ser indicado sorafenibe na dose de 400 mg duas vezes ao dia, continuamente, até nova progressão da doença<sup>169</sup> (NE 2; GR A). Em caso de eventos adversos graves, reduzir a dose para 400 mg ao dia, e em caso de necessidade reduzir novamente a dose para 400 mg em dias alternados. Não é recomendável o uso de sorafenibe após falha com sunitinibe.

Nos pacientes com doença refratária a sunitinibe, pazopanibe ou a sorafenibe, e que mantêm *performance status* aceitável (igual ou maior que 70%, segundo Karnofsky) pode ser indicada a utilização de everolimo, na dose de 10 mg (oral) ao dia, continuamente, até nova progressão da doença<sup>170</sup> (NE 2; GR A).

### **Outras histologias**

Não há evidências suficientes para recomendação de sunitinibe ou sorafenibe no tratamento de câncer renal com outras histologias (papilífero, células cromó-fobas, entre outros). Desta forma, em pacientes selecionados recomendamos o uso de tensirolimo, na dose de 25 mg (endovenoso), semanalmente, até progressão da doença<sup>168,171</sup> (NE 2; GR C).



## Outras drogas

O bevacizumabe associado ao interferon é opção não comprovadamente superior em eficácia ao sunitinibe<sup>172</sup> (NE 3; GR D), porém com custo-efetividade extremamente desfavorável.<sup>173</sup> Desta forma, não recomendamos como opção rotineira.

Em pacientes sem acesso a terapias-alvo, com metástases inoperáveis, é opção tratamento com interferon-alfa três vezes por semana<sup>174</sup> (NE 1; GR A). Iniciar com 3 MU, aumentar após uma semana para 6 MU, e após a segunda semana para 10 MU, desde que haja boa tolerância. Não há evidências confiáveis de que o uso de interleucina melhore o prognóstico dos pacientes<sup>174</sup> (NE 1; GR A).

## Seguimento

Após nefrectomia radical, sugerimos acompanhamento dos pacientes com doença localizada com intensidade de acordo com o estadiamento e risco de recidiva, seguindo tabela abaixo<sup>175,176</sup> (NE 4; GR C).

pT1	Consulta com exame físico, mais RX tórax e US abdome anuais, por cinco anos.
pT2	Consulta com exame físico, mais RX tórax e US abdome semestrais, por três anos, e depois anualmente até completar cinco anos.
pT3	Consulta com exame físico, mais RX tórax e CT abdome semestrais, por três anos, e depois anualmente, por tempo indeterminado.
pTxN+	Consulta com exame físico, mais RX tórax e CT abdome trimestrais, por um ano, depois semestrais até completar três anos, e depois anualmente, por tempo indeterminado.



## Câncer do Pênis

### Estadiamento

**Tis** – Carcinoma *in situ*.

**Ta** – Carcinoma verrucoso não invasivo.

**T1** – Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial.

**T2** – Tumor invade o corpo esponjoso ou cavernoso.

**T3** – Tumor invade a uretra ou a próstata.

**T4** – Tumor invade outras estruturas adjacentes.

**N1** – Metástase em um único linfonodo inguinal superficial.

**N2** – Metástase em linfonodos inguinais superficiais múltiplos ou bilaterais.

**N3** – Metástase em linfonodo inguinal profundo ou pélvico.

**M1** – Metástase a distância.

Estádio 0	Tis - Ta	N0	M0
Estádio I	T1a	N0	M0
Estádio II	T1b - T3	N0	M0
Estádio IIIa	T1 - T3	N1	M0
Estádio IIIb	T1 - T3	N2	M0
Estádio IV	T4 Qualquer T Qualquer T	Qualquer N N3 Qualquer N	M0 M0 M1

## Rastreamento/Detecção precoce

Não há evidências com qualidade suficiente para avaliar a eficácia do rastreamento em pacientes assintomáticos. Está contraindicado o rastreamento do câncer de pênis nos homens assintomáticos (NE 5; GR D).

## Diagnóstico

Pacientes com lesão peniana suspeita devem ser submetidos à biópsia, a menos que a lesão tenha macroscopicamente indicação de extirpação cirúrgica direta<sup>177</sup> (NE 5; GR D).

## Exames complementares

Os pacientes deverão ser avaliados por equipe de psicólogos especializada antes do procedimento cirúrgico terapêutico. Os exames que devem complementar o diagnóstico e estadiamento são descritos a seguir<sup>178</sup> (NE 5; GR D):

Exames de imagem:

- Raio X tórax;
- TC abdome e pelve, se linfonodos palpáveis.

## Tratamento da doença localizada

**Tratamento curativo conservador** pode ser indicado nos tumores com até 2 cm, superficiais e bem diferenciados (Tis, Ta, T1-G1-2), desde que haja possibilidade de acompanhamento rigoroso. Os métodos possíveis<sup>177</sup> (NE 5; GR D):

- Excisão cirúrgica simples da lesão;
- Crioterapia;
- Laser (CO<sub>2</sub> ou Nd-YAG);
- Creme de 5-fluorouracila;
- Bleomicina.

**Amputação parcial ou total** acompanhada de uretostomia perineal está indicada em todos os outros casos.

**Amputação total** é mandatória quando o tumor envolver o terço proximal do pênis e/ou uretra, e/ou corpo esponjoso<sup>179</sup> (NE 5; GR D).

A biópsia de congelação deve ser realizada para avaliação das margens cirúrgicas, que deverão ser de até 0,5 cm<sup>180</sup> (NE 5; GR D).

### **Linfadenectomia**

Na ausência de adenomegalias palpáveis, deve ser inicialmente modificada a Catalona, preservando a veia safena<sup>181</sup> (NE 4; GR C). No caso de comprometimento neoplásico à biópsia de congelação ou no anatomopatológico definitivo, a ampliação da ressecção para linfadenectomia clássica se faz necessária<sup>182</sup> (NE 4; GR C). Caso haja comprometimento tumoral dos linfonodos profundos, a linfadenectomia pélvica está indicada<sup>182</sup> (NE 4; GR C).

Em pacientes com infiltração inguinal maciça, a linfadenectomia é indicada para controle local da doença. A linfadenectomia pélvica nesses casos não é indicada, pois tal acometimento se traduz em doença sistêmica<sup>183</sup> (NE 5; GR D).

Não é mandatória nos pacientes com tumores Tis, Ta (verrucoso), T1, grau histológico 1, sem invasão venosa ou linfática e sem linfonodos palpáveis<sup>184</sup> (NE 4; GR C).

O tratamento pré-operatório com antibióticos não é recomendado de rotina<sup>125</sup> (NE 4; GR C).

## Tratamento sistêmico

### Doença localmente irressecável

Pacientes sem metástases a distância e com doença localmente avançada, irressecável, mas candidatos à ressecção dependendo de resposta, podem receber tratamento quimioterápico neoadjuvante, desde que apresentem bom *performance status* (Karnofsky de 80% ou mais) e função renal normal, com o seguinte esquema<sup>185</sup> (NE 3; GR C):

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (em infusão de 3 horas) no D1;
- Ifosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D3;
- Mesna 1.200 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D3 (50% concomitante à ifosfamida e 50% após quatro horas);
- Cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D3 (repetir a cada 21 a 28 dias; total de 4 ciclos).

### Doença metastática

Os pacientes com doença recidivada inoperável ou metastática, com bom *performance status* (Karnofsky de 70% ou mais) e função renal normal, têm indicação de quimioterapia segundo este esquema<sup>186</sup> (NE 4; GR C):

- Cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> no D1;
- Fluorouracila 1.000 mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua, do D1 ao D4 (repetir a cada 21 dias);

O tratamento indicado deve ser mantido até progressão da doença.

### Seguimento

Após o tratamento cirúrgico sugere-se que os pacientes sejam acompanhados com consulta e avaliação clínica a cada três meses no primeiro e segundo ano e a cada seis meses nos anos seguintes (NE 5; GR D).

## Câncer da Adrenal

### Estadiamento

**T1** – Tumor menor que 5 cm, confinado à adrenal.

**T2** – Tumor maior que 5 cm, confinado à adrenal.

**T3** – Tumor com invasão de estruturas próximas.

**N1** – Metástase em linfonodo.

**M1** – Metástase a distância.

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

### Diagnóstico e exames complementares

#### Adenoma *versus* Carcinoma

Os adenomas de adrenal possuem gordura intracelular em quantidade variável. Baixas atenuações na tomografia (menores que 10 UH) podem caracterizar um adenoma (73% sensibilidade e 96% especificidade)<sup>141</sup> (NE 5; GR D). Porém, 30% dos adenomas não apresentam gordura suficiente para expressar esta característica. Para estes casos pode-se utilizar a TC para calcular o percentual de lavagem de contraste (*wash out*). Níveis superiores a 50% caracterizam adenoma<sup>142</sup> (NE 5; GR D).

Recomenda-se que pacientes com quadro clínico sugestivo de tumor adrenal secretante ou que apresentem lesão suspeita detectada por intermédio de exame de imagem sejam avaliados segundo a propedêutica descrita abaixo<sup>187</sup> (NE 5; GR D):

### Exames de imagem

- Tomografia computadorizada de abdome;
- RX tórax;
- Cintilografia com MIBG (nos casos sugestivos de feocromocitoma);
- O PetCT com FDG tem 97% de sensibilidade e 91% de especificidade em diferenciar entre uma lesão adrenal maligna de uma benigna<sup>188</sup> (NE 3; GR C).

### Exames laboratoriais

Deve-se realizar investigação hormonal mesmo em lesões aparentemente não funcionantes. Para isto, recomenda-se como avaliação básica a dosagem sérica de sódio, potássio, cortisol, DHEA e metanefrinas<sup>189</sup> (NE 4; GR C).

Os testes adicionais devem ser realizados conforme as alterações encontradas na avaliação básica e dependente do quadro clínico (NE 5; GR D).

<b>Hipercortisolismo</b>
Cortisol urinário livre em 24 h
Cortisol sérico
ACTH sérico
Teste de supressão com dexametasona.
<b>Hiperaldosteronismo</b>
Atividade da renina plasmática
Aldosterona urinária de 24 h
Aldosterona sérica
Teste do captopril
<b>Feocromocitoma</b>
Metanefrinas urinárias de 24 h
Ácido vanilmandélico urinário de 24 h
Catecolaminas séricas

Hiperandrogenismo
Testosterona sérica
DHEA
Androstenediona
17-OH esteroidase

A biópsia está indicada nos casos suspeitos de metástase, depois de afastada a possibilidade de feocromocitoma.

Os critérios anatomopatológicos mais utilizados para definir os tumores malignos da adrenal são os descritos por **Weiss**:

Alto índice de proliferação celular
Núcleo diferenciado
Necrose
Invasão venosa
Invasão capsular
Mitoses atípicas
Baixo percentual de células claras
Arquitetura tumoral difusa
Invasão sinusoidal

A presença de dois dos itens citados acima aumenta a suspeita de carcinoma, enquanto a presença de três dos itens praticamente confirma o diagnóstico<sup>190</sup> (NE 4; GR C).

## Tratamento da doença localizada

- **Adrenalectomia** é o tratamento de escolha. A via de acesso preferencial nos tumores com mais de 6 cm deve ser a cirurgia aberta. Nos tumores com menos de 6 cm deverá ser indicada por via laparoscópica<sup>191</sup> (NE 4; GR C).
- **Linfadenectomia** não se recomenda de forma eletiva nos pacientes sem adenomegalia<sup>192</sup> (NE 4; GR C).
- **Tratamento neoadjuvante ou adjuvante** com quimioterapia ou radioterapia não é aconselhado<sup>193</sup> (NE 3; GR C).
- **Seguimento** Lesões de até 3 cm, com coeficiente de atenuação < 10 UH em CT sem contraste, poderão ser acompanhadas com exames de imagem periódicos devido à grande chance de se tratar de adenomas<sup>194</sup> (NE 4; GR C).



## Feocromocitoma

Antes da cirurgia deve ser instituído controle dos níveis pressóricos com agentes alfa-adrenérgicos. Betabloqueadores devem ser associados nos casos que cursam com taquicardia, arritmia, angina ou nos tumores que secretam predominantemente epinefrina. Devem ser evitados diuréticos<sup>195</sup> (NE 4; GR C).

## Tratamento da doença recidivada ou metastática

- **Cirurgia** pode ser indicada para ressecção das metástases, mesmo quando a ressecção não é completa, principalmente nos casos de tumores secretores<sup>196</sup> (NE 4; GR C).
- **Quimioterapia** em pacientes com função renal normal e *performance status* adequado (Karnofsky de 60% ou mais) pode ser indicado tratamento com os seguintes esquemas:
  - Cisplatina + mitotano<sup>197</sup> (NE 3; GR C):
    - Cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> no D1;
    - Mitotano 1 g de 6 em 6 horas, continuamente (repetir ciclos a cada 21 dias).
  - EDP + mitotano<sup>198</sup> (NE 2; GR B):
    - Etoposídeo 100 mg/m<sup>2</sup> do D2 ao D4;
    - Doxorrubicina 40 mg/m<sup>2</sup> no D1;
    - Cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> no D3 e D4;
    - Mitotano 1 g de 6 em 6 horas, continuamente (idealmente titulando a dose para atingir dose terapêutica de 14 a 20 mg/L) (repetir ciclos a cada 28 dias).
- **Radioterapia localizada** é indicada para o tratamento paliativo de metástases ósseas.

## Seguimento

Os pacientes no pós-operatório de câncer de adrenal devem ser acompanhados com US de abdome a cada três meses no primeiro ano e a cada seis meses a partir do segundo ano<sup>199</sup> (NE 5; GR D). Deverão ainda ser feitas dosagens hormonais nos casos de tumores funcionantes.

## **Anexo I**

### Escala de *performance status* segundo Karnofsky<sup>200</sup>

100% Normal, nenhuma queixa, nenhuma evidência de doença.

90% Capaz para continuar atividade normal; pequenos sintomas.

80% Atividade normal com esforço; alguns sintomas.

70% Cuidados para si; incapaz para continuar sua atividade normal.

60% Requer ajuda ocasional; cuidados para a maioria das necessidades.

50% Requer ajuda considerável e cuidado frequente.

40% Incapacitado; requer cuidado especial e ajuda.

30% Severamente incapacitado; hospitalizado, mas morte não iminente.

20% Muito doente; precisa de cuidado intensivo.

10% Moribundo; processo de fatalidade progredindo rapidamente.

## Anexo II

### Declaração de conflitos de interesses dos autores

Os autores declaram que, enquanto pessoas físicas ou representantes de pessoas jurídicas, entre 2010 e 2015 tiveram as seguintes relações com empresas ou organizações que possam, de alguma forma, beneficiar-se ou serem financeiramente prejudicadas pelas conclusões das revisões feitas e pelas recomendações estabelecidas.

Divulgações	Autor/Empresa
Suporte de Pesquisa/Investigador Principal	UF (Bristol, Amgen), ADS (AstraZeneca, Zodiac)
Empregado	-
Consultor/Aconselhamento Científico	ADS (AstraZeneca, Pfizer, Janssen, Astellas), WEM (Astellas, Lilly)
Acionista	-
Honorários por apresentações ou palestras	ADS (AstraZeneca, Janssen, Pfizer, Astellas), UF (AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, GSK), WEM (AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Lilly)
Patrocínio de viagens ou inscrições a eventos ou congressos	ADS (Janssen, Pfizer, Roche, Novartis, Astellas, GSK), UF (Janssen, Sanofi, Pfizer), WEM (Zodiac, AstraZeneca)

ADS: André Deeke Sasse; UF: Ubirajara Ferreira; WEM: Wagner Eduardo Matheus.

## Referências

1. Hillier S, Grimmer-Somers K, Merlin T, Middleton P, Salisbury J, Tooher R et al. FORM: an Australian method for formulating and grading recommendations in evidence-based clinical guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:23. doi: 10.1186/1471-2288-11-23.
2. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543. doi: 10.1136/bmj.c4543.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update2013. *Eur Urol* 2014 Jan;65(1):124-37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046. Epub 2013 Oct 6.
4. Issa MM, Zasada W, Ward K, Hall JA, Petros JA, Ritenour CW et al. The value of digital rectal examination as a predictor of prostate cancer diagnosis among United States Veterans referred for prostate biopsy. *Cancer Detection and Prevention* 2006;30:269-75.
5. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *British Journal of Cancer* 2007;96:56-60.
6. Bruno JJ, 2nd, Armenakas NA, Fracchia JA. Influence of prostate volume and percent free prostate specific antigen on prostate cancer detection in men with a total prostate specific antigen of 2.6 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2007;177:1741-4.
7. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-99.
8. Concato J, Wells CK. Prostate-specific antigen 'velocity' as a diagnostic test for prostate cancer. *J Investig Med* 2006;54:361-4.
9. Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Lilja H, Lodding P, Pihl CG et al. The risk of finding focal cancer (less than 3 mm) remains high on re-biopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable. *J Urol* 2004;171:1500-3.
10. Scattoni V, Raber M, Capitano U, Abdollah F, Roscigno M, Angiolilli D et al. The optimal rebiopsy prostatic scheme depends on patient clinical characteristics: results of a recursive partitioning analysis based on a 24-core systematic scheme. *Eur Urol* 2011;60(4):834-41. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.036
11. Aganovic D, Prcic A, Kulovac B, Hadziosmanovic O. Prostate cancer detection rate and the importance of premalignant lesion in rebiopsy. *Med Arh* 2011;65:109-12.
12. Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Verdú Tartajo F, Bueno Chomón G, Leal Hernández F, Bielsa Carrillo A et al. The diagnostic effectiveness of repeat echo-guided transrectal biopsy as a function of the clinical and anatomicopathological findings. *Actas Urológicas Españolas* 1999;23:394-9.
13. Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol* 2004;172:94-7.
14. Tsivian M, Moreira DM, Sun L, Mouraviev V, Kimura M, Moul JW et al. Biopsy accuracy in identifying unilateral prostate cancer depends on prostate weight. *Urol Oncol* 2012;30(1):21-5. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.11.001. Epub 2010 Jan 6.
15. Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, Piers DA, Mensink HJ. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int* 2001;88:226-30.
16. Umbehre M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaupt D et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2009;55:575-90.
17. Turkbey B, Xu S, Kruecker J, Locklin J, Pang Y, Shah V et al. Documenting the location of systematic transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: correlation with multi-parametric MRI. *Cancer Imaging* 2011;11:31-6. doi: 10.1102/1470-7330.2011.0007.
18. Ouzzane A, Renard-Penna R, Marliere F, Mozer P, Olivier J, Barkatz J et al. Magnetic resonance imaging targeted biopsy improves selection of patients considered for active surveillance for clinically low risk prostate cancer based on systematic biopsies. *J Urol* 2015;194:350-6. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.2938.
19. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163-72.
20. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55:1321-30. doi: 10.1016/j.eururo.2009.02.028.
21. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-31. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2180.
22. de Vries SH, Raaijmakers R, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH. Prostate cancer characteristics and prostate specific antigen changes in screening detected patients initially treated with a watchful waiting policy. *J Urol* 2004;172:2193-6.

23. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2883-91. doi: 10.1002/cncr.25900.
24. Hill JR, Fine SW, Zhang J, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinical T3 disease: expanding indications while optimizing cancer control and quality of life. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:451-4.
25. Palapattu GS, Singer EA, Messing EM. Controversies surrounding lymph node dissection for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2010;37:57-65. doi: 10.1016/j.ucl.2009.11.002.
26. Malmstrom PU. Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. *Acta Oncologica* 2005;44:593-8.
27. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009;302:1557-64.
28. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55:1037-63. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.036.
29. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, Stevenson MD, Rees A. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-108. doi: 10.3310/hta14470.
30. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8:475-87.
31. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004;171:1098-104.
32. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1405-18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.091.
33. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61815-2.
34. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD006019.
35. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
36. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009;35:540-6. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.05.001.
37. Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM, Macedo LT. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:54. doi: 10.1186/1471-2407-12-54.
38. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62. doi: 10.1016/j.juro.2008.11.032.
39. Cronin AM, Godoy G, Vickers AJ. Definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy does not substantially impact prognostic factor estimates. *J Urol* 2010;183:984-9. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.027.
40. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325-32.
41. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179:553-9. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.138.
42. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177:540-5.
43. Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:929-43.
44. Pisters LL, Leibovici D, Blute M, Zincke H, Sebo TJ, Slezak JM et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009;182:517-25. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.006.
45. Zietman AL, Dallow KC, McManus PA, Heney NM, Shipley WU. Time to second prostate-specific antigen failure is a surrogate endpoint for prostate cancer death in a prospective trial of therapy for localized disease. *Urology* 1996;47:236-9.



46. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:895-903. doi: 10.1056/NEJMoa1201546.
47. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2000;132:566-77.
48. Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr et al. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 1991;37:46-51.
49. Sharifi R, Soloway M. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *J Urol* 1990;143:68-71.
50. Botto H, Roupret M, Mathieu F, Richard F. Multicentre randomized trial comparing triptorelin medical castration versus surgical castration in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer. *Progres en urologie : journal de l'Association Francaise d'Urologie et de la Societe Francaise d'Urologie* 2007;17:235-9.
51. Axcrona K, Aaltomaa S, da Silva CM, Ozen H, Damber JE, Tankó LB et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU Int* 2012;110:1721-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11107.x.
52. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x.
53. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005009.
54. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2015;373:737-746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
55. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-58. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
56. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186:889-97. doi: 10.1016/j.juro.2011.04.083.
57. Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, Brown SC, O'Reilly P, Collins GN. Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: a prospective randomized trial. *Urol Int* 2005;75:217-21.
58. Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S, Yoshioka I, Kishikawa H, Ichikawa Y. Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2007;14:264-7.
59. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 2013;368:138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
60. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 2014;371:424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
61. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117-24. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70537-5.
62. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4008.
63. Green AK, Corty RW, Wood WA, Meenaghan M, Reeder-Hayes KE, Basch E et al. Comparative effectiveness of mitoxantrone plus prednisone versus prednisone alone in metastatic castrate-resistant prostate cancer after docetaxel failure. *Oncologist* 2015;20:516-22. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0432.
64. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
65. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Mary-Ellen T, Sternberg CN, Miller K et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.

66. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak Ivo, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-x).
67. Anast JW, Andriole GL, Grubb RL, 2nd. Managing the local complications of locally advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2007;8:211-6.
68. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006;79:278-84.
69. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:879-82.
70. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63:940-5.
71. Messing EM, Madeb R, Young T, Gilchrist KW, Bram L, Greenberg EB et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006;107:2173-9.
72. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, xi-259.
73. Matheus WE, Nardi Pedro R, Maia Oliveira RR, Ferreira U, Rodrigues Netto N, Jr. Is there a place for randomized biopsies in the follow up of superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder? *Actas Urológicas Españolas* 2005;29:842-5.
74. Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 2002;168:2457-60.
75. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997-1008. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.017.
76. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011;59:1009-18. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.023.
77. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JH. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996;6:129-33.
78. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998;81:692-8.
79. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 2007;178:1201-5.
80. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485-90.
81. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E 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 non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-56. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
82. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. 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 Uro* 2004;171:2186-90.
83. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int* 2004;94:1258-62.
84. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216-23.
85. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G 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;63:462-72. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
86. Ehdäie B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guerin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol* 2013;64:579-85. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.027
87. Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnell MA. Recognition and treatment of BCG failure in bladder cancer. *The Scientific World Journal* 2011;11:602-13. doi: 10.1100/tsw.2011.30.
88. Barlow L, McKiernan J, Sawczuk I, Benson M. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guerin therapy. *BJU Int* 2009;104:1098-102. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08543.x.



89. Yates DR, Brausi MA, Catto JW, Dalbagni G, Rouprêt M, Shariat SF et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012;62:1088-96. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.055.
90. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD009294. doi: 10.1002/14651858.
91. Fahmy N, Kassouf W, Jeyaganth S, Amin M, Mahmud S, Steinberg J et al. An analysis of preoperative delays prior to radical cystectomy for bladder cancer in Quebec. *Can Urol Assoc J* 2008;2:102-8.
92. Ather MH, Fatima S, Sinanoglu O. Extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer. *World J Surg Oncol* 2005;3:43. doi: 10.1186/1477-7819-3-43.
93. Sevin G, Soyupek S, Armagan A, Hoscan MB, Dilmen C, Tukul O. What is the ratio of urethral recurrence risk after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? *Int Urol Nephrol* 2004;36:523-7.
94. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005246.
95. Herchenhorn D, Dienstmann R, Peixoto FA, de Campos FS, Santos VO, Moreira DM et al. Phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in patients with resectable bladder carcinoma. *Int Braz J Urol* 2007;33:630-8.
96. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003;349:859-66.
97. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, Albanell J, Almanza C, Bermejo B et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997;80:1966-72.
98. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006018.
99. Bayoumi Y, Heikal T, Darweish H. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. *Cancer Manag Res* 2014;6:459-65. doi: 10.2147/CMAR.S69055.
100. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25:303-9.
101. Gogna NK, Matthews JH, Turner SL, Mameghan H, Duchesne GM, Spry N et al. Efficacy and tolerability of concurrent weekly low dose cisplatin during radiation treatment of localised muscle invasive bladder transitional cell carcinoma: a report of two sequential Phase II studies from the Trans Tasman Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2006;81:9-17.
102. Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, Conte PF, Dogliotti L, Oliver T et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v118-22.
103. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P 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;30:191-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3571.
104. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1466-72. doi: 10.1093/annonc/mdt007.
105. Le Bret T, Bohin D, Kassardjian Z, Herve JM, Molinier V, Barre P et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol* 2000;163:63-7.
106. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62:290-302. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.008.
107. Braendengen M, Winderen M, Fossa SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996;77:36-40.
108. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008;18:4-17.
109. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010;183:48-55. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.144.
110. Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, Lotan T, Miller JS, Miyamoto H et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1540-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181aec42a.
111. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopy biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of urology* 2010;184:69-73. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.030.
112. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115:1224-33. doi: 10.1002/cncr.24135.

113. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008;53:720-31. doi: 10.1016/j.eururo.2008.01.006.
114. Brown GA, Busby JE, Wood CG, Pisters LL, Dinney CP, Swanson DA et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: Time to change the treatment paradigm? *BJU Int* 2006;98:1176-80.
115. Svedman C, Karlsson K, Rutkowska E, Sandström P, Blomgren H, Lax I et al. Stereotactic body radiotherapy of primary and metastatic renal lesions for patients with only one functioning kidney. *Acta Oncologica* (Stockholm, Sweden) 2008;47:1578-83. doi: 10.1080/02841860802123196.
116. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009;56:520-6. doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.013.
117. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;75:118-24. doi: 10.1016/j.urology.2009.07.1296.
118. Audenet F, Yates DR, Cussenot O, Roupert M. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 2013 May;31(4):407-13. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.07.016. Epub 2010 Sep 29.
119. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:483-6. doi: 10.7326/0003-4819-154-7-201104050-00006.
120. Huddart RA. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii52-ii54. doi:10.1093/annonc/mdn087.
121. Huddart RA, Kataja V. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii49-ii51. doi:10.1093/annonc/mdn086.
122. Schlatter M, Rescorla F, Giller R, Cushing B, Vinocur C, Colombani P et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003;38:319-24.
123. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005;23:1200-8.
124. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293-300.
125. Choo R, Thomas G, Woo T, Lee D, Kong B, Iscoe N et al. Long-term outcome of postorchietomy surveillance for Stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:736-40.
126. Majewski W, Majewski S, Maciejewski A, Kolosza Z, Tarnawski R. Adverse effects after radiotherapy for early stage (I,IIa,IIb) seminoma. *Radiother Oncol* 2005;76:257-63.
127. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD 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;19:1629-40.
128. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997;157:860-2.
129. Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M et al. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *British Journal of Cancer* 2003;88:828-31.
130. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:1762-8.
131. Oliver RT, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagund V, Harper P et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology* 2004;63:556-61.
132. Donohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol Clin North Am* 1998;25:461-8.
133. Sonneveld DJ, Koops HS, Sleijfer DT, Hoekstra HJ. Surgery versus surveillance in stage I non-seminoma testicular cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;17:230-9.
134. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000;37:582-94.

135. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:2781-8.
136. Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol* 1991;9:1393-6.
137. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *The New England Journal of Medicine* 1987;317:1433-8.
138. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97:1869-75.
139. Droz JP, Kramar A, Biron P, Pico JL, Kerbrat P, Pény J et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007;51:739-46.
140. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, De Wit R, De Santis M, Dumez H 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, GTCSCG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011;22:1054-61. doi: 10.1093/annonc/mdq575.
141. Steyerberg EW, Gerl A, Fossa SD, Sleijfer DT, de Wit R, Kirkels WJ et al. Validity of predictions of residual retroperitoneal mass histology in nonseminomatous testicular cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:269-74.
142. Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, Einhorn LH, Donohue JP. Post chemotherapy RPLND in patients with elevated markers: current concepts and clinical outcome. *Urol Clin North Am* 2007;34:219-25.
143. Donat SM, Levy DA. Bleomycin associated pulmonary toxicity: is perioperative oxygen restriction necessary? *The Journal of Urology* 1998;160:1347-52.
144. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Vlamis V, Motzer RJ. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2559-63.
145. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2413-8.
146. Leibovitch I, Baniel J, Foster RS, Donohue JP. The clinical implications of procedural deviations during orchiectomy for nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 1995;154:935-9.
147. Aki FT, Bilen CY, Tekin MI, Ozen H. Is scrotal violation per se a risk factor for local relapse and metastases in stage I nonseminomatous testicular cancer? *Urology* 2000;56:459-62.
148. Spiess PE, Brown GA, Liu P, Tu SM, Tannir NM, Evans JG et al. Recurrence pattern and proposed surveillance protocol following post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2007;177:131-8.
149. Rutherford EE, Ferguson JL, Geldart TR, Mead GM, Smart JM, Tung KT. Late relapse of metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* 2006;61:907-15. doi:10.1016/j.crad.2006.06.009.
150. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96.
151. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:832-41.
152. Stephenson AJ, Kuritzky L, Campbell SC. Screening for urologic malignancies in primary care: pros, cons, and recommendations. *Cleve Clin J Med* 2007;74 Suppl 3:S6-14.
153. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy--a renaissance? *The Journal of Urology* 2008;179:20-7.
154. Assouad J, Banu E, Brian E, Pham DN, Dujon A, Foucault C et al. Strategies and outcomes in pulmonary and extrapulmonary metastases from renal cell cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:794-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.01.045.
155. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of Urology* 2001;166:2126-8.
156. Aslam Sohaib SA, Teh J, Nargund VH, Lumley JS, Hendry WF, Reznick RH. Assessment of tumor invasion of the vena caval wall in renal cell carcinoma cases by magnetic resonance imaging. *J Urol* 2002;167:1271-5.
157. Baillargeon-Gagne S, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Capitanio U et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 2010;105:359-64. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08745.x.
158. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169:2076-83.
159. Scherr AJ, Lima JP, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:115. doi: 10.1186/1471-2407-11-115.



160. Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, Hindmarsh A, Donaldson PJ, Rhodes M. Randomized trial of laparoscopic v open nephrectomy. *J Endourol* 2007;21:610-3.
161. Chiappini B, Savini C, Marinelli G, Suarez SM, Di Eusano M, Fiorani V et al. Cavoatrial tumor thrombus: single-stage surgical approach with profound hypothermia and circulatory arrest, including a review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:684-8.
162. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
163. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2261-6.
164. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:2044-51. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.043.
165. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2007;356:115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
166. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49:1287-96. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010.
167. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P et al. Randomized, open label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC); Results of the COMPARZ trial. *ESMO Annual Meeting; 2012; Vienna, Austria.* p. LBA 2325.
168. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:2271-81. doi: 10.1056/NEJMoa066838.
169. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:125-34. doi: 10.1056/NEJMoa060655.
170. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
171. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-9. doi: 10.1007/s12032-009-9177-0.
172. Negrier S, Gravis G, Perol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:673-80. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3.
173. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-184, iii-iv. doi: 10.3310/hta14020.
174. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001425.
175. Kassouf W, Siemens R, Morash C, Lacombe L, Jewett M, Goldenberg L et al. Follow-up guidelines after radical or partial nephrectomy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2009;3:73-6. Dion M, Martinez CH, Williams AK, Chalasani V, Nott L, Pautler SE. Cost analysis of two follow-up strategies for localized kidney cancer: a Canadian cohort comparison. *Can Urol Assoc J* 2010;4:322-6.
176. Dion M, Martinez CH, Williams AK, Chalasani V, Nott L, Pautler SE. Cost analysis of two follow-up strategies for localized kidney cancer: a Canadian cohort comparison. *Can Urol Assoc J* 2010;4:322-6.
177. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Invasive penile carcinoma: a review. *Dermatol Surg* 2004;30:311-20.
178. Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, Kroger R. Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system, and role of lymphangiography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 1991;146:1279-83.
179. Korets R, Koppie TM, Snyder ME, Russo P. Partial penectomy for patients with squamous cell carcinoma of the penis: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3614-9.
180. Hoffman MA, Renshaw AA, Loughlin KR. Squamous cell carcinoma of the penis and microscopic pathologic margins: how much margin is needed for local cure? *Cancer* 1999;85:1565-8.
181. d'Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA, Martins MH, Denardi F, Netto NR. Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol* 2004;172:498-501.
182. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 2002;167:1638-42.

183. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. *Can J Urol* 2005;12 Suppl 1:30-6.
184. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol* 2001;165:1138-42.
185. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:3851-7. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5477.
186. Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992;147:630-2.
187. van Ditzhuijsen CI, van de Weijer R, Haak HR. Adrenocortical carcinoma. *Neth J Med* 2007;65:55-60.
188. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology* 2011;259:117-26. doi: 10.1148/radiol.11100569.
189. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, Walz MK, Schmid KW, Philipp T et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2006;154:409-17.
190. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1612-9.
191. Eto M, Hamaguchi M, Harano M, Yokomizo A, Tatsugami K, Naito S. Laparoscopic adrenalectomy for malignant tumors. *Int J Urol* 2008;15:295-8. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.01997.x.
192. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001;25:891-7.
193. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:2372-80. doi: 10.1056/NEJMoa063360.
194. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:201-4.
195. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
196. Ohwada S, Izumi M, Kawate S, Hamada K, Toya H, Togo N et al. Surgical outcome of stage III and IV adrenocortical carcinoma. *JCO* 2007;37:108-13.
197. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, Crawford DE, Stephens RL, Gaynor E et al. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:161-5.
198. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2012;366:2189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
199. Fareau GG, Vassilopoulou-Sellin R. Diagnostic challenges in adrenocortical carcinoma: recommendations for surveillance after surgical resection of selected adrenal nodules. *Endocr Pract* 2007;13:636-41.
200. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980;45:2220-4.



