



Carcinoma de Pênis e Carcinoma Urotelial do Trato Urinário Superior

Melhores evidências para a decisão clínica

Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Vinicius Sadi
Walter José Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira
Otávio Clark

14^a e 15^a Reunião do CoBEU
São Paulo, 20 e 21 de Abril de 2007

Carcinoma de Pênis

Introdução.....	Pág. 03
Método.....	Pág. 04
Perguntas respondidas.....	Pág. 05
1. Existem lesões pré-malignas? Se sim, quais e como conduzi-las?.....	Pág. 07
2. Existe relação entre HPV e câncer de pênis? Se sim, qual?.....	Pág. 09
3. Quais os fatores prognósticos importantes no câncer de pênis?.....	Pág. 11
4. Quando indicar tratamento conservador, penectomia parcial, total e emasculação?.....	Pág. 14
5. Existe indicação de linfadenectomia inguinal? Se sim, quando e para quem?.....	Pág. 15
6. Existe indicação de quimioterapia sistêmica? Se sim, quando e para quem?.....	Pág. 17

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]
Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU]
Marcus Vinicius Sadi [TiSBU]
Walter José Koff [TiSBU]
Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU]
Ubirajara Ferreira [TiSBU]
Otávio Clark [Oncologista]

O câncer de pênis é uma doença típica de países subdesenvolvidos. Por isto, poucas são as informações de boa qualidade disponíveis na literatura. Como se poderá observar ao longo do texto, a maior parte das referências tem nível de evidências baixo, usualmente 3 ou 4. Isso indica um desconhecimento grande sobre

a doença e que a maior parte das decisões terapêuticas são tomadas de forma incerta.

O CoBEU reuniu-se para tentar, dentro de informações de qualidade baixa, sintetizar o que há de melhor para diminuir as incertezas para a decisão clínica.

MÉTODO

Para uma visão esquemática do método utilizado pelo CoBEU, ver figura ao lado.

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequado para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente metanálises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam foi permitido o uso de outros desenhos.

Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões. Durante o encontro, cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho e foi feita uma discussão entre os membros, que fizeram as modificações no texto que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros.

Foram selecionadas 112 referências para este CoBEU.

Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel. Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*, reproduzida na Tabela 1, com a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita previamente⁽¹⁾. Para as questões de diagnóstico, foi utilizada a classificação e graus de recomendação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford* (Tabela 2)⁽²⁾. O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. Existem lesões pré-malignas? Se sim, quais e como conduzi-las?
2. Existe relação entre HPV e câncer do pênis? Se sim, qual?
3. Quais os fatores prognósticos importantes no câncer do pênis?
4. Quando indicar tratamento conservador, penectomia parcial, total e emasculação?
5. Existe indicação de linfadenectomia inguinal? Se sim, quando e para quem?
6. Existe indicação de quimioterapia sistêmica? Se sim, quando e para quem?

Metodologia do CoBEU

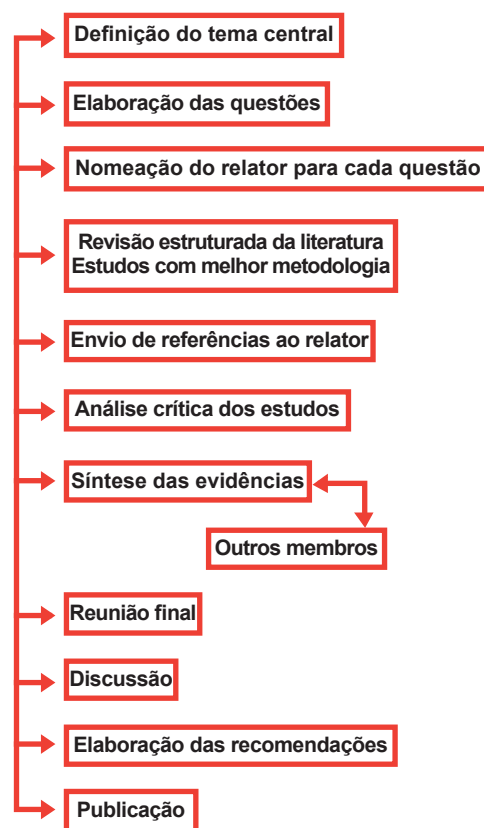


Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	Revisões sistemáticas ou estudos randomizados com casuística grande.	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
2	Estudos randomizados com casuística pequena.	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
3	Estudos prospectivos não randomizados.	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
4	Estudos retrospectivos.	C - Relatos e séries de casos clínicos.
5	Relatos de casos e opiniões.	C - Relatos e séries de casos clínicos. D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford simplificada para questões de diagnóstico

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia <u>ou</u> ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado.	A
2	Revisão sistemática de estudos de coortes <u>ou</u> ao menos um estudo comparativo duplo-cego.	B
3	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes.	B
4	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes.	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas.	D

1. Existem lesões pré-malignas? Se sim, quais e como conduzi-las?

O carcinoma epidermóide (CEP) é o tumor maligno mais comum do pênis. Fatores de risco para seu desenvolvimento incluem fimose, condições inflamatórias crônicas como balanopostite e líquen escleroatrófico, tratamento com psoralene, fotoquimioterapia ultravioleta A, tabagismo e infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV)⁽³⁻⁵⁾ (NE 2). A prevenção do CEP pressupõe identificação dos fatores de risco, detecção precoce de todas as lesões pré-cancerosas, tratamento da fimose, interrupção do hábito de fumar e prevenção da infecção pelo HPV^(3,5,6) (NE 4).

Algumas lesões penianas histologicamente benignas apresentam potencial de malignização ou associação com as do CEP. Numa grande série, 42% dos pacientes com CEP tiveram história prévia de lesões penianas⁽⁷⁾ (NE 4). As lesões pré-malignas incluem o corno cutâneo, balanite ceratótica, balanite xerótica obliterante (líquen escleroso) e a leucoplaquia. A verdadeira incidência de progressão de cada uma dessas para CEP é desconhecida⁽⁸⁾ (NE 4).

A papulose bowenóide, a eritroplasia de Queyrat e a doença de Bowen representam, histologicamente, o carcinoma *in situ* do pênis⁽⁹⁾ (NE 5). A papulose bowenóide invariavelmente apresenta curso benigno. Já a eritroplasia de Queyrat e a doença de Bowen podem progredir para carcinoma invasivo em 10% dos casos^(8,9) (NE 4).

Corno cutâneo

O corno cutâneo peniano é uma lesão rara que geralmente se desenvolve após lesões de pele pré-existentes, como verrugas, nevos, abrasão traumática ou neoplasia maligna. É caracterizado pelo crescimento excessivo e cornificação do epitélio, o qual forma uma protuberância sólida. Associa-se comumente com o HPV tipo 16^(8,10,11) (NE 4).

O tratamento consiste na excisão cirúrgica, com margem de tecido normal da base do corno. Essas

lesões podem recorrer e demonstrar alteração maligna em biópsia subsequente, mesmo quando a aparência histológica inicial é benigna. A literatura refere 37% de tumor maligno no tecido abaixo do corno cutâneo; portanto, é necessária cuidadosa avaliação histológica da base da lesão e seguimento clínico⁽⁸⁻¹¹⁾ (NE 4).

Balanite ceratótica, pseudo-epiteliomatosa

São crescimentos hiperkeratóticos na glândula e podem ter algumas das características microscópicas do carcinoma verrucoso. Essas lesões tendem a ser resistentes ao tratamento e a recidivar, podendo representar uma forma precoce de tumor. O tratamento inclui uso tópico de 5-fluorouracil, parcialmente efetivo, excisão cirúrgica, ablação por laser e criocirurgia. Essas lesões requerem em geral tratamento agressivo e seguimento⁽¹²⁻¹⁵⁾ (NE 4).

Balanite xerótica obliterante (líquen escleroatrófico)

É uma doença inflamatória crônica do prepúcio e glândula que se apresenta como áreas esbranquiçadas e aspecto fibroso, freqüentemente envolvendo o meato e algumas vezes estendendo-se à fossa navicular⁽¹⁶⁾. As lesões podem ser múltiplas e assumir aparência de mosaico. O meato pode aparecer branco, endurecido e edemaciado. Erosões na glândula, fissuras e estenose do meato podem ocorrer. Esta doença é mais comum em homens não-circuncidados, de meia-idade e diabéticos⁽⁶⁾. Os sintomas incluem dor, desconforto local, prurido, ereções dolorosas e obstrução urinária. A fimose no adulto é responsável pelo líquen escleroatrófico progressivo em 40% dos casos, sendo outros 40% devidos a reações inflamatórias subagudas não-específicas⁽¹⁷⁾ (NE 4). O líquen escleroatrófico pode também ser a causa de estenoses uretrais recorrentes.

A biópsia das lesões não é essencial em todos os casos e está indicada para diferenciar o câncer do pênis e

casos atípicos. O diagnóstico e o tratamento precoces da balanite xerótica obliterante são muito importantes na prevenção de complicações como estreitamento uretral⁽¹⁶⁾ (NE 4).

Há relatos documentando a associação de balanite xerótica obliterante com CEP, cujo desenvolvimento pode ocorrer longo tempo após a lesão ter sido tratada, mesmo com circuncisão^(18,19) (NE 5). Mais de 30% dos casos de CEP crescem a partir do líquen escleroatrófico⁽²⁰⁾ (NE 5), havendo séries com associação de até 55%⁽²¹⁻²³⁾ (NE 2). A associação entre líquen escleroatrófico e HPV é controversa. Há trabalhos que sugerem ser o líquen escleroatrófico a condição pré-neoplásica, especialmente nos tumores não relacionados ao HPV^(24,25). Um estudo mostrou incidência 2 vezes maior de infecção por HPV quando associado com líquen escleroatrófico⁽²⁶⁾.

O tratamento da balanopostite xerótica obliterante consiste na aplicação de cremes esteróide tópico (clobetasol), esteróides injetáveis e excisão cirúrgica⁽²⁷⁾ (NE 3). Pode-se utilizar laser (dióxido de carbono) com bom resultado⁽²⁸⁾ (NE 4). O tratamento medicamentoso tópico é útil nos estágios iniciais, leves, porém não é efetivo em todos os casos^(16,29) (NE 4).

O seguimento é essencial, sendo necessária biópsia se houver mudança no aspecto ou comportamento ou se a balanopostite persistir após a circuncisão⁽³⁰⁾ (NE 4).

Nas lesões intratáveis com os métodos convencionais, a substituição do tecido de revestimento da glândula com pele extragenital é uma alternativa a ser considerada para tratamento do líquen escleroatrófico e também das demais lesões pré-malignas^(31,32) (NE 4).

Leucoplaquia

Essas lesões apresentam-se como placas esbranquiçadas solitárias ou múltiplas que frequentemente envolvem o meato uretral; são comuns em pacientes diabéticos⁽³³⁾ (NE 5). O tratamento envolve a eliminação da irritação crônica e a circuncisão pode estar indicada. A excisão cirúrgica e a radiação têm sido usadas no tratamento, bem como o laser. Esta alteração pode estar associada com CEP e câncer verrucoso do pênis, precedendo ou ocorrendo simultaneamente⁽³³⁾ (NE 5).

Recomendações do CoBEU

1. Portadores de doenças penianas, com potencial malignidade, devem ser tratados com uma das estratégias disponíveis para a doença específica (NE 4; GR C).
2. Não há evidências para recomendar a melhor maneira de tratar e de seguir esses pacientes.
3. A biópsia peniana é recomendada no diagnóstico diferencial do câncer do pênis e casos atípicos (NE 5; GR D).

2. Existe relação entre HPV e câncer de pênis? Se sim, qual?

Existe forte indício em biologia molecular da associação entre infecção por HPV e carcinoma epidermóide de pênis (CEP).

Espécimes de 29 pacientes com CEP embebidos em parafina foram analisados, usando a técnica de PCR diferencial, encontrando-se nove (31%) contendo DNA de HPV 16 ou 18⁽³⁴⁾.

Outro estudo semelhante usando espécimes de 111 pacientes não tratados encontrou por hibridização do DNA de HPV em 70 deles (63,1%) com o tipo 16 em 69 e tipo 18 em dois. Material de outros 12 casos de CEP tratados mostrou HPV 16 em dois (16,7%)⁽³⁵⁾.

Relatos têm sugerido que o HPV tem sido detectado em 15% a 80% das lesões pré-carcinomas e CEP e que as proteínas virais E6 e E7 dos vírus de HPV 16 e 18 podem imortalizar culturas de células humanas inativando proteínas do ciclo regulatório celular e da apoptose. São capazes também de inativar os genes supressores celulares pRB e p53 propiciando o aparecimento de carcinoma epitelial⁽³⁶⁾.

Outro estudo foi realizado com 84 espécimes de CEP embebidos em parafina para detectar a presença de DNA de HPV e de mutação do p53. Foi possível aproveitar o material de 64 tumores nos quais a presença de HPV foi verificada em 26% dos casos com predominância do tipo 16. A mutação do p53 foi também encontrada em 26% dos espécimes e em muitos casos foi possível demonstrar a coexistência de HPV de alto risco com mutação do p53⁽³⁷⁾.

Para clarificar o papel do HPV, um extenso estudo foi realizado com pacientes portadores de condilomatose, displasia e CEP. O DNA do HPV estava presente em 42% de 155 casos de CEP, 90% de 30 casos de displasia e 100% de 12 casos de condilomatose. A prevalência de HPV em 42% dos CEP foi menor que os quase 100% presentes nos tumores de colo uterino e semelhante aos cerca de 50% que ocorrem nos

tumores vulvares. Houve diferenças estatisticamente significativas na prevalência de HPV nos vários tipos histológicos de CEP. As amostras foram positivas para HPV em 34,9% dos tumores queratinizados, 33,3% dos verrucosos, 80% da variante basilóide e 100% no subtipo verrucóide (*warty*), ambas lesões que predominam na glândula⁽³⁸⁾.

Duas vias de gênese do CEP parecem existir, do mesmo modo que para tumores vulvares. Os subtipos basilóides e verrucóides, os quais podem ser associados a HPV em 80% a 100% dos casos, têm como precursores a doença de Bowen, a eritroplasia de Queyrat e a papulose bowenóide, ao passo que os subtipos queratinizados e verrucosos não têm precursores bem estabelecidos. Talvez o líquen escleroatrófico e a hiperplasia de células escamosas precedam o tipo queratinizado, assim como o condiloma acuminado gigante pode anteceder o carcinoma verrucoso⁽³⁹⁾.

Um estudo visando estabelecer a prevalência da expressão de p53 e ki67 e sua relação com a ocorrência de HPV em CEP foi realizado em 11 espécimes embebidos em parafina. A expressão de p53 e ki67 ocorreu em 10/11 tumores (90,9%), ao passo que DNA de HPV foi achado em 72,7% dos espécimes. A análise seqüencial revelou a presença de HPV 16 em 62,5%, HPV 18 em 25% e HPV 53 em 12,5%. Entre os casos com expressão de p53 e ki67, HPV foi encontrado em 80% e 70% dos espécimes, respectivamente⁽⁴⁰⁾.

Um relato analisando 171 espécimes de CEP avaliou a influência da presença de HPV na doença de alto risco, a percentagem de tumores associados a HPV e a sobrevida dos pacientes. Os resultados mostram que o DNA de HPV foi encontrado em 29% dos tumores, com o subtipo 16 ocorrendo em 76% deles. A sobrevida doença específica em cinco anos foi de 90% no grupo contendo HPV e

78% no grupo sem infecção por HPV ($p = 0,03$). Na análise multivariada, a presença de HPV foi um fator preditivo independente da sobrevida doença específica ($p = 0,01$ com HR de 0,14)⁽⁴¹⁾.

Um trabalho recente analisou por PCR a presença de HPV em espécimes embebidos em parafina. Em 38 dos 49 espécimes foi identificado DNA de HPV sendo subtipo 16 em 32 (84,2%) e 18 em quatro (10,5%). Foram usados *primers* GPS+/GP6+ e My09/My11, sendo o segundo mais sensível; contudo, a combinação dos dois permitiu aumentar o número de casos positivos para HPV. Este estudo apresenta

a maior percentagem de CEP/HPV positivo jamais publicado até hoje⁽⁴²⁾.

Também tem sido constatado que a presença de infecção por HIV pode levar pacientes com HPV ao rápido desenvolvimento de CEP⁽⁴³⁾.

Recomendações do CoBEU

Apesar de existir associação entre HPV 16 e 18 em proporção significativa dos casos com CEP, não há evidência para recomendar o tratamento do HPV como medida preventiva específica de carcinoma epidermóide do pênis.

3. Quais os fatores prognósticos importantes no câncer de pênis?

O carcinoma epidermóide do pênis (CEP) origina-se com maior frequência na glândula (80%), seguindo-se o prepúcio (15%) e sulco coronal (5%); apresenta evolução insidiosa e progressão locorregional previsível. Sua disseminação se faz por via linfática para os linfonodos inguinais superficiais e a seguir inguinais profundos e cadeia ilíaca. É excepcional a infiltração de linfonodos pélvicos ou ilíacos, assim como metástases à distância, sem comprometimento prévio das cadeias inguinais⁽⁴⁴⁾.

Os principais fatores prognósticos do CEP estão relacionados no quadro 1⁽⁴⁵⁾ (NE 4).

Quadro 1. Fatores prognósticos do câncer de pênis

Condições clínicas
Estádio clínico
Tipo histológico e forma de apresentação
Grau histológico
Padrão morfológico de crescimento
Nível de invasão do tumor primário
Espessura do tumor primário
Expressão do p53

Condições clínicas

Pacientes em más condições clínicas (anemia, emagrecimento) têm pouca tolerância a tratamentos cirúrgicos agressivos e quimioterapia sistêmica⁽⁴⁶⁾ (NE 5).

Estádio clínico

A invasão do tumor primário, determinada pelo patologista na periferia da lesão, avalia a extensão desde a membrana basal intacta até a maior profundidade da neoplasia. Maior infiltração representa fator prognóstico adverso⁽⁴⁷⁾. O acometimento dos corpos

cavernosos, do corpo esponjoso e uretra também são considerados fatores importantes e predisõem o desenvolvimento de metástases linfonodais em 61%-75% dos casos^(45,48) (NE 4).

Setenta a 80% dos pacientes apresentam inicialmente doença restrita ao pênis (pT1/T2N0M0), sem metástases, e seu prognóstico é favorável⁽⁴⁴⁾ (NE 3). Em um estudo retrospectivo com 48 pacientes, nenhum paciente com tumor T1 apresentou metástase linfonodal; entretanto, 55% dos com tumor \geq T2 tinham linfonodos positivos⁽⁴⁷⁾ (NE 2).

Os pacientes com tumores T1, de graus 2 e 3, no entanto, podem apresentar metástases linfonodais em proporção variável de 10% a 67% casos⁽⁴⁹⁾ (NE 4).

Entre 20% e 30% dos casos de CEP apresentam metástases linfonodais⁽⁴⁴⁾ (NE 3). O acometimento de linfonodos das cadeias inguinal e ilíaca constitui o fator prognóstico independente mais importante no tumor de pênis^(50,51) (NE 3). Os tumores T3 (invasão da uretra ou próstata) e T4 (invasão de estruturas adjacentes) são agressivos e estão associados a maior incidência de metástases linfonodais⁽⁵²⁾ (NE 4).

O número de linfonodos acometidos é também fator de mau prognóstico e repercute na sobrevida livre de doença (Quadro 2), e estudo prospectivo mostrou melhor evolução dos casos tratados quando apenas um linfonodo se encontrava comprometido⁽⁵³⁾ (NE 4).

Outros fatores prognósticos independentes em caso de linfonodos positivos são: presença de metástases bilaterais inguinais metástases pélvicas e extensão extranodal. Em estudo com 102 pacientes pN+, o acometimento exclusivo da cadeia inguinal proporcionou sobrevida global em cinco anos de 65% dos casos, e todos aqueles com metástases em linfonodos pélvicos evoluíram para o óbito nesse período⁽⁵⁴⁾ (NE 4).

Quadro 2. Sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos^(53,55,56) (NE 4)

Linfonodos SLD
cN0 75%-93%
cN1 40%-70%
cN2 33%-50%
cN3 20%-34%

Existe erro de estadiamento clínico de linfonodos em até 50% dos casos⁽⁴⁴⁾ (NE 3).

Menos de 5% dos pacientes têm doença sistêmica e metástases à distância na ocasião do diagnóstico; porém, nestes casos o prognóstico é ruim e raramente a sobrevida é maior que um ano^(54,57) (NE 3).

Invasão linfovascular

A invasão linfovascular é fator independente de pior prognóstico em vários trabalhos^(44,47,51,54) (NE 3). Um estudo com 175 pacientes indicou serem o acometimento linfonodal, a invasão linfovascular e a espessura do tumor primário os fatores prognósticos mais importantes⁽⁵¹⁾ (NE 4). Em outro trabalho (n = 33), o estágio patológico (pT2-4), a presença de invasão linfovascular e o grau histológico do tumor foram variáveis independentes de prognóstico. ⁽⁴⁷⁾ (NE 4).

Tipo histológico e forma de apresentação

O câncer de pênis, de acordo com suas características histopatológicas e formas de apresentação é classificado em seis tipos (Quadro 3).

Estes seis tipos apresentam características próprias e identificaram-se três grupos de risco levando-se em consideração o desenvolvimento de metástases regionais e a sobrevida:

Quadro 3. Variantes histológicas do CEP⁽⁵⁸⁾ (NE 4)

Carcinoma epidermóide usual (CE)
Carcinoma epidermóide basilóide (CB)
Carcinoma verrucoso (CV)
Carcinoma epidermóide sarcomatóide (CS)
Carcinoma epidermóide verrucóide (CVV) (<i>Warty</i>)
Carcinoma epidermóide papilar (CP)

Baixo Risco: Carcinoma verrucoso, que caracteristicamente não apresenta metástases, mesmo quando atinge grande tamanho. Também o carcinoma papilar e o carcinoma verrucóide (*Warty*) desenvolvem metástases raramente e são de baixo risco.

Risco Intermediário: Carcinoma epidermóide usual.

Alto Risco: O carcinoma basilóide e o carcinoma sarcomatóide, em geral invasivos e de alto grau, apresentam incidência elevada de metástases e mortalidade. Os carcinomas sarcomatóides são muito raros (1% a 2%) e acometem pacientes mais jovens⁽⁵⁸⁾.

Grau histológico

É preditivo para envolvimento linfonodal⁽⁵¹⁾ (NE 4). Em estudo retrospectivo, 43 de 52 pacientes (83%) com tumores indiferenciados ou invasivos apresentaram metástases inguinais, contra um de 24 pacientes (4%) com tumores graus 1 e 2⁽⁴⁸⁾ (NE 4). Em outro estudo, a presença de mais de 50% de tumor grau 3 foi um dos três fatores prognósticos mais importantes, junto com o estágio e invasão vascular, e 61% dos pacientes com este grau tinham metástases linfonodais (p = 0,001)⁽⁴⁷⁾ (NE 4).

Padrão morfológico de crescimento

Há correlação entre o padrão morfológico de crescimento, a evolução e prognóstico do CEP, segundo quatro padrões principais⁽⁵⁹⁾ (NE 3):

- Crescimento superficial: tumor plano, do tipo epidermóide bem diferenciado, que invade a lâmina própria em geral superficialmente. Corresponde a 1/3 dos casos e tem baixa incidência de metástases inguinais. Nos casos mais avançados pode apresentar nodulação com invasão do corpo cavernoso, aumentando o risco de disseminação tumoral.
- Crescimento vertical: grande lesão ulcerada com padrão de crescimento sólido, ocorrendo em 20% dos pacientes. Habitualmente são tumores invasivos do corpo cavernoso, com alto índice de metastatização.
- Verrucoso: cerca de 20% a 30% dos tumores de pênis são exofíticos com crescimento lento e apresentam três padrões histológicos: verrucoso propriamente dito, papilar e verrucóide (warty). Apresentam baixo índice de metástases.
- Multicêntrico: definido como duas ou mais lesões separadas por tecido benigno. São tumores raros, sendo mais comuns no prepúcio, e podem estar associados a líquen escleroatrófico. Costumam recidivar localmente após a ressecção da lesão primária, porém o índice de metástases é baixo.

Espessura do tumor primário

A espessura do tumor primário é medida pelo patologista em milímetros, da superfície da lesão até a maior profundidade da neoplasia. Vários estudos apontam a importância da espessura do tumor primário como fator prognóstico. Tumores com espessura > 5 mm têm pior prognóstico do que aqueles com até 5 mm^(45,47,60) (NE 4).

Expressão do p53

A proteína p53 é fator preditivo importante de sobrevida dos pacientes com câncer de pênis, pois quanto maior for a expressão do p53 (p53+), pior é o prognóstico e maior a ocorrência de óbitos^(56,61) (NE 4).

Padrão de invasão

O padrão de invasão do tumor primário foi analisado em 112 pacientes, com seguimento médio de 76 meses, submetidos a amputação do pênis e linfadenectomia. O padrão infiltrativo (invasão em blocos celulares que infiltram o estroma) mostrou em análise multivariada ser fator independente de risco para o acometimento de linfonodos⁽⁶²⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

- Recomenda-se a utilização do estágio clínico, presença de invasão linfovascular e grau histológico para decisão terapêutica adequada.

4. Quando indicar tratamento conservador, penectomia parcial, total e emasculação?

O tratamento conservador pode ser indicado para os pacientes portadores de Ta/T1 G1/2 desde que o seguimento seja efetuado rigorosamente. As alternativas mais utilizadas são a crioterapia⁽⁶³⁾, o creme de 5- fluorouracil⁽⁶³⁾, o laser (CO₂ ou Nd-YAG)⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾, quimioterapia e a radioterapia ou braquiterapia⁽⁶⁸⁻⁷³⁾.

Com a radioterapia e o laser, a incidência de preservação do órgão é de 55%-84%. Não há diferença no índice de recidiva local (15%-25%) entre estas modalidades⁽⁷⁴⁾ (NE 5).

Tratamento conservador com radio ou quimioterapia é mais efetivo em pacientes acima de 60 anos de idade portadores de neoplasia bem ou moderadamente diferenciadas com tumores menores que 4 cm. A sobrevida em cinco anos é de 88% no T1, 71% no T2 e 68% no T3⁽⁶⁹⁾ (NE 4).

Recentes estudos têm demonstrado que a excisão conservadora acompanhada de métodos reconstrutivos permite bons resultados oncológicos aliados à manutenção de um bom aspecto cosmético do pênis. Este fato se baseia na observação de que em muitos pacientes uma margem livre de 2 cm não é necessária⁽⁷⁵⁾ (NE 5).

Pietrzak et al.⁽⁷⁶⁾ (NE 4) recentemente demonstraram que com a utilização de técnicas de excisão e reconstrução em 39 pacientes com seguimento médio de 16 meses, apenas um (2,5%) apresentou recidiva local. Estes pacientes necessitam de acompanhamento por longo tempo, uma vez que recidivas tardias têm sido observadas em até 50% dos pacientes tratados com tais técnicas^(77,78) (NE 3).

A verificação da presença de margem cirúrgica no ato operatório reduziu significativamente estes índices (9%-24%)⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ (NE 4). Limitações desta alternativa incluem: lesões mais proximais e tumores invasivos.

Geralmente, a recidiva local não tem forte impacto na sobrevida^(69,74,82-84) (NE 4).

Para os pacientes não aptos a realizar um seguimento meticoloso, a amputação parcial está recomendada.

Tumor T1G3; T2

De acordo com a extensão tumoral, podem ser consideradas as seguintes alternativas: amputação parcial, total ou emasculação^(74,83,84). Tratamento conservador, sem amputação, pode ser considerado em casos muito selecionados, com tumor compreendendo menos da metade da glândula e naqueles em que é possível realização de seguimento meticoloso. A recidiva após a penectomia parcial, indicada em casos de tumores distais com preservação de parte da haste peniana, varia entre 0% e 11%⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾ (NE 4).

Penectomia total acompanhada de uretostomia perineal é principalmente indicada nos casos em que o tumor envolve extensamente o terço proximal do pênis e nos tumores que infiltram a uretra e/ou o corpo cavernoso. Nas lesões envolvendo o escroto, períneo e parede anterior do abdômen, retirada completa da neoplasia acompanhada de escrotoectomia e orquiectomia bilateral (emasculação) pode ser necessária⁽⁸⁸⁾ (NE 5).

Recidiva local

Em caso de recidiva local, tratamento conservador pode ser empregado se não houver invasão de corpo cavernoso⁽⁸⁴⁾ (NE 5). Todavia, se houver recidiva com infiltração local, amputação parcial ou total está indicada.

Recomendações do CoBEU

1. Indica-se tratamento conservador com excisão nos tumores pequenos, superficiais e diferenciados (NE 4; GR C).
2. A penectomia parcial ou total deve ser indicada nos tumores que invadem o corpo cavernoso (T2 e T3) (NE 4; GR C).
3. Recomenda-se para os pacientes que não aceitam tratamento cirúrgico, radioterapia, laser, crioterapia ou quimioterapia.
4. A emasculação está indicada nos tumores que invadem o períneo, escroto e parede anterior do abdômen (T4) (NE 5; GR D).

5. Existe indicação de linfadenectomia inguinal? Se sim, quando e para quem?

Nos pacientes portadores de carcinoma epidermóide do pênis (CEP), a presença e extensão das metástases que envolvem os linfonodos inguinais são fatores preditivos significativos de progressão e sobrevida⁽⁸⁹⁾ (NE 4).

Embora o valor terapêutico das linfadenectomias inguinais seja reconhecido, principalmente em casos sem adenomegalia, esse tema é ainda controverso pela dificuldade do estadiamento regional de maneira não-invasiva^(90,91).

Esta imprecisão é significativa, ocorrendo erros de subestadiamento de aproximadamente 20% nos pacientes com linfonodos inguinais sem alterações clínicas e de superestadiamento em 50% daqueles com palpação suspeita⁽⁸⁷⁾ (NE 4).

Corroborando estes dados, estudo prospectivo com 50 pacientes portadores de CEP submetidos a linfadenectomias sistemáticas mostrou 19% de subestadiamento em doença clinicamente localizada e 51,5% de superestadiamento entre aqueles com linfonodomegalia⁽⁴⁴⁾ (NE 3).

A melhor acurácia no estadiamento obtida com avanços propedêuticos por meio de exames de imagem (ressonância magnética, tomografia computadorizada e linfocintilografia dinâmica) não fornece, ainda, dados confiáveis para evitar a linfadenectomia nos pacientes sem linfonodos inguinais palpáveis^(44,92,93) (NE 3).

As falhas no estadiamento clínico não teriam importância significativa se as técnicas cirúrgicas das linfadenectomias tivessem índices aceitáveis de complicações pós-operatórias, entre as quais se destacam as necroses cutâneas, infecções, fístulas linfáticas, linfoceles e edema de membros inferiores^(94,95) (NE 4).

As principais controvérsias que persistem sobre as linfadenectomias versam sobre os critérios de indicação, a técnica cirúrgica a ser empregada, e o momento de sua realização, ou seja, concomitante à terapia da

lesão primária ou em tempo operatório tardio. Além das informações obtidas no exame físico das regiões inguinais e de exames de imagem, reconhecem-se vários fatores prognósticos relacionados à lesão primária que determinam maior risco de disseminação do CEP e que, na atualidade, influenciam a decisão sobre a indicação das linfadenectomias. Destacam-se aqui o estágio do tumor primário (T2-T4), o grau de anaplasia celular (G2-G3) e a presença de invasão venosa ou linfática, que representam parâmetros independentes na predição de comprometimento linfonodal^(62,96,97) (NE 4).

Confirmando estes conceitos, um estudo retrospectivo com 48 pacientes submetidos a tratamento da lesão primária e linfadenectomia inguinal utilizando análise uni ou multivariada concluiu que o estágio patológico, a invasão vascular e a presença de mais de 50% de células neoplásicas indiferenciadas foram os preditores mais significativos de metástase linfonodal. Nenhum dos 15 tumores pT1-G1 apresentou invasão vascular ou metástase. Dos 33 tumores pT2/T4, 18 (50%) tinham moléstia metastática⁽⁴⁷⁾ (NE 4).

Outro trabalho valida a associação do estágio da lesão primária e do grau de anaplasia como fatores preditivos para presença de micrometástases linfonodais em pacientes com CEP cujos linfonodos não eram palpáveis. A incidência de nodos positivos em 37 pacientes avaliados prospectivamente e em 66 retrospectivamente foi de 0% no grupo de baixo risco (pT1G1) e de 83,3% nos tumores de alto risco (pT3-T4, G3)⁽⁹⁸⁾ (NE 3).

Outra avaliação prospectiva com 50 pacientes submetidos a linfadenectomia sistemática correlacionou achados da lesão primária e os dos linfonodos regionais. Concluiu que o grupo ideal para observação vigilante é aquele constituído por portadores de lesões pT1-G1. As combinações de estádios mais avançados ou histologia desfavorável acompanharam-se de índices significativos de disseminação regional⁽⁴⁴⁾ (NE 3).

A associação destes fatores de risco empregando o modelo estatístico de regressão logística permitiu a elaboração de um nomograma com poder de prever envolvimento linfonodal com bom índice de concordância (0,87). Este estudo multicêntrico baseou-se na análise retrospectiva de 175 pacientes com CEP entre 1980-2002⁽⁹⁹⁾ (NE 4).

A realização de linfadenectomias nos casos de infiltração inguinal maciça tem indicação como parte de terapia multimodal visando controle da doença ou com finalidade higiênica buscando melhor qualidade de vida ou, ainda, diminuição dos riscos de rotura vascular pela infiltração tumoral. Comprometimento de linfonodos pélvicos traduz doença avançada e a indicação de linfadenectomia pélvica tem indicação inconsistente, pois aparentemente não agrega sobrevida. A quimioterapia sistêmica deve ser considerada^(44,89) (NE 3).

Classicamente, o momento da realização da linfadenectomia é de quatro a seis semanas após o tratamento da lesão peniana, período em que o paciente é submetido a antibioticoterapia, benéfica nos casos

de tumores ulcerados e infectados com o propósito de diminuir as complicações cirúrgicas inguinais, além de diminuir os índices de superestadiamento clínico decorrente do infartamento linfático de origem inflamatória. Na atualidade considera-se o tratamento simultâneo da lesão peniana e dos linfonodos inguinais, principalmente nos casos de lesões primárias, pequenas e pouco infectadas^(44,100) (NE 3).

Recomendações do CoBEU

A linfadenectomia inguinal no CEP tem indicação nas seguintes condições:

- nos pacientes com linfonodos inguinais impalpáveis com lesão primária que apresenta alto risco de disseminação linfática: pT1G2-G3, pT2-T4 (NE 3; GR B).
- nos pacientes com adenomegalia inguinal palpável, após o uso de antibióticos por 4 a 6 semanas (NE 3; GR B).
- como parte de terapia multimodal em tumores regionalmente avançados (NE 3; GR B).

6. Existe indicação de quimioterapia sistêmica? Se sim, quando e para quem?

Inexistem estudos prospectivos randomizados sobre quimioterapia sistêmica no câncer de pênis (CEP). A maioria das publicações refere-se a relatos de casos ou a estudos retrospectivos com pequeno número de pacientes. Estes estudos são de difícil análise, devido à seleção heterogênea de pacientes e às diferentes combinações de drogas e doses utilizadas.

Os agentes que demonstram alguma efetividade nesta neoplasia são: bleomicina, metotrexato, cisplatina, 5-fluorouracil e vincristina. A combinação de drogas parece ser superior ao uso de agentes únicos^(45,101-104) (NE 4). Os esquemas mais utilizados baseiam-se em informações advindas da experiência com as neoplasias malignas da cabeça e pescoço, porém não existe um esquema de poliquimioterapia considerado padrão⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

A quimioterapia sistêmica pode ser neo-adjuvante, adjuvante ou para doença disseminada.

Quimioterapia neo-adjuvante na doença locorregional

Quimioterapia neo-adjuvante tem sido utilizada predominantemente em duas situações^(45,105) (NE 4):

1. Em pacientes portadores de metástases linfonodais consideradas irresssecáveis;
2. Combinada com tratamento conservador da lesão primária em pacientes com tumores localizados com o intuito de preservar o órgão.

Na maior revisão disponível na literatura recente, totalizando 35 pacientes com metástases inguinais inicialmente irresssecáveis tratados com poliquimioterapia contendo cisplatina, identificou-se que 24 (68%) apresentaram respostas objetivas e 15 (43%) deles puderam ser submetidos a linfadenectomia inguinal completa. Oito destes pacientes (23% do total) apresentaram intervalo livre de doença entre um e dez anos⁽⁵⁷⁾ (NE 4).

Edsmyr et al. trataram 42 pacientes portadores de carcinomas T1/T2 com uma combinação de

bleomicina intramuscular seguida de radioterapia pélvica. Somente quatro pacientes necessitaram de amputação peniana e a sobrevida de cinco anos foi de 77%⁽¹⁰⁶⁾ (NE 4). Modig et al. analisaram 25 pacientes T1 com o mesmo esquema de tratamento e apresentaram resultados similares. Recidivas locais ocorreram em 20% dos casos e a sobrevida foi de 100% após oito anos, com grande morbidade⁽¹⁰⁷⁾ (NE 4).

Poliquimioterapia neo-adjuvante com vincristina, metotrexato e bleomicina (esquema VMB) seguida de exérese com laser CO₂ de lesões T1N0 exofíticas selecionadas foi avaliada em uma série de 27 pacientes. Respostas completas foram obtidas em 12 pacientes (44%). Em 23 casos (87%) evitou-se a amputação peniana e após um período mínimo de seguimento de quatro anos a sobrevida câncer-específica foi de 100% e a sobrevida global de 92%⁽¹⁰⁸⁾ (NE 4).

Quimioterapia adjuvante na doença locorregional

Existem raros estudos sobre quimioterapia adjuvante no (CEP) nesta situação.

Pizzocaro et al. analisaram 25 pacientes submetidos a linfadenectomia e que foram tratados com esquema VMB adjuvante devido a metástases linfonodais. Sete (28%) apresentavam também os linfonodos pélvicos comprometidos. Somente quatro pacientes (16%) apresentaram recidiva tumoral e a sobrevida de cinco anos foi de 82%. Pacientes com comprometimento bilateral dos linfonodos inguinais e/ou comprometimento dos linfonodos pélvicos representaram um grupo de prognóstico ruim. Nenhum paciente com N1 (linfonodo único superficial comprometido) apresentou recidiva tumoral, sugerindo que para este grupo de pacientes não existe necessidade de quimioterapia adjuvante⁽¹⁰⁹⁾ (NE 4). Segundo os autores, isto se comparou favoravelmente com uma série histórica de 31 pacientes tratados exclusivamente com linfadenectomia, cuja recidiva

tumoral foi de 45% e a sobrevida de cinco anos foi de 37%⁽¹⁰⁹⁾ (NE 5).

Um estudo retrospectivo avaliou o uso de cisplatina, metotrexato e bleomicina (esquema CMB) e o resultado parece demonstrar vantagem para pacientes com metástases linfonodais mínimas, apesar da alta toxicidade do tratamento⁽¹¹⁰⁾ (NE 4).

Quimioterapia na doença disseminada

O maior estudo existente, prospectivo, não randomizado, incluiu 45 pacientes provenientes de 31 instituições. O esquema utilizado foi cisplatina, metotrexato e bleomicina (CMB), repetido a cada 21 dias e mantido por seis ciclos para os pacientes com respostas completas. Cinco pacientes foram excluídos do estudo por terem utilizado quimioterapia prévia. Dos 40 pacientes restantes, somente seis terminaram o protocolo. Respostas completas e parciais foram obtidas em oito (32%) casos. Entretanto, a toxicidade foi grave, com 11% de mortalidade relacionada ao tratamento e 17% de complicações gravíssimas, impedindo outras análises deste esquema de tratamento⁽¹¹¹⁾ (NE 3).

Estudos baseados na combinação de 5-FU com cisplatina sugerem índices de resposta similares aos

do CMB, mas com menor morbidade relacionada ao tratamento^(102-104,112) (NE 4).

Pelas características dos estudos publicados, todos não randomizados, não existem evidências de que a quimioterapia sistêmica aumente a sobrevida destes pacientes.

Recomendações do CoBEU

- Em pacientes portadores de CEP, com acometimento locorregional, a quimioterapia neo-adjuvante associada ao tratamento local pode evitar amputação peniana em casos selecionados, preferencialmente no âmbito de estudos clínicos.
- Quimioterapia neo-adjuvante pode ser recomendada em casos com comprometimento linfonodal considerado irressecável, pois pode promover ressecabilidade (NE 4)
- Quimioterapia adjuvante é indicada, em casos selecionados, para pacientes com comprometimento linfonodal inguinal extenso ou dos linfonodos pélvicos (NE 4)
- Embora o papel da quimioterapia na doença disseminada seja paliativo esta pode ser recomendada, pesando-se os riscos e benefícios do tratamento (NE 3).

- Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas. SP: CoBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
- Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence. Oxford University 2002 [cited Nov 2006]; Available from: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
- Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Mar;54(3):369-91; quiz 91-4.
- Hunter-Mellado R, Rodriguez P. Squamous cell carcinoma of the penis. *Bol Asoc Med P R.* 1990 Sep;82(9):416-8.
- Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000(205):189-93.
- Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int.* 2002 Sep;90(5):498-506.
- Bouchot O, Auvigne J, Peuvrel P, Glemain P, Buzelin JM. Management of regional lymph nodes in carcinoma of the penis. *Eur Urol.* 1989;16(6):410-5.
- Schellhammer PF, Jordan GH, Robey EL, Spaulding JT. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum. *Urol Clin North Am.* 1992 Feb;19(1):131-42.
- Grossman HB. Premalignant and early carcinomas of the penis and scrotum. *Urol Clin North Am.* 1992 May;19(2):221-6.
- Solivan GA, Smith KJ, James WD. Cutaneous horn of the penis: its association with squamous cell carcinoma and HPV-16 infection. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Nov;23(5 Pt 2):969-72.
- de la Pena Zarzuelo E, Carro Rubias C, Sierra E, Delgado JA, Silmi Moyano A, Resel Estevez L. [Cutaneous horn of the penis]. *Arch Esp Urol.* 2001 May;54(4):367-8.
- Jenkins DJr., Jakubovic HR. Pseudoepitheliomatous, keratotic, micaceous balanitis. A clinical lesion with two histologic subsets: hyperplastic dystrophy and verrucous carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Feb;18(2 Pt 2):419-22.
- Irvine C, Anderson JR, Pye RJ. Micaceous and keratotic pseudoepitheliomatous balanitis and rapidly fatal fibrosarcoma of the penis occurring in the same patient. *Br J Dermatol.* 1987 May;116(5):719-25.
- Beljaards RC, van Dijk E, Hausman R. Is pseudoepitheliomatous, micaceous and keratotic balanitis synonymous with verrucous carcinoma? *Br J Dermatol.* 1987 Nov;117(5):641-6.
- Bargman H. Pseudoepitheliomatous, keratotic, and micaceous balanitis. *Cutis.* 1985 Jan;35(1):77-9.
- Das S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans--a review. *World J Urol.* 2000 Dec;18(6):382-7.
- Aynaud O, Piron D, Casanova JM. Incidence of preputial lichen sclerosis in adults: histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Dec;41(6):923-6.
- Dore B, Grange P, Irani J, Aubert J. [Atrophic sclerosis lichen and cancer of the glans]. *J Urol (Paris).* 1989;95(7):415-8.
- Campus GV, Alia F, Bosincu L. Squamous cell carcinoma and lichen sclerosis et atrophicus of the prepuce. *Plast Reconstr Surg.* 1992 May;89(5):962-4.
- Alvarez AC, Meijide RF, Rodriguez GL, Anton BI, Zungri TE, Antonio O-RJ. [Verrucous carcinoma of the penis arising from a lichen planus. A true preneoplastic lesion?]. *Actas Urol Esp.* 2006 Jan;30(1):90-2.
- Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosis in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol.* 2001 Jul;145(1):85-9.
- Pietrzak P, Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):74-6.
- Nyirady P, Borka K, Banfi G, Kelemen Z. Lichen sclerosis in the urological practice. *Orv Hetil.* 2006 Nov 5;147(44):2125-9.
- Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosis in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol.* 2003 Nov;27(11):1448-53.
- Perceau G, Derancourt C, Clavel C, Durlach A, Pluot M, Lardennois B et al. Lichen sclerosis is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol.* 2003 May;148(5):934-8.
- Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosis and oncogenic human papillomavirus infection. *Int J Dermatol.* 2006 Jun;45(6):681-3.
- Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, von Krogh G. Penile lichen sclerosis et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Mar;40(3):451-7.
- Windahl T. Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosis effective in the long run? *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(3):208-11.
- Vincent MV, Mackinnon E. The response of clinical balanitis xerotica obliterans to the application of topical steroid-based creams. *J Pediatr Surg.* 2005 Apr;40(4):709-12.
- Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosis: a multicenter survey. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1359-63.
- Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int.* 2006 Sep;98(3):532-6.
- Palminteri E, Berdondini E, Lazzeri M, Mirri F, Barbagli G. Resurfacing and Reconstruction of the Glans Penis. *Eur Urol.* 2007 Jan 22.
- Kolde G, Vakilzadeh F. [Epidermolytic leukoplakia: an unusual precancerous condition]. *Z Hautkr.* 1986 May 1;61(9):624-5.
- Wiener JS, Effert PJ, Humphrey PA, Yu L, Liu ET, Walther PJ. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous-cell carcinoma of the penis: a retrospective analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J Cancer.* 1992 Mar 12;50(5):694-701.
- Iwasawa A, Kumamoto Y, Fujinaga K. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *J Urol.* 1993 Jan;149(1):59-63.
- Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. *BJU Int.* 1999 Sep;84(5):579-86.
- Levi JE, Rahal P, Sarkis AS, Villa L. Human papillomavirus DNA and p53 status in penile carcinomas. *Int J Cancer.* 1998 Jun 10;76(6):779-83.
- Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2001 Oct;159(4):1211-8.
- Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol.* 2004 Feb;193(1):35-44.

REFERÊNCIAS

40. Gentile V, Vicini P, Giacomelli L, Cardillo MR, Pierangeli A, Degener AM. Detection of human papillomavirus DNA, p53 and ki67 expression in penile carcinomas. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Jan-Mar;19(1):209-15.
41. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1078-81.
42. Pascual A, Pariente M, Godinez JM, Sanchez-Prieto R, Atienzar M, Segura M et al. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. *Histol Histopathol*. 2007 Feb;22(2):177-83.
43. Sanders CJ. Condylomata acuminata of the penis progressing rapidly to invasive squamous cell carcinoma. *Genitourin Med*. 1997 Oct;73(5):402-3.
44. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. *Can J Urol*. 2005 Feb;12 Suppl 1:30-6; discussion 97-8.
45. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. EAU Guidelines on Penile Cancer. *Eur Urol*. 2004 Jul;46(1):1-8.
46. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am*. 1992 May;19(2):247-56.
47. 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 Apr;165(4):1138-42.
48. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol*. 1995 Oct;154(4):1364-6.
49. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol*. 1993 Mar;149(3):492-7.
50. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2315-21.
51. Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, Cunico SC, Fandella A, Martignoni G et al. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2103-8; discussion 8.
52. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. *BJU Int*. 2000 Feb;85(3):299-301.
53. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. *BJU Int*. 2000 Oct;86(6):690-3.
54. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. *J Surg Oncol*. 2006 Feb 1;93(2):133-8.
55. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):816-9.
56. Lopes A, Bezerra AL, Pinto CA, Serrano SV, de Mell OC, Villa LL. p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):81-6.
57. Culkun DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):359-65.
58. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol*. 2001 Apr;9(2):111-20.
59. Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G, Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993 Aug;17(8):753-63.
60. Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol*. 2001 Oct;14(10):963-8.
61. Gil AO, Pompeo ACL, Sarkis AS, Matsuo M, Motta THB, Arap S. Evaluation of the influence of protein p53 in penile carcinoma. *Braz J Urol*. 2002;28(1):33-9.
62. Guimaraes GC, Lopes A, Campos RS, Zequi Sde C, Leal ML, Carvalho AL et al. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. *Urology*. 2006 Jul;68(1):148-53.
63. Singh I, Khaitan A. Current trends in the management of carcinoma penis--a review. *Int Urol Nephrol*. 2003;35(2):215-25.
64. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, Waidelich R, Hofstetter A, Schneede P. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol*. 2002 Dec;168(6):2418-21; discussion 21.
65. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol*. 1997;32(1):5-15.
66. van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1670-1.
67. Windahl T, Hellsten S. Laser treatment of localized squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*. 1995 Sep;154(3):1020-3.
68. Crook J, Grimard L, Tsihlias J, Morash C, Panzarella T. Interstitial brachytherapy for penile cancer: an alternative to amputation. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):506-11.
69. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol*. 2000 Sep;38(3):306-12.
70. Kiltie AE, Elwell C, Close HJ, Ash DV. Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis: the Cookridge Hospital experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000;12(1):25-31.
71. Mahlmann B, Doehn C, Feyerabend T. [Radiotherapy of penis carcinoma]. *Urologe A*. 2001 Jul;40(4):308-12.
72. Rozan R, Albuissou E, Giraud B, Donnarieix D, Delannes M, Pigneux J et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiother Oncol*. 1995 Aug;36(2):83-93.
73. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, Douglas P, Do HP, Jichlinski P et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer*. 2001 Jan;37(2):198-203.
74. Ficarra V, Maffei N, Piacentini I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani W. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. *Urol Int*. 2002;69(3):169-73.
75. Bouchot O, Boullanger P, Buzelin JM. [Inguinal lymphadenectomy in cancer of the penis: surgical techniques and indications]. *Prog Urol*. 1997 Sep;7(4):665-73.
76. Pietrzak P, Corbishley C, Watkin N. Organ-sparing surgery for invasive penile cancer: early follow-up data. *BJU Int*. 2004 Dec;94(9):1253-7.
77. Sanchez-Ortiz RF, Pettaway CA. Natural history, management, and surveillance of recurrent squamous cell penile carcinoma: a risk-based approach. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov;30(4):853-67.
78. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma:

- results after long-term followup. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2118-21.
79. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, Gayed MS, Touijer AK, Greene GF et al. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. *J Urol.* 2003 Feb;169(2):500-2.
 80. Davis JW, Schellhammer PF, Schlossberg SM. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma. *Urology.* 1999 Feb;53(2):386-92.
 81. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am.* 1992 May;19(2):291-304.
 82. Koch MO, Smith JA, Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am.* 1994 Nov;21(4):739-43.
 83. Stancik I, Holdt W. Penile cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol.* 2003 Nov;13(6):467-72.
 84. Hakenberg OW, Wirth MP. Issues in the treatment of penile carcinoma. A short review. *Urol Int.* 1999;62(4):229-33.
 85. Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, Bargmann H, Heidenreich A, Engelmann U. Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Int.* 1999;62(4):238-44.
 86. Ficarra V, D'Amico A, Cavalleri S, Zanon G, Mofferdin A, Schiavone D et al. Surgical treatment of penile carcinoma: our experience from 1976 to 1997. *Urol Int.* 1999;62(4):234-7.
 87. McDougal WS, Kirchner FK, Jr, Edwards RH, Killion LT. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol.* 1986 Jul;136(1):38-41.
 88. Saint F, Legeais D, Leroy X, Biserte J, Gosselin B, Mazeman E. [Therapeutic management of epidermoid carcinoma of the penis: anatomoclinical discussion and review of the literature]. *Prog Urol.* 2000 Feb;10(1):128-33.
 89. Sanchez-Ortiz RF, Pettaway CA. The role of lymphadenectomy in penile cancer. *Urol Oncol.* 2004 May-Jun;22(3):236-44; discussion 44-5.
 90. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, van Tinteren H et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. *Eur Urol.* 2005 May;47(5):601-6; discussion 6.
 91. Rubio-Briones J, Villavicencio H, Regalado R, Chechile G, Algaba F, Monreal F et al. [Squamous cell carcinoma of the penis: treatment protocol according to our 14 years of experience]. *Arch Esp Urol.* 1997 Jun;50(5):473-80.
 92. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2191-4.
 93. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, van Tinteren H, Nieweg OE. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. *J Urol.* 2003 Sep;170(3):783-6.
 94. Bouchot O, Rigaud J, Maillat F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol.* 2004 Jun;45(6):761-5; discussion 5-6.
 95. Nelson BA, Cookson MS, Smith JA, Jr, Chang SS. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):494-7.
 96. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Cerruto MA, Novara G, Cavalleri S et al. Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(2):245-50.
 97. Hungerhuber E, Schlenker B, Karl A, Frimberger D, Rothenberger KH, Stief CG et al. Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. *Urology.* 2006 Sep;68(3):621-5.
 98. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol.* 2001 May;165(5):1506-9.
 99. Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G et al. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol.* 2006 May;175(5):1700-4; discussion 4-5.
 100. d'Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA, Martins MH, Denardi F, Netto NR, Jr. Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):498-501; discussion
 101. Eisenberger MA. Chemotherapy for carcinomas of the penis and urethra. *Urol Clin North Am.* 1992 May;19(2):333-8.
 102. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer.* 1990 Feb 1;65(3):433-8.
 103. Roth AD, Berney CR, Rohner S, Allal AS, Morel P, Marti MC et al. Intra-arterial chemotherapy in locally advanced or recurrent carcinomas of the penis and anal canal: an active treatment modality with curative potential. *Br J Cancer.* 2000 Dec;83(12):1637-42.
 104. Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol.* 1992 Mar;147(3):630-2.
 105. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol.* 2007 Apr;177(4):1335-8.
 106. Edsmyr F, Andersson L, Esposti PL. Combined bleomycin and radiation therapy in carcinoma of the penis. *Cancer.* 1985 Sep 15;56(6):1257-63.
 107. Modig H, Duchek M, Sjodin JG. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol.* 1993;32(6):653-5.
 108. Bandieramonte G, Lepera P, Marchesini R, Andreola S, Pizzocaro G. Laser microsurgery for superficial lesions of the penis. *J Urol.* 1987 Aug;138(2):315-9.
 109. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. [Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan]. *Arch Ital Urol Androl.* 1996 Jun;68(3):169-72.
 110. Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int.* 2006 Dec;98(6):1225-7.
 111. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkun DJ et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol.* 1999 Jun;161(6):1823-5.
 112. Kattan J, Culine S, Droz JP, Fadel E, Court B, Perrin JL et al. Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. *Urology.* 1993 Nov;42(5):559-62.

Carcinoma Urotelial do Trato Urinário Superior

Introdução.....	Pág. 23
Perguntas respondidas.....	Pág. 23
1. Quais os exames indicados para o diagnóstico e estadiamento dos tumores uroteliais do trato urinário superior?.....	Pág. 24
2. Existe indicação de tratamento endourológico para os pacientes com tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, quando e para quais casos?.....	Pág. 26
3. Existe indicação de cirurgia aberta conservadora para pacientes com tumores uroteliais do trato superior? Se sim, por que via de acesso e para quais casos?.....	Pág. 28
4. Existe indicação de cirurgia radical para os tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, por que via de acesso e para quais casos?.....	Pág. 30
5. Quais os fatores prognósticos dos tumores uroteliais do trato urinário superior?.....	Pág. 32
6. Existe indicação de tratamento tópico adjuvante para os pacientes com tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, para quais casos?.....	Pág. 33
7. Existe indicação de tratamento quimioterápico adjuvante, neo-adjuvante ou paliativo? Se sim, com quais esquemas?.....	Pág. 34
Autores.....	Pág. 37

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU]
Marcus Vinicius Sadi [TiSBU]
Walter José Koff [TiSBU]
Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU]
Ubirajara Ferreira [TiSBU]
Otávio Clark [Oncologista]
Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Carcinomas de células transicionais da pelve renal correspondem a 7% de todos os tumores de rim e ureter e a 4% dos tumores do trato urinário. Quando superficiais e confinados, são curáveis em mais de 95% dos casos.

Quando os tumores invadem além da parede urotelial ou apresentam metástases a distância, são incuráveis.

O CoBEU estudou os carcinomas uroteliais nesta 15ª reunião.

PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. Quais os exames indicados para o diagnóstico e estadiamento dos tumores uroteliais do trato urinário superior?
2. Existe indicação de tratamento endourológico para os pacientes com tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, quando e para quais casos?
3. Existe indicação de cirurgia conservadora para os pacientes com tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, por que via de acesso e para quais casos?
4. Existe indicação de cirurgia radical para os tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, por que via de acesso e para quais casos?
5. Quais os fatores prognósticos dos tumores uroteliais do trato urinário superior?
6. Existe indicação de tratamento tópico adjuvante para os pacientes com tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, para quais casos?
7. Existe indicação de tratamento quimioterápico adjuvante, neo-adjuvante ou paliativo? Se sim, com quais esquemas?

1. Quais os exames indicados para o diagnóstico e estadiamento dos tumores uroteliais do trato urinário superior?

Exames de imagem

O exame radiológico tradicional para diagnosticar carcinoma urotelial de trato urinário superior (TUS) é a urografia excretora (UE), que quase sempre pode visibilizar defeitos de enchimento não-radiopacos do sistema coletor intra-renal. Entretanto, em 10% a 30% dos pacientes ocorre obstrução ou não visualização de todo ou parte do sistema coletor, dificultando o diagnóstico⁽⁴⁾.

Os diagnósticos diferenciais destes defeitos de enchimento incluem principalmente cálculos radiotransparentes, coágulos, bolas de fungo, compressão externa, vasos anômalos, pielite e ureterite cística, papilas renais necrosadas, tuberculose e endometriose ureteral. Em muitos casos, outros estudos são necessários para confirmar o diagnóstico.

A tomografia computadorizada helicoidal (sobretudo a multislice) (TC) de abdômen, de maior resolutibilidade que a UE, tem substituído esta como método de imagem de eleição, possuindo melhor possibilidade de identificar lesões do parênquima renal. Entretanto, devido à limitação de realizar rotineiramente cortes iguais ou maiores que 5 mm, lesões pequenas, menores que 0,5 cm, não são frequentemente visibilizadas nesse exame. Por esta razão, a Uro-TC com imagens tridimensionais, que permite visibilizar as cavidades intra-renais de mesmo modo que a UE, está sendo usada no presente⁽⁵⁾ (NE 3).

Com esse exame é possível detectar os tumores com uma sensibilidade próxima a 100% e especificidade de 60%, com valor preditivo negativo de 100%⁽⁵⁾ (NE 3).

O diagnóstico diferencial dos defeitos de enchimento pode ser facilitado pela medida da sua densidade na TC. Os tumores uroteliais têm densidade média de 46 unidades Hounsfield (HU) e variações entre 10 e 70 HU em comparação com a densidade de cálculos radiotransparentes de ácido úrico, que variam de 80 a 250 HU e média de 100 HU. Esta possibilidade é outra

vantagem importante da TC sobre a UE, e mesmo sobre a pielografia retrógrada⁽⁶⁾ (NE 5).

Já foi sugerido que a ultra-sonografia possui sensibilidade igual à TC ou ressonância magnética (RM)^(6,7). Entretanto, para estadiamento, a TC ou RM permitem também determinar melhor a presença de massas renais fora do sistema coletor, adenomegalias ou metástases a distância no abdômen⁽⁸⁾ (NE 5).

A pielografia retrógrada pode ajudar em algumas situações de defeito de enchimento e possui uma acurácia de 75% no diagnóstico dos tumores uroteliais do TUS⁽¹¹⁾ (NE 4). Quando a Uro-TC mostra infundíbulos ou cálices não totalmente visualizáveis ou obstruídos, o que ocorre em 10% a 30% dos casos, há indicação de pielografia ou ureteroscopia, que poderá fornecer informações adicionais⁽⁵⁾ (NE 3). O achado de obstrução é considerado um fator de mau prognóstico neste tipo de neoplasia⁽⁸⁾ (NE 4).

Em uma série, a TC predisse o estágio TNM correto em 60% dos pacientes, subestadiou em 24% e superestadiou em 16%. As lesões pequenas são bem mais difíceis de ser visibilizadas e estadiadas que as de grande volume⁽¹¹⁾ (NE 3).

Endoscopia

A cistoscopia é essencial no diagnóstico e estadiamento de carcinoma urotelial do TUS pela freqüente associação com tumores uroteliais de bexiga⁽¹²⁾ (NE 4).

A ureteropieloscopia flexível permite a identificação das lesões quase em qualquer parte do TUS e proporciona a possibilidade de realizar biópsias e diagnosticar com exatidão a origem das lesões. Numa série com 51 pacientes, o grau histológico da biópsia foi confirmado na peça em 90% e 92% dos casos em tumores de baixo e alto grau, respectivamente^(13,14) (NE 4).

Utilizando TC, ultra-sonografia e pielografia retrógrada com biópsia por escova foi possível realizar o diagnóstico em apenas 58% dos casos de uma grande

série de pacientes. A adição de ureterorenoscopia rígida aumentou a acurácia diagnóstica para 83%. Nos demais casos, o ureteroscópio rígido não pôde alcançar as lesões⁽¹⁵⁾ (NE 4). A disponibilidade atual da ureterosopia flexível melhorou ainda mais esta acurácia, permitindo diagnóstico correto na maioria dos casos⁽¹⁴⁾ (NE 4).

Há controvérsia na ureterosopia sobre os riscos de disseminação dos tumores devido a biópsia, perfuração ou implante de células tumorais⁽¹⁶⁾ (NE 3). Um estudo com 96 pacientes, metade submetidos a ureteropieloscopia e os restantes tratados sem endoscopia, mostrou o desenvolvimento de metástases em 12,5% e 18,8% dos casos, respectivamente, e cinco deles em cada grupo morreram da doença. A sobrevida doença específica e global em cinco anos foi idêntica em ambos os grupos⁽¹⁶⁾ (NE 3). Portanto, o uso de ureteropieloscopia feita criteriosamente não traz risco de disseminação tumoral.

Citologia urinária

O valor da citologia urinária no diagnóstico destes tumores depende do grau patológico do tumor. A citologia de urina coletada por micção é positiva em apenas 20% dos tumores de baixo grau e entre 45% e

75% dos tumores de alto grau⁽¹⁷⁾ (NE 3).

Coleta de urina por lavagem do sistema coletor melhora o desempenho da citologia, mas mesmo assim a ocorrência de falso-negativo pode atingir 22%^(18,19) (NE 3).

A biópsia obtida por escova do sistema coletor durante a ureteropieloscopia permite melhor descamação de células e, portanto, aumenta a acurácia da citologia. Sensibilidade e especificidade de 90% são possíveis com pequeno risco de hemorragia e perfuração em raros casos^(21,22) (NE 4).

Recomendações do CoBEU

- Recomenda-se a Uro-TC na suspeita de tumor do trato urinário superior (NE 3; GR B).
- A urografia excretora, a ultra-sonografia e a pielografia retrógrada são alternativas para o diagnóstico (NE 4; GR C).
- Recomenda-se a ureteropieloscopia para examinar o trato urinário e coleta de material, em caso de dúvida diagnóstica (NE 3; GR B).
- Recomenda-se a citologia urinária em todos os casos de suspeitos de tumor urotelial do trato superior (NE 3; GR C).

2. Existe indicação de tratamento endourológico para os pacientes com tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, quando e para quais casos?

O tratamento endoscópico dos pacientes com carcinoma de células transicionais do trato urinário superior é geralmente recomendado em pacientes com rim solitário, doença bilateral, disfunção renal contralateral severa, insuficiência renal crônica ou co-morbidades significativas que contra-indiquem um procedimento radical⁽²³⁻²⁶⁾ (NE 4). O tratamento endoscópico também pode ser adequado para pacientes selecionados, com tumores pequenos e de baixo grau, na presença de rim contralateral normal⁽²⁷⁾ (NE 4). Outra possível indicação é no tratamento paliativo de pacientes com doença metastática.

A lesão é primeiramente biopsiada e então o tecido subjacente é ressecado com eletrocautério ou laser⁽²⁸⁾ (NE 4).

Muitos estudos confirmaram a segurança e a eficácia do tratamento ureteroscópico dos tumores do trato urinário superior⁽²⁹⁻³¹⁾ (NE 4). Em revisão de 205 pacientes, a taxa de recorrência geral para tumores ureterais e da pelve renal foi de 33% e 31%, respectivamente⁽³²⁾ (NE 5).

Os valores preditivos mais importantes de recorrência são o grau e o estágio tumoral. A taxa de recorrência para tumores grau I é ao redor de 25%, subindo para 45% no grau II⁽³³⁾ (NE 4); observa-se recorrência de 25% em neoplasias menores que 1,5 cm e de 50% para as maiores de 1,5 cm⁽³¹⁾ (NE 4).

A ressecção endoscópica é geralmente mais apropriada para o tratamento de tumores de baixo grau e estágio, em geral com bons resultados. Pacientes com tumores de alto grau e estágio são melhor tratados por cirurgia aberta ou laparoscópica⁽³¹⁾ (NE 4).

Reavaliações frequentes do trato urinário são necessárias, provavelmente indicadas a cada três meses até aspecto “livre de tumor”, e a seguir a cada seis meses. A avaliação deve incluir cistoscopia, testes citológicos urinários e avaliação do trato urinário superior, geralmente com ureteroscópio flexível^(34,35) (NE 4). Complicações sérias são incomuns e incluem

perfuração do ureter e estreitamento ureteral⁽²⁴⁾ (NE 5). As taxas de estreitamento variam de 5% a 13%, havendo risco maior associado com ressecção de tumores volumosos e circunferenciais. Essas complicações se tornaram menos frequentes com os endoscópios menores, melhores fontes de administração de energia e melhores técnicas cirúrgicas. A perfuração ureteral, na maioria dos casos, pode ser tratada efetivamente com um duplo J ureteral⁽²⁴⁾ (NE 5).

Em um estudo comparando cirurgia percutânea e cirurgia aberta no tratamento de tumores do trato urinário, as taxas de sobrevida livre de doença foram similares para os subgrupos de pacientes com tumores de graus baixo ou intermediário. Já para pacientes com tumores grau III, a abordagem aberta mostrou melhores resultados. Portanto, em tumores de alto grau, a nefroureterectomia é indicada devido à alta taxa de progressão da doença^(36,37) (NE 2). Para tumores superficiais (Ta, T1) e de baixo grau (I, II), a abordagem conservadora pode ser selecionada sem que haja comprometimento da sobrevida e do prognóstico⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ (NE 4).

A principal vantagem da abordagem percutânea em relação à ureteroscópica é a possibilidade de usar instrumentos de maior calibre que possam remover um grande volume tumoral em qualquer porção do sistema coletor renal⁽⁴¹⁾ (NE 5). Como biópsias profundas são obtidas, a determinação do grau e a do estágio tumoral são possíveis⁽⁴²⁾ (NE 5). A nefrostomia pode ser mantida para a revisão nefroscópica pós-operatória imediata ou administração de terapia adjuvante tópica.

As principais desvantagens da abordagem percutânea são a morbidade aumentada em comparação à ureterosopia e a possibilidade de disseminar tumor fora do trato urinário, incluindo o trajeto da nefrostomia. O implante tumoral é uma possibilidade, embora incomum⁽⁴³⁾ (NE 4).

A nefroscopia de reavaliação (revisão pós-operatória) é geralmente realizada entre quatro e 14 dias após a

cirurgia. O local da ressecção tumoral é identificado e qualquer tumor residual é removido. Se não for identificado tumor, a base deve ser biopsiada e tratada por eletrocautério ou laser⁽⁴⁴⁾ (NE 5) NE 4C.

A abordagem percutânea é tecnicamente viável e aplicável, com taxas de recorrência entre 23% e 44% e a sobrevida doença específica é de 71% a 100%^(45,46) (NE 4). O grau tumoral prediz fortemente o resultado: as taxas de recorrência para graus I, II e III são de 18%, 33% e 50%, respectivamente⁽⁴⁷⁾ (NE 4).

Complicações incluem sangramento, perfuração do sistema coletor e obstrução secundária da junção ureteropélvica e aumentam em número e severidade com o grau tumoral⁽³⁹⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

- O tratamento endoscópico, preferentemente por via retrógrada, pode ser recomendado para tumores pequenos e de baixo grau e/ou presença de comorbidades que contra-indiquem o tratamento cirúrgico clássico (NE 4; GR C).

3. Existe indicação de cirurgia aberta conservadora para pacientes com tumores uroteliais do trato superior? Se sim, por que via de acesso e para quais casos?

Apesar dos riscos de recorrência, os procedimentos cirúrgicos conservadores em tumores uroteliais do trato urinário superior constituem opção terapêutica a ser considerada quando for necessária a preservação de função renal. Incluem-se aqui os tumores em rim único, bilaterais, função renal limítrofe ou situações com grande potencial de deterioração funcional^(27,48,49) (NE 4).

Em portadores de doença unilateral com rim contralateral normal, embora não haja consenso sobre o emprego destes procedimentos, existem evidências de que em casos selecionados a conduta conservadora pode ser adotada^(33,50-52) (NE 4).

O grau e o estágio tumorais são fatores que influenciam a evolução da doença e a opção de tratamento. Tumores uroteliais superficiais com baixo grau tratados com cirurgia conservadora têm resultados comparáveis aos obtidos com a cirurgia radical^(53,54) (NE 4).

Estudo retrospectivo com 62 pacientes portadores de tumores uroteliais do trato superior (25 de ureter e 37 de pelve) empregando tratamento cirúrgico conservador mostrou índices de sobrevivência (cinco anos) de 96% para tumores de baixo grau e de 25% para alto grau. Os índices de recorrência para tumores de pelve renal ali encontrados foram mais expressivos (62%) que os do ureter (15%). Com tratamento conservador, 19% dos tumores de pelve apresentaram recorrência sistêmica, o que não foi observado em nenhum caso de neoplasia ureteral. A localização tumoral (pelve vs. ureter) e grau de anaplasia (3 e 4 vs. 1 e 2) foram variáveis importantes na evolução dos pacientes. Assim, 52% dos tumores de pelve graus 1 e 2 tiveram recorrência comparados a 100% dos com graus 3 e 4. O mesmo ocorreu no ureter, onde 5% graus 1 e 2 e 50% dos graus 3 e 4 recidivaram, principalmente no segmento distal⁽⁵⁵⁾ (NE 5).

Pacientes com tumores ureterais distais têm sido tratados com sucesso com ressecções segmentares, principalmente aqueles com histologia favorável^(49,51,54,55) (NE 4).

Nesses casos, os índices de recorrência é de aproximadamente 10%. Por outro lado, lesões do

ureter superior ou médio tratadas com cirurgias conservadoras são associadas a índices maiores de recorrência (21%-50%)^(49,51,56) (NE 4).

- O tratamento adjuvante a procedimentos conservadores com infusão tópica de quimioterápicos ou BCG não apresenta resultados significativos. Estudo com 12 pacientes com tumores do trato urinário superior que receberam ciclos (cinco dias) de quimioterapia com adriamicina por acesso percutâneo após tratamento da lesão primária concluiu que o método é bem tolerado, porém não foi possível comprovar eficácia na preservação de recidivas. Dois casos com moléstia residual não se beneficiaram com o procedimento⁽⁵⁷⁾ (NE 4).

O potencial risco de recorrência em pacientes tratados mais conservadoramente impõe seguimento rigoroso, que inclui avaliações periódicas com emprego de exames de imagem, citologia, cistoscopia e ureteroscopia⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ (NE 4).

As vias de acesso para o tratamento cirúrgico conservador do trato urinário superior devem ser individualizadas de acordo com a localização, extensão da neoplasia e preferência do cirurgião.

No entanto, alguns princípios básicos devem ser obedecidos. Nos tumores caliciais ou pélvicos, o conhecimento prévio das características do tumor – localização, estágio e grau de anaplasia, determinam a extensão da operação, a necessidade de clampeamento do pedículo renal, resfriamento e tipo de drenagem. Nos tumores ureterais, após identificação da lesão, o ureter deve ser ligado a aproximadamente 2 cm proximal e distalmente da área afetada. Avaliação histopatológica (congelamento) deve ser efetuada após secção ureteral antecedendo a reconstrução urinária. As ureterectomias distais devem incluir a retirada de um *cuff* vesical, manobra que pode ser facilitada por incisão endoscópica circunferencial da região do meato ureteral ipsilateral. A reconstrução é efetuada por meio

de ureteroneocistostomias, não havendo consenso sobre a necessidade de técnica anti-refluxo, que pode dificultar procedimentos endoscópicos no seguimento. O emprego de bexiga psóica, procedimento de Boari ou ainda autotransplante são reservados para casos em que o encurtamento ureteral dificulta a realização de anastomose sem tensão. Drenagens ureteral e retroperitoneal constituem rotina para a maioria dos cirurgiões^(58,61,62) (NE 4).

A via laparoscópica em procedimentos parciais, embora factível, apresenta controvérsias quanto à eficácia oncológica pelos riscos potenciais de implante de células neoplásicas. Os resultados comparativos com a cirurgia aberta com longo prazo de seguimento ainda estão por ser melhor definidos⁽⁶³⁻⁶⁷⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

1. Considerar procedimentos cirúrgicos abertos conservadores em tumor do trato urinário superior somente nas seguintes situações:
 - Quando houver necessidade de preservação da função renal e as condições de ressecabilidade forem satisfatórias (NE 4; GR C);
 - Ureterectomia distal nos casos de tumor de baixo grau (NE 4; GR C).
1. São contra-indicados em tumores de alto grau da pelve e ureter (NE 4; GR C).
2. Recomenda-se individualizar as vias de acesso de acordo com as características do tumor e a preferência do cirurgião.

4. Existe indicação de cirurgia radical para os tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, por que via de acesso e para quais casos?

A nefroureterectomia radical com remoção de cunha da bexiga é a melhor opção terapêutica para os pacientes com carcinoma de células transicionais da pelve e ureter, especialmente nos casos de tumores volumosos, de alto grau e invasivos. Este procedimento também é o recomendado para os tumores piélicos ou do ureter superior, de grau intermediário, não-invasivos, volumosos, multifocais ou recidivantes após cirurgias conservadoras^(40,68) (NE 4). A sobrevida livre de doença em cinco anos com este tratamento pode atingir 90%⁽⁶⁸⁾ (NE 4)(vide Quadro 1).

Quadro 1. Sobrevida em cinco anos para tumores uroteliais da pelve e ureter

Tumor	Sobrevida em 5 anos (%)
Grau	
2-2	40-87
4-4	0-33
Estádio (TNM)	
Ta, 1, CIS	60-90
2	43-75
3	16-33
4	0-5
Linfonodos +	0-4
Metastáticos	0

Olgac et al.⁽¹²⁾ analisaram retrospectivamente 130 pacientes submetidos a nefroureterectomia radical e encontraram os seguintes dados (NE 3):

- Em cerca de 30% dos casos de tumores piélicos encontra-se um tumor do ureter ipsilateral ou da bexiga associado.
- Vinte e sete por cento dos tumores são multifocais, envolvendo a pelve renal e o ureter (principalmente seu terço distal), quase todos de alto grau.

- Setenta e um por cento dos tumores encontrados foram de alto grau, e 24% já apresentavam linfonodos positivos.
- Tumores bilaterais na pelve ou ureter (sincrônicos ou metacrônicos) são raros, encontrados em menos de 5% dos casos, incluindo esta série. (Quadro 2)⁽¹²⁾ (NE 3).

Quadro 2. Estudo clínico-patológico de 130 carcinomas uroteliais do trato superior⁽¹⁾

Tamanho tumoral médio	3,7 cm
Multifocalidade (pelve renal e ureter)	27%
Baixo grau	29%
Alto grau	71%
LN (+)	24%
Estádio patológico	superficial (pTis, pTa, pT1) 51% (37% pT1)
Invasivo (> T2)	49%

Este mesmo estudo demonstrou que 40% a 75% dos pacientes com tumor de vias excretoras desenvolverão um tumor de urotélio em outro local, geralmente na bexiga⁽¹²⁾ (NE 3).

Portanto, a realização apenas de cirurgias conservadoras deve levar em consideração o risco de recidiva tumoral em outras regiões do trato urinário superior, especialmente em casos de tumores de alto grau e invasivos, devido a ocorrência de multifocalidade, atipias, displasia ou CIS no urotélio em 60% a 95% dos casos⁽⁶⁹⁾ (NE 5). Assim, a possibilidade de recorrência tumoral nesta situação, e extensão da neoplasia além da pelve renal, uma vez que esta foi violada, é um risco que deve ser avaliado.

Além disso, uma análise retrospectiva de 184 pacientes submetidos a nefroureterectomia radical entre 1986 e

2004, com seguimento médio de 2,5 anos, mostrou que este procedimento cirúrgico apresenta recidiva do tumor local ou a distância em 24% dos casos, e vesical em 26% desses pacientes. Os autores sugerem a necessidade de terapia multimodal nestes casos⁽⁷⁴⁾.

O procedimento pode ser realizado por incisão única, duas incisões, ou por via laparoscópica. A via laparoscópica ainda não tem, no entanto, seguimento de longo prazo e análise comparativa com o tratamento padrão.

A via de acesso depende da preferência do cirurgião, do volume tumoral e do tipo físico do paciente. Quando há preferência por duas incisões, o rim e o segmento proximal do ureter são abordados por uma incisão lombar ou abdominal subcostal, e a ureterectomia distal e remoção da cunha vesical é feita por incisão pélvica preferencialmente extraperitoneal ou por via endoscópica. Como alternativa, especialmente nos pacientes magros, uma incisão única via lombar, com

extensão mediana ou paramediana pélvica, pode ser utilizada. Também uma incisão única xifopúbica pode ser indicada, via transperitoneal. As incisões toracoabdominais, em geral, não são necessárias, uma vez que estes tumores raramente atingem grandes dimensões antes de seu diagnóstico clínico, mesmo quando invadem o parênquima renal.

Recomendações do CoBEU

1. Recomenda-se a nefroureterectomia radical nos casos de tumores de alto grau e invasivos, e para os tumores piélicos ou do ureter superior, de grau intermediário, não-invasivos, multifocais ou recidivantes após cirurgias conservadoras (NE 4; GR C).
2. Recomenda-se o uso de abordagem cirúrgica compatível com a preferência do cirurgião, o volume tumoral e o tipo físico do paciente (NE 5; GR D).

5. Quais os fatores prognósticos dos tumores uroteliais do trato urinário superior?

Fatores prognósticos independentes

Estes fatores são identificados através de análise multivariada em estudos retrospectivos com pequeno número de casos, em sua maioria.

Estádio anatomopatológico

A sobrevida actuarial em cinco anos é inversamente proporcional ao estágio^(33,69-74) (NE 4; GR C):

- 100% T_a
- 91,7% T₁
- 72,6% T₂
- 40,5% T₃
- T₄ - sobrevida média de seis meses

Grau de diferenciação histopatológica

A sobrevida está em torno de 94,6% e 46,1% quando o grau tumoral é baixo e alto, respectivamente^(70,73,74) (NE 4).

Invasão linfovascular

A sobrevida em cinco anos é de 65% e 95% dependente de haver ou não invasão linfovascular^(70,75,76) (NE 4).

Neoplasia vesical associada metacrônica ou sincrônica

Cerca de 30% a 75% dos tumores uroteliais do trato urinário superior apresentam tumores vesicais sincrônicos ou metacrônicos e isto pode interferir no prognóstico dos pacientes⁽¹²⁾.

Na presença de antecedente de tumor vesical, a sobrevida em cinco anos é de 40% para os pacientes

com estágio \geq T₂ e 60% com estágio \leq T₁. Na ausência de tumor vesical, esses percentuais são, respectivamente, 60% e 100%^(69,73,76-78) (NE 4).

Nos pacientes com estágio \leq T₁, a sobrevida se aproxima de 40%, 60% e 100% na presença de antecedente de tumor vesical invasivo, não-invasivo e na ausência de tumor vesical, respectivamente⁽⁷⁸⁾.

Localização tumoral

Sobrevida livre de doença em cinco anos está em torno de 80%-97% e 46%-65% quando a localização tumoral é na pelve ou no ureter, respectivamente^(74,80) (NE 4).

Marcadores imunoistoquímicos

Estudos heterogêneos em relação ao desenho, critérios de seleção, seguimento e uso de variáveis prognósticas não permitem avaliação através de metanálise até o momento.

A expressão de p53 (oncoproteína), Ki 67 (marcador de proliferação) e uroplakina III (marcador urotélio específico de diferenciação) podem ser fatores independentes de prognóstico evidenciados em estudos retrospectivos com pequena casuística através de análise multivariada^(80,81,82) (NE 4).

Recomendações do CoBEU

1. Recomenda-se utilizar, como fatores de pior prognóstico, os seguintes parâmetros (NE 4; GR C):
 - Presença de tumor vesical;
 - Invasão linfovascular;
 - Estadiamento avançado e alto grau tumoral.

6. Existe indicação de tratamento tópico adjuvante para os pacientes com tumores uroteliais do trato urinário superior? Se sim, para quais casos?

Cerca de 1/3 dos tumores uroteliais do trato urinário superior apresentam recidivas quando tratados com procedimentos endourológicos. Mitomicina C, adriamicina ou BCG tópicos, à semelhança do que é feito para os tumores superficiais da bexiga, têm sido utilizados como tratamento adjuvante^(30,83-85).

Não existem estudos randomizados sobre o tema. A maioria destes estudos é retrospectiva e apresenta resultados pouco conclusivos. Possíveis razões incluem:

1. estudos com pequeno número de pacientes;
2. seleção heterogênea de tumores;
3. pouco tempo de contato do agente com o urotélio do trato urinário superior;
4. diferenças de comportamento biológico entre os tumores da bexiga com os da pelve e ureter.

Thalman et al. utilizaram BCG (uma vez por semana por seis semanas) via sonda de nefrostomia percutânea em 37 pacientes. Vinte e dois pacientes eram portadores de ca *in situ* e foram tratados com intenção curativa e 15 apresentavam carcinoma papilífero \geq T_a após ressecção endoscópica e foram tratados de forma adjuvante. Após um seguimento mediano de 42 meses, 33% (n = 12) dos pacientes tratados estavam sem evidência de doença, 38% (n = 14) haviam falecido pela neoplasia e 29% (n = 11) falecido por outras causas. Devido a heterogeneidade dos pacientes selecionados, os autores concluíram que não foi possível avaliar se houve um subgrupo de pacientes que se beneficiou com a imunoterapia⁽⁸⁵⁾ (NE 4).

Kojima et al. trataram 17 pacientes portadores de ca *in situ* do trato urinário superior com nefroureterectomia ou com BCG tópico (uma vez por semana por oito semanas). Após um seguimento mediano de 58 meses, a citologia negativou-se em 67% (4/6) dos pacientes tratados com a cirurgia radical e em 64% (7/11) daqueles tratados com BCG. A sobrevida de cinco

anos foi igual nos dois grupos⁽⁸⁶⁾ (NE 4).

Em um estudo com 16 pacientes portadores de tumores uroteliais do trato superior tratados por via percutânea, recidivas ocorreram em 17% daqueles que receberam BCG adjuvante (uma vez por semana por seis semanas), comparadas com 80% de recidivas nos pacientes tratados somente com cirurgia. O procedimento foi seguro e bem tolerado⁽⁸⁷⁾ (NE 4). Entretanto, em outro estudo com 30 pacientes, em uma publicação posterior, com um seguimento de até nove anos, não existiu diferença de sobrevida entre os dois grupos⁽³⁹⁾ (NE 4).

Martinez Pineiro et al. trataram 42 pacientes com tumores da pelve renal e ureter exclusivamente com procedimentos endourológicos e terapia tópica adjuvante. Dois pacientes faleceram no pós-operatório imediato; 40 pacientes tiveram um seguimento mediano de 31 meses. Recidiva tumoral ocorreu em 25% (2/8) dos pacientes tratados somente com cirurgia; 12,5% (1/8) daqueles tratados com BCG adjuvante e 14% (2/14) dos casos tratados com mitomicina C. Dez pacientes que receberam tiotepa tópica ou fluorouracil oral não apresentaram respostas significantes⁽²⁶⁾ (NE 4).

No entanto, outros estudos não demonstraram diminuição do índice de recorrência tumoral com a terapia adjuvante. Recidivas com o uso de mitomicina C ou BCG tópicos foram descritas entre 29% a 54% dos casos^(88,89) (NE 4).

Recomendações do CoBEU

- Não existem informações científicas adequadas para recomendação de terapia tópica adjuvante de rotina nos tumores uroteliais do trato urinário superior tratados com cirurgia conservadora.
- São necessários estudos prospectivos randomizados multiinstitucionais.

7. Existe indicação de tratamento quimioterápico adjuvante, neo-adjuvante ou paliativo? Se sim, com quais esquemas?

Tratamento adjuvante ou neo-adjuvante

Não há estudos que possam embasar o uso de quimioterapia nestas situações clínicas e seu uso deve ser feito apenas dentro de protocolos de pesquisa.

Tratamento da doença metastática ou irresssecável

Não há estudos com quimioterapia especificamente para carcinomas uroteliais do trato superior. Entretanto, o uso de regimes de quimioterapia que

mostraram atividade em tumores uroteliais de bexiga têm sido usados para tratar estes pacientes, numa extrapolação baseada no tipo histológico⁽⁹⁰⁾ (NE 5). Os mais comuns são a combinação de gencitabina/cisplatina⁽⁹¹⁾ ou metotrexato, vimblastina, adriamicina e cisplatina⁽⁹²⁾.

Recomendações do CoBEU

- Pacientes com carcinoma urotelial do trato urinário superior podem receber quimioterapia para a doença avançada ou metastática (NE 5; GR D).

1. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: CoBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
2. Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence. Oxford University 2002 [cited Nov 2006]; Available from: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
3. Auld CD, Grigor KM, Fowler JW. Histopathological review of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Br J Urol.* 1984 Oct;56(5):485-9.
4. McTavish JD, Jinzaki M, Zou KH, Nawfel RD, Silverman SG. Multi-detector row CT urography: comparison of strategies for depicting the normal urinary collecting system. *Radiology.* 2002 Dec;225(3):783-90.
5. Caoili EM, Cohan RH, Korobkin M, Platt JF, Francis IR, Faerber GJ et al. Urinary tract abnormalities: initial experience with multi-detector row CT urography. *Radiology.* 2002 Feb;222(2):353-60.
6. Lantz EJ, Hattery RR. Diagnostic imaging of urothelial cancer. *Urol Clin North Am.* 1984 Nov;11(4):567-83.
7. Yip SK, Peh WC, Tam PC, Li JH, Lam CH. Role of ultrasonography in screening for urological malignancies in patients presenting with painless haematuria. *Ann Acad Med Singapore.* 1999 Mar;28(2):174-7.
8. Milestone B, Friedman AC, Seidmon EJ, Radecki PD, Lev-Toaff AS, Caroline DF. Staging of ureteral transitional cell carcinoma by CT and MRI. *Urology.* 1990 Oct;36(4):346-9.
9. Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol.* 1981 Jan;125(1):25-9.
10. Babaian RJ, Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. *J Urol.* 1980 Mar;123(3):357-9.
11. Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2000 Dec 20;56(6):930-4.
12. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004 Dec;28(12):1545-52.
13. Keeley FX, Kulp DA, Bibbo M, McCue PA, Bagley DH. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1997 Jan;157(1):33-7.
14. Bagley DH, Rivas D. Upper urinary tract filling defects: flexible ureteroscopic diagnosis. *J Urol.* 1990 Jun;143(6):1196-200.
15. Stroom SB, Pontes JE, Novick AC, Montie JE. Ureteropyeloscopic in the evaluation of upper tract filling defects. *J Urol.* 1986 Aug;136(2):383-5.
16. Hendin BN, Stroom SB, Levin HS, Klein EA, Novick AC. Impact of diagnostic ureteroscopy on long-term survival in patients with upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):783-5.
17. Koney BR, Getzenberg RH. Urine based markers of urological malignancy. *J Urol.* 2001 Feb;165(2):600-11.
18. Zincke H, Aguilo JJ, Farrow GM, Utz DC, Khan AU. Significance of urinary cytology in the early detection of transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol.* 1976 Dec;116(6):781-3.
19. Gonzalez-Peramato P, Jimenez-Heffernan JA, Garcia-Gonzalez R, Garcia-Navas R. [Urinary cytology in the diagnosis of upper urinary tract urothelial tumor]. *Arch Esp Urol.* 2004 Apr;57(3):227-38.
20. Blute ML, Segura JW, Patterson DE, Benson RC, Jr., Zincke H. Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. *J Urol.* 1989 Jun;141(6):1298-301.
21. Sheline M, Amendola MA, Pollack HM, Banner MP, de las Morenas A, Wein AJ. Fluoroscopically guided retrograde brush biopsy in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: results in 45 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Aug;153(2):313-6.
22. Assimos DG, Hall MC, Martin JH. Ureteroscopic management of patients with upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2000 Nov;27(4):751-60.
23. Chew BH, Pautler SE, Denstedt JD. Percutaneous management of upper-tract transitional cell carcinoma. *J Endourol.* 2005 Jul-Aug;19(6):658-63.
24. Ho KL, Chow GK. Ureteroscopic resection of upper-tract transitional-cell carcinoma. *J Endourol.* 2005 Sep;19(7):841-8.
25. Martínez-Pineiro JA, García Matres MJ, Martínez-Pineiro L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *J Urol.* 1996 Aug;156(2 Pt 1):377-85.
26. Milner JE, Voelzke BB, Flanigan RC, Sharma SK, Perry KT, Turk TM. Urothelial-cell carcinoma and solitary kidney: outcomes with renal-sparing management. *J Endourol.* 2006 Oct;20(10):800-7.
27. Elliott DS, Segura JW, Lightner D, Patterson DE, Blute ML. Is nephroureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology.* 2001 Aug;58(2):174-8.
28. Gaboardi F, Bozzola A, Dotti E, Galli L. Conservative treatment of upper urinary tract tumors with Nd:YAG laser. *J Endourol.* 1994 Feb;8(1):37-41.
29. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer.* 2003 Jul 1;98(1):55-60.
30. Elliott DS, Blute ML, Patterson DE, Bergstralh EJ, Segura JW. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 1996 Jun;47(6):819-25.
31. Keeley FX, Jr., Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1997 May;157(5):1560-5.
32. Tawfik ER, Bagley DH. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 1997 Sep;50(3):321-9.
33. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology.* 1998 Oct;52(4):594-601.
34. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol.* 2000 Oct;164(4):1173-6.
35. Johnson GB, Grasso M. Ureteroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2005 Mar;15(2):89-93.
36. Grasso M, Fraiman M, Levine M. Ureteropyeloscopic diagnosis and treatment of upper urinary tract urothelial malignancies. *Urology.* 1999 Aug;54(2):240-6.
37. Lee BR, Jabbour ME, Marshall FF, Smith AD, Jarrett TW. 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: equivalent outcomes. *J Endourol.* 1999 May;13(4):289-94.
38. Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):925-9; discussion 9-30.
39. Jarrett TW, Sweetser PM, Weiss GH, Smith AD. Percutaneous management of transitional cell carcinoma of the renal collecting system: 9-year experience. *J Urol.* 1995 Nov;154(5):1629-35.
40. Roupret M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 2006 Jun;67(6):1181-7.
41. Jabbour ME, Smith AD. [Conservative treatment of upper urinary tract tumors]. *Ann Urol (Paris).* 2007 Feb;41(1):37-46.
42. Jabbour ME, Smith AD. Primary percutaneous approach to upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2000 Nov;27(4):739-50.
43. Serrano Pascual A, Fernandez Gonzalez I, Gonzalez-Peramato P, Garcia Gonzalez R, Lovaco Castellano F. [Is there a risk of carcinoma dissemination in the percutaneous access for endoscopic treatment of upper urinary tract urothelial tumors?]. *Arch Esp Urol.* 2004 Apr;57(3):283-90.
44. Fernandez Gonzalez I, Serrano Pascual A, Perez Sanz P, Lovaco Castellano F. [Protocol for percutaneous treatment of upper urinary tract urothelial tumors]. *Arch Esp Urol.* 2004 Apr;57(3):259-64.
45. Clark PE, Stroom SB, Geisinger MA. 13-year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):772-5; discussion 5-6.
46. Palou J, Piovesan LE, Huguet J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol.* 2004 Jul;172(1):66-9.
47. Suh RS, Faerber GJ, Wolf JS, Jr. Predictive factors for applicability and success with endoscopic treatment of upper tract urothelial carcinoma. *J*

REFERÊNCIAS

- Urol. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2209-16.
48. Ziegelbaum M, Novick AC, Strem SB, Montie JE, Pontes JE, Straffon RA. Conservative surgery for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol.* 1987 Nov;138(5):1146-9.
 49. Iborra I, Solsona E, Casanova J, Ricos JV, Rubio J, Climent MA. Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):82-5.
 50. Zungri E, Chechile G, Algaba F, Diaz I, Vila F, Castro C. Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol.* 1990;17(4):276-80.
 51. Charbit L, Gendreau MC, Mee S, Cukier J. Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J Urol.* 1991 Nov;146(5):1243-6.
 52. Roupert M, Cussenot O. [Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract new concepts in management]. *Presse Med.* 2005 Apr 23;34(8):601-7.
 53. Bloom NA, Vidone RA, Lytton B. Primary carcinoma of the ureter: a report of 102 new cases. *J Urol.* 1970 May;103(5):590-8.
 54. Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol.* 1980 May;123(5):629-31.
 55. Zincke H, Neves RJ. Feasibility of conservative surgery for transitional cell cancer of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am.* 1984 Nov;11(4):717-24.
 56. Mazeman E. Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol.* 1976;2(3):120-6.
 57. See WA. Continuous antegrade infusion of adriamycin as adjuvant therapy for upper tract urothelial malignancies. *Urology.* 2000 Aug 1;56(2):216-22.
 58. Pagano F. Conservative treatment of lower ureteral tumor: modified ureteroneocystostomy for upper urinary tract endoscopic control. *J Urol.* 1984 Sep;132(3):555-7.
 59. Bagley DH, Huffman JL, Lyon ES. Flexible ureteropyeloscopy: diagnosis and treatment in the upper urinary tract. *J Urol.* 1987 Aug;138(2):280-5.
 60. Chou EC, Lin AT, Chen KK, Chang LS. Superficial transitional cell carcinoma of the ureteral orifice: higher risk of developing subsequent upper urinary tract tumors. *Int J Urol.* 2006 Jun;13(6):682-5.
 61. Hsu TH, Hsu S. A novel open surgical approach to transvesical distal ureterectomy in nephroureterectomy. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(2):155-7.
 62. Holmang S, Johansson SL. Tumours of the ureter and renal pelvis treated with resection and renal autotransplantation: a study with up to 20 years of follow-up. *BJU Int.* 2005 Jun;95(9):1201-5.
 63. Patel A, Fuchs GJ. Laparoscopic approaches to transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Semin Surg Oncol.* 1996 Mar-Apr;12(2):113-20.
 64. Guillonnet B. Laparoscopic surgery in urological pelvic cancer. *Curr Opin Urol.* 2001 Sep;11(5):479-82.
 65. Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou Redorta J, Bassi P. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol.* 2004 Dec;46(6):690-7.
 66. Okegawa T, Odagane A, Ide H, Horie S, Nutahara K, Higashihara E. Oncological outcome of retroperitoneoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Int J Urol.* 2006 May;13(5):493-7.
 67. Shiong Lee L, Yip SK, Hong Tan Y, Cheng CW. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(4):283-8.
 68. Lake AM, Roberts WW. Surgical management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006 Nov;4(10):1015-8.
 69. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, Sylvester R, Bohle A, Rintala E et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004 Aug;46(2):147-54.
 70. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Winkelmayr I, Rehak P, Zigeuner R. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol.* 2006 Feb;19(2):272-9.
 71. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1523-5.
 72. Ozsahin M, Zouhair A, Villa S, Storme G, Chauvet B, Taussky D et al. Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicentre Rare Cancer Network study. *Eur J Cancer.* 1999 May;35(5):738-43.
 73. 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 Dec;98(6):1176-80.
 74. Akdogan B, Dogan HS, Eskicorapci SY, Sahin A, Erkan I, Ozen H. Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):48-52.
 75. Kumano M, Furukawa J, Yamanaka K, Tanaka K, Yamada Y, Hara I et al. [Pathological prognostic factors of renal pelvic and ureteral cancer]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2006 Sep;97(6):786-90.
 76. Hong B, Park S, Hong JH, Kim CS, Ro JY, Ahn H. Prognostic value of lymphovascular invasion in transitional cell carcinoma of upper urinary tract. *Urology.* 2005 Apr;65(4):692-6.
 77. Kang CH, Yu TJ, Hsieh HH, Yang JW, Shu K, Huang CC et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer.* 2003 Oct 15;98(8):1620-6.
 78. Mullerad M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2177-81.
 79. Park S, Hong B, Kim CS, Ahn H. The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):621-5.
 80. Ohtsuka Y, Kawakami S, Fujii Y, Koga F, Saito K, Ando N et al. Loss of uroplakin III expression is associated with a poor prognosis in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *BJU Int.* 2006 Jun;97(6):1322-6.
 81. Moreno Sierra J, Fernandez Perez C, Mazuecos Lopez MP, Lopez Garcia J, Barreales Tolosa L, Fernandez Montarros L et al. [Systematic review about the usefulness and prognostic value of the p53 oncoprotein and proliferation marker Ki-67 for upper urinary tract transitional cell carcinoma]. *Arch Esp Urol.* 2004 Apr;57(3):327-35.
 82. Patel A, Fuchs GJ. New techniques for the administration of topical adjuvant therapy after endoscopic ablation of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1998 Jan;159(1):71-5.
 83. Eastham JA, Huffman JL. Technique of mitomycin C instillation in the treatment of upper urinary tract urothelial tumors. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1):324-5.
 84. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1381-5.
 85. Kojima Y, Tozawa K, Kawai N, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. Long-term outcome of upper urinary tract carcinoma in situ: effectiveness of nephroureterectomy versus bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int J Urol.* 2006 Apr;13(4):340-4.
 86. Orihuela E, Smith AD. Percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am.* 1988 Aug;15(3):425-31.
 87. Keeley FX, Jr, Bagley DH. Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1997 Dec;158(6):2074-7.
 88. Sharpe JR, Duffy G, Chin JL. Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. *J Urol.* 1993 Mar;149(3):457-9; discussion 9-60.
 89. National Cancer Institute. Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter 2006 [cited 2007 15/05/2007]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/transitionalcell/HealthProfessional/page7>
 90. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
 91. Loehrer PJ, Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992 Jul;10(7):1066-73.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/20005.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/ MG. Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Vinicius Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Uro-Oncologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD. Especialista em Medicina Baseada em Evidências. Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

Zoladex® acetato de goserrelina

Atenção: seringa com novo sistema de proteção da agulha 3,6mg e 10,8mg - FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO: Depot e depot de liberação prolongada. Embalagem com uma seringa para injeção subcutânea abdominal previamente corado com um depot cilíndrico estéril, de coloração cremosa, no qual o acetato de goserrelina é disperso em uma matriz biodegradável. USO ADULTO - COMPOSIÇÃO: Cada depot contém: acetato de goserrelina: 3,6mg ou 10,8mg. Excipiente: lactato-glicolato. INFORMAÇÕES AO PACIENTE - Ação esperada do medicamento: a melhora dos sintomas é observada no decorrer do tratamento. Cuidados de armazenamento: conservar em temperatura inferior a 25°C. Não congelar. O conteúdo do embalagem é estéril até sua abertura. Portanto, não utilize o produto caso sua embalagem interna esteja aberta. Prazo de validade: vide cartucho. Não use medicamento com prazo de validade vencido. Gravidez e lactação: informe a seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe ao médico se está amamentando. ZOLADEX® não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, a dose e a duração do tratamento. Mulheres que fazem uso de ZOLADEX® não devem tomar anticoncepcionais injetáveis nem pílulas. Durante o tratamento deve ser utilizado um método anticoncepcional não-hormonal. Seu médico irá orientá-lo a esse respeito. Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Reações adversas: durante o tratamento com ZOLADEX® podem ocorrer ondas de calor, diápnese para urinar, dor nos ossos e, às vezes, reações na pele. Informe a seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. Ingestão concomitante com outros substâncias: enquanto estiver em tratamento com ZOLADEX® não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico. Contra-indicações e precauções: ZOLADEX® é contra-indicado para mulheres grávidas ou amamentando e não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade ao produto ou a outros agonistas do LHRH. Após a aplicação de ZOLADEX®, não mexa no local até sua próxima visita ao médico. Informe seu médico de qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: não há evidência de que a administração de ZOLADEX® resulte em comprometimento da habilidade de dirigir autos ou operar máquinas. NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE. INFORMAÇÕES TÉCNICAS - CARACTERÍSTICAS - Propriedades Farmacodinâmicas: ZOLADEX® é um análogo sintético do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH) que ocorre naturalmente. A administração crônica de ZOLADEX® resulta na inibição da secreção de hormônio luteinizante (LH) pelo pituitária, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de testosterona nos homens e de estradiol nas mulheres. Assim como outros agonistas do LHRH, ZOLADEX® inicialmente pode aumentar, de forma transitória, as concentrações séricas de testosterona no homem e de estradiol nas mulheres. Em homens, por volta do 21.º dia após a primeira injeção do depot, as concentrações de testosterona caem para uma faixa de castração e assim permanecem com o tratamento contínuo a cada 28 dias e 12 semanas, com as dosagens de 3,6mg e 10,8mg, respectivamente. Essa inibição leva à regressão do tumor da próstata e à melhora sintomática na maioria dos pacientes. Se em circunstâncias excepcionais a administração não for repetida após 3 meses quando do uso de ZOLADEX® LA 10,8mg, os dados indicam que os níveis de testosterona em castração são mantidos por até 16 semanas na maioria dos pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas por volta do 21.º dia após a primeira injeção do depot de 3,6mg e, com o tratamento contínuo a cada 28 dias, permanecem suprimidas em níveis comparáveis àqueles observados em mulheres na pós-menopausa. Essa supressão está associada com a diminuição da espessura do endométrio, a supressão do desenvolvimento folicular dentro do ovário e a uma resposta do câncer de mama hormônio-dependente (tumores que são RE positivos e/ou RPA positivos), endometriose e leiomioma uterino e irá resultar em amenorreia na maioria dos pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas no decorrer de 4 semanas após a primeira injeção do depot de 10,8mg e permanecem assim até o final do período de tratamento. Em pacientes com estradiol já suprimido por um análogo do LHRH, a supressão é mantida com a mudança do terapia para ZOLADEX® LA 10,8mg. A supressão de estradiol está associada com uma resposta da endometriose e das leiomiomas uterinos, resultando em amenorreia na maioria dos pacientes. O tratamento com análogos do LHRH pode causar a ocorrência de menopausa natural. Raramente, algumas mulheres não retornam a menstruar após o término da terapia. No início do tratamento com ZOLADEX®, algumas mulheres podem apresentar sangramento vaginal de duração e intensidade variáveis. Tal sangramento representa, provavelmente, supressão do estrogênio e espera-se que pare espontaneamente. Propriedades Farmacocinéticas: A biodisponibilidade de ZOLADEX® é quase que completa. Sua administração a cada 4 e 12 semanas nas dosagens de 3,6mg e 10,8mg, respectivamente, assegura a manutenção de concentrações e, a cada, sem acúmulo nos tecidos. ZOLADEX® apresenta pouca ligação às proteínas plasmáticas e possui uma meia-vida de eliminação sérica de duas a quatro horas em pacientes com função renal normal, a qual é aumentada na presença de função renal comprometida. Para o composto administrado mensalmente ou trimestralmente na formulação em depot 3,6mg ou 10,8mg, respectivamente, essa alteração apresentará um efeito mínimo. Por essa razão, não é necessário nenhuma modificação de dose para essas pacientes. Não há alteração significativa da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática. INDICAÇÕES: ZOLADEX® 3,6mg é indicado para: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle da leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. CONTRA-INDICAÇÕES: É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade grave conhecida à goserrelina ou a qualquer componente do produto, grávidas e lactantes. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de médico experiente em quimioterapia anti-estrogênica. Inicialmente o acetato de goserrelina, como outros agonistas do LHRH, acarreta aumento temporário dos níveis séricos de testosterona. Podem ocorrer piora temporária dos sintomas ou ocorrência adicional de sinais e sintomas de câncer prostático durante as primeiras semanas de tratamento. Como outros agonistas do LHRH, casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinhal têm sido observados. Caso isso ocorra, o tratamento padrão deve ser instituído e, em casos extremos, deve-se considerar uma orquiectomia. Após tratamento repetido a longo prazo com ZOLADEX®, observou-se um aumento na incidência de tumores benignos da pituitária em ratos machos. Embora essa descoberta seja semelhante ao que se observou anteriormente nesta espécie após castração cirúrgica, não se estabeleceu qualquer relevância dela em relação ao homem. Em camundongos, a administração a longo prazo de múltiplos doses para seres humanos produziu alterações histológicas em algumas regiões do sistema digestivo. Elas se manifestaram por hiperplasia celular das ilhotas pancreáticas e uma proliferação celular benigna na região pilórica do estômago, também relatadas como lesões espontâneas nessa espécie. A relevância clínica desses achados não está esclarecida. O uso de ZOLADEX® em homens com risco específico de desenvolver obstrução ureteral ou compressão da medula espinhal deve ser cuidadosamente avaliado, e os pacientes devem ser acompanhados de perto durante o primeiro mês de tratamento. Se a compressão da medula espinhal ou comprometimento renal devido à obstrução ureteral estiverem presentes, ou existir a possibilidade de sua ocorrência, deve-se instituir tratamento específico para essas complicações. Deve-se levar em consideração a relação risco/benefício quando existirem os seguintes problemas médicos: metastases vertebrais, sensibilidade ao fármaco e uterina obstrutiva. Pacientes do sexo feminino que estejam fazendo uso de ZOLADEX® devem adotar métodos anticoncepcionais não-hormonais durante o tratamento. O uso de agonistas do LHRH em mulheres pode causar uma diminuição da densidade mineral óssea. Dados preliminares sugerem que o uso de ZOLADEX® 3,6mg em combinação com tamoxifeno para pacientes com câncer de mama, pode reduzir perda mineral óssea. Embora não existam dados específicos com o uso de ZOLADEX® LA 10,8mg, os dados de estudos com ZOLADEX® 3,6mg sugerem que pode haver alguma recuperação da mineralização óssea após a interrupção da terapia. Em pacientes recebendo ZOLADEX® 3,6mg para o tratamento de endometriose, a adição de terapia de reposição hormonal (um agente estrogênico diariamente e um agente progestagônico) reduziu a perda da densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores. Não há experiência sobre o uso de terapia de reposição hormonal em mulheres recebendo ZOLADEX® LA 10,8mg. Dados preliminares sugerem que o uso de bifosfonatos em combinação com agonistas do LHRH podem reduzir a perda mineral óssea em homens. Após a interrupção da terapia com ZOLADEX® LA 10,8mg, o tempo para o retorno da menstruação pode ser prolongado em algumas pacientes. O uso de ZOLADEX® pode causar aumento da resistência cervical e cautela deve ser tomada ao dilatar o cérvix. Até o momento não há dados clínicos sobre a eficácia do tratamento de afecções ginecológicas benignas com ZOLADEX® por períodos superiores a seis meses. Uso pediátrico: ZOLADEX® não é indicado para crianças, pois a segurança e a eficácia da goserrelina não foram estabelecidas nesse grupo de pacientes. Reprodução assistida: ZOLADEX® 3,6mg deve ser apenas administrado como parte de um regime para a reprodução assistida, sob supervisão de um especialista experiente da área. Assim como para outros agonistas do LHRH, em alguns relatos de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) associada ao uso de ZOLADEX® 3,6mg em combinação com gonadotrofinas. O ciclo de estimulação deve ser cuidadosamente monitorado para identificar pacientes com risco de desenvolver essa síndrome. A gonadotrofin humana (hCG) deve ser bloqueada, se apropriado. Recomendando-se cautela ao usar ZOLADEX® 3,6mg em regimes de reprodução assistida em pacientes com síndrome do ovário policístico, pois pode haver aumento do recrutamento de folículos. Uso durante a gravidez e lactação: ZOLADEX® não deve ser utilizado durante a gravidez, pois há um risco teórico de aborto ou anormalidade fetal se forem utilizados agonistas do LHRH na gravidez. Mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas antes do início do tratamento para excluir uma possível gravidez. Devem ser utilizados métodos anticoncepcionais não-hormonais durante o tratamento. Somente após o retorno da menstruação poderão ser utilizados métodos contraceptivos hormonais. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de ZOLADEX® 3,6mg seja utilizado para fertilização assistida. Quando empregado com esse fim, não há evidência clínica que sugira uma associação causal entre ZOLADEX® 3,6mg e qualquer anomalia subsequente de desenvolvimento de óbito ou gravidez e parto. O uso de ZOLADEX® durante o período de amamentação é contra-indicado. Testes Laboratoriais: A administração de ZOLADEX® em doses terapêuticas resulta na supressão do sistema pituitário-gonadal. Os testes diagnósticos das funções pituitárias gonadotrófica e gonadal realizados durante o tratamento com ZOLADEX® e até que o sexo menstrual seja retomado podem apresentar resultados alterados devido a seu efeito supressor. Geralmente a função normal é restaurada dentro de 12 semanas após a interrupção do tratamento. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não são conhecidas até o momento. REAÇÕES ADVERSAS: Raras incidências de reações de hipersensibilidade, entre elas algumas manifestações de anafilaxia, foram reportadas. Foram relatados artralgias, parestesias inespaciais e rashes cutâneos, geralmente leves, que regressaram sem descontinuação do tratamento. Alterações na pressão sanguínea, que podem se manifestar sob forma de hipotensão ou hipertensão, foram ocasionalmente observadas em pacientes que estavam sob uso de ZOLADEX®. As alterações são normalmente transitórias e resolvem-se durante a continuação da terapia ou após seu término. Raramente tais mudanças foram suficientes para exigir intervenção médica, incluindo cessação da terapia com ZOLADEX®. Assim como para outros agentes dessa classe, foram relatados casos muito raros de apoplexia hipofisária após a administração inicial de ZOLADEX® 3,6mg. Homens: Inicialmente, alguns pacientes com câncer de próstata podem sentir aumento temporário de dor óssea, a qual pode ser controlada sintomaticamente. Registraram-se casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinhal. Efeitos farmacológicos em homens incluem ondas de calor, sudorese e diminuição da potência que raramente requerem suspensão do tratamento. Pouco frequentemente foram observados indícios e hipersensibilidade das mamas. O uso de agonistas do LHRH em homens pode causar perda da densidade mineral óssea. Nos estudos clínicos controlados de ZOLADEX® 3,6mg, os seguintes eventos foram reportados como reações adversas maiores do que 5% dos pacientes: sintomas por trato urinário inferior, letargia, dor (por fora nos primeiros 30 dias), edema, infecção do trato respiratório superior, erupção cutânea, sudorese, anorexia, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, tontura, insônia e náusea. As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em mais de 1% e em menos de 5% dos pacientes tratados com goserrelina: Cardiovascular: arritmia, acidente cerebrovascular, hipertensão, infarto do miocárdio, distúrbio vascular periférico e dor no peito. Sistema nervoso central: ansiedade, depressão e cefaléia. Gastrointestinal: constipação, diarreia, úlcera e vômito. Metabólico / Nutricional: hiperglicemia, aumento de peso e gota. Gargas: calafrios e febre. Urogenital: insuficiência renal, obstrução urinária, infecção do trato urinário, inchaço e intumescência das mamas. Mulheres: Efeitos farmacológicos em mulheres incluem ondas de calor, sudorese, alteração da libido, que raramente requerem suspensão do tratamento. Cefaléia, alterações de humor, inclusive depressão, ressecamento vaginal e alteração no tamanho das mamas foram observados pouco frequentemente. Inicialmente, algumas pacientes com câncer de mama podem ter um temporário aumento dos sinais e sintomas, os quais podem ser controlados sintomaticamente. Em mulheres com leiomiomas podem haver a degeneração de nós. Pode ocorrer eritema no local da injeção. Assim como para outros agonistas do LHRH, foram reportados formação de cisto ovárico. Síndrome de hiperestimulação ovariana associada ao uso de ZOLADEX® 3,6mg em combinação com gonadotrofinas. Raramente, pacientes com câncer de mama com metastases ósseas desenvolveram hipercalemia no início do tratamento. Raramente, algumas mulheres poderão entrar na menopausa durante o tratamento com análogos do LHRH e não menstruarão novamente ao suspender o tratamento. Nos estudos clínicos de ZOLADEX® 3,6mg a cada 28 dias para o tratamento de endometriose, as seguintes reações foram reportadas na frequência de 5% ou mais: vaginite, acne, seborréia, edema periférico, sintomas pélvicos, dor, dispnéia, infecção, astenia, náusea, hirsutismo, insônia, dor na mama, dor abdominal, dor nas costas, síndrome de gripe, tontura, reação no local da aplicação, alteração na voz, fadiga, alteração no cabelo, mialgia, nevrosismo, aumento de peso, cáibra nos braços, aumento de apetite, prurido e hipertensão. Os seguintes efeitos adversos não estão na lista acima, mas foram reportados na frequência de 1% ou mais: Cardiovascular: hemorragia, hipertensão, enxaqueca, palpitação e taquicardia. Sistema nervoso central: ansiedade, parestesia, sonolência e alteração do pensamento. Gastrointestinal: anorexia, constipação, diarreia, boca seca, dispnéia e atúrgia. Metabólico / Nutricional: edema. Gargas: reação alérgica, dor no tórax, febre e mal-estar. Urogenital: dismenorreia, frequência urinária, infecção do trato urinário e hemorragia vaginal. Respiratório: bronquite, aumento da tosse, epistaxe, rinite e sinusite. Pele: alopecia, pele seca, erupção e descoloração da pele. Olhos: ambliopia e secura nos olhos. Músculo-esquelético: artralgia e distúrbios nas articulações. Hematológica: equimose. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Adultos: um depot de ZOLADEX® de 3,6mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 28 dias nos casos de: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle da leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. - Diminuição da espessura do endométrio: para diminuição da espessura do endométrio antes da ablação endometrial devem ser administradas duas doses de ZOLADEX® 3,6mg, com uma diferença de quatro semanas entre um e outro, com cirurgia planejada entre zero e duas semanas após a administração do segundo depot. - Fertilização assistida: uma vez atingido o bloqueio hipofisário com ZOLADEX® 3,6mg, a superovulação e o captação de óvulos devem ser realizadas de acordo com as práticas normais. Adultos: um depot de ZOLADEX® de 10,8mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 12 semanas nos casos de: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle da leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. Idosos: não é necessário o ajuste da dose para pacientes idosos. Crianças: não é recomendado o uso de ZOLADEX® em crianças. Insuficiência renal: não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática: não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática. Técnicas de Administração: O método adequado para a administração de ZOLADEX® está descrito nas instruções abaixo: - Verifique se não há danos no embalagem antes de sua abertura. Se a embalagem estiver danificada, a seringa não deverá ser utilizada. Não remova a seringa estéril do embalagem até imediatamente antes do seu uso. Verifique se não há danos na seringa e constate se o depot de ZOLADEX® está dentro da seringa. - Coloque o paciente em uma posição confortável, com a parte inferior do corpo discretamente levantada. - Limpe com algodão uma área na parede abdominal inferior abaixo do umbigo. - Examine o invólucro aluminizado do produto e a seringa para ver se existem danos. - Remova a seringa e verifique que pelo menos parte do depósito de ZOLADEX® esteja visível. Como ZOLADEX® não é uma injeção líquida, não tente remover bolhas de ar, uma vez que isso pode deslocar o depósito do medicamento. - Retire a aba de proteção plástica da seringa e descarte-a. Remova a cobertura da agulha. - Segure a seringa em volta do tubo. Pince com os dedos a pele do abdômen e insira a agulha formando um ângulo de 30 a 45 graus em relação à pele, com a abertura da agulha voltada para cima. - Continue a inserir no local subcutâneo até que o capô protetor toque a pele do paciente. - Para administrar o depot de ZOLADEX®, pressione o êmbolo até um ponto em que não mais consiga fazê-lo. Isso vai afundar o capô protetor. Você pode ouvir um "clique" e sentir que o capô protetor, automaticamente, começará a deslizar para cobrir a agulha. - Se o êmbolo não foi TOTALMENTE pressionado, o capô protetor NÃO será ativado. - Retire a agulha e dêixe que o capô protetor deslize e recubra a agulha. - Descarte a seringa em um coletor de agulhas apropriado. - Faça um curativo leve apenas para proteção. Nota: A seringa de ZOLADEX® não pode ser usada para aspiração. Se a agulha hipodérmica penetrar em um vaso sanguíneo de grande calibre, o sangue será visto instantaneamente no centro da seringa. Se um vaso for penetrado, remova a agulha do local de aplicação e inutilize a agulha e a seringa. Injete um novo produto em um outro local ainda na região abdominal. No improvável necessidade de remoção cirúrgica de ZOLADEX®, ele poderá ser localizado por ultrassom. Atenção: no interior do invólucro há um disco contendo sílica gel para absorver a umidade. PERIGO. NÃO COMER. SUPERDOSAGEM - Há experiência limitada com superdosagem em humanos. Nos casos em que ZOLADEX® foi administrado em intervalo menor do que o indicado ou administrado em altas doses, nenhum efeito adverso clinicamente relevante tem sido observado. Os testes em animais sugerem que nenhuma outra alteração, senão os terapêuticos pretendidos sobre as concentrações de hormônios sexuais e o sistema reprodutor, serão evidentes com doses mais altas de ZOLADEX®. Se ocorrer uma superdose, deve ser feito o controle dos sintomas. PACIENTES IDOSOS: Vide Posologia. PRODUTO NOVO: ESTE É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO. MS - 1.1618.0043. Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº. 19.097. Fabricado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesdell - Cheshire - Reino Unido. Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000. CNPJ 60.318.797/0001-00. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Indústria Brasileira. Nº. do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CDS 12.02.03. Jun./04. SAC: 0800-145578



CASODEX® 50 mg bicalutamida FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO Comprimidos revestidos. Embalagem com 28. USO ADULTO COMPOSIÇÃO Cada comprimido contém: bicalutamida 50 mg Excipientes q.s.p.1 comprimido Excipientes: dióxido de titânio, estearato de magnésio, amido de milho, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol 300 e povidona. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS CARACTERÍSTICAS** Propriedades Farmacodinâmicas CASODEX é um antiandrogênio não-esteroide, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ele se liga aos receptores androgênicos sem ativar a expressão gênica e, assim, inibe o estímulo androgênico. A regressão dos tumores prostáticos resulta dessa inibição. CASODEX é um racemato, sendo que sua atividade antiandrogênica é quase exclusivamente atribuída ao enantiômero-R. Clinicamente, a descontinuação da dose de 150 mg ao dia de CASODEX pode resultar na síndrome de retirada do antiandrogênio em alguns pacientes. A eficácia de CASODEX 150 mg ao dia como tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado ou localmente avançado (T1 - T4, com ou sem comprometimento linfonodal, MO) foi avaliada em uma análise combinada de três estudos controlados com placebo em 8113 pacientes, onde o fármaco foi administrado como terapia hormonal imediata ou como adjuvante à terapia de intenção curativa. Na análise global, o tratamento com CASODEX 150 mg ao dia foi associado com diminuição significativa do risco de progressão de doença e desenvolvimento de metástases ósseas, mas não foi observada diferença na sobrevida. Em adição a esta primeira análise, foram realizadas análises de subgrupo. Em termos de sobrevida livre de progressão, houve um benefício significativo para pacientes com doença localmente avançada independente da terapia primária recebida (ex.: radioterapia, prostatectomia radical ou "observação vigilante" (watchful waiting)); entretanto, não foram vistos benefícios significativos para pacientes com doença localizada. Em termos de sobrevida para pacientes com doença localizada que receberam a dose de 150 mg de CASODEX imediatamente (observação vigilante), houve uma tendência de diminuição da sobrevida, comparado com pacientes com placebo. Para os pacientes com doença localmente avançada, houve uma tendência para melhora da sobrevida com CASODEX 150 mg ao dia, comparado com placebo. Observou-se uma melhora da sobrevida em pacientes com doença localmente avançada que receberam CASODEX 150 mg ao dia como terapia adjuvante à radioterapia. Não houve diferença significativa de sobrevida no grupo de pacientes que receberam a dose de 150 mg de CASODEX adjuvante à prostatectomia radical como terapia primária. Em um programa separado, a eficácia de 150 mg ao dia de CASODEX para o tratamento de pacientes com câncer de próstata localmente avançado não metastático, para os quais terapia hormonal imediata é indicada, foi demonstrado em uma análise combinada de dois estudos, os quais envolveram 480 pacientes portadores de câncer de próstata não metastático (MO) e não tratados previamente. Este estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida [RR = 1,05 (IC 0,81 a 1,36) p=0,699] ou no tempo para progressão de doença [RR = 1,20 (IC 0,96 a 1,51) p=0,107], quando a taxa de mortalidade era de 56%, comparando-se 150 mg ao dia de CASODEX e castração. Houve uma tendência a favor de 150 mg ao dia de CASODEX, comparado à castração, em termos de qualidade de vida, com benefícios estatisticamente significativos para interesse sexual (p=0,029) e atividade física (p=0,046) em pacientes avaliáveis. A eficácia de 150 mg ao dia de CASODEX para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático foi demonstrado em uma análise combinada de dois estudos com 805 pacientes com doença metastática (M1) e sem tratamento anterior. A dosagem de 150 mg ao dia de CASODEX demonstrou ser inferior à castração em termos de sobrevida (RR = 1,30, p=0,0246), quando a taxa de mortalidade era de 43%, embora a diferença numérica no tempo estimado para óbito tenha sido de apenas 42 dias (6 semanas). Houve tendência geral a favor de CASODEX na dose diária de 150 mg em relação à qualidade de vida, com vantagens estatisticamente significativas para o interesse sexual (p=0,041) e a capacidade física (p=0,032) em pacientes avaliáveis. A análise da resposta subjetiva mostrou vantagem significativa a favor de 150 mg ao dia de CASODEX, demonstrando melhor controle dos sintomas que a castração (p=0,046). Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando 150 mg ao dia de CASODEX em monoterapia com o bloqueio androgênico combinado (contendo aproximadamente 93% e 50% de pacientes M1) mostrou tendência de vantagem para 150 mg ao dia de CASODEX, em relação à sobrevida [HR 0,858 (IC 0,61 a 1,20), p=0,037]. Propriedades Farmacocinéticas CASODEX é bem absorvido após administração oral. Não há evidência de efeito clinicamente relevante dos alimentos sobre sua biodisponibilidade. O enantiômero-S de CASODEX é rapidamente depurado em relação ao enantiômero-R, sendo que a meia-vida de eliminação plasmática deste último é de aproximadamente uma semana. Com a administração diária de CASODEX, o enantiômero-R se acumula cerca de 10 vezes no plasma, como consequência de sua longa meia-vida. Concentrações plasmáticas de equilíbrio de aproximadamente 9 mcg/ml do enantiômero-R são observadas durante administrações diárias de 50 mg de CASODEX. No estado de equilíbrio, o enantiômero-R predominantemente ativo representa 99% dos enantiômeros totais circulantes. A farmacocinética do enantiômero-R não é afetada pela idade, por comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Existem evidências de que em indivíduos com comprometimento hepático grave, o enantiômero-R é eliminado mais lentamente do plasma. CASODEX possui alta taxa de ligação às proteínas (racemato 96% e CASODEX-R 99,6%) e é extensivamente metabolizado (oxidação e glicuronidação). Seus metabólitos são eliminados pelos rins e bile em proporções aproximadamente iguais. Em um estudo clínico, a concentração mediana de R-bicalutamida no sêmen de homens tratados com CASODEX 150 mg ao dia foi de 4,9 µg/ml. A quantidade de bicalutamida potencialmente transferida às parceiras durante o coito é menor e equivale a aproximadamente 0,3 µg/kg. Isto está abaixo do requerido para indução de alterações na prole de animais de laboratório. Dados pré-clínicos CASODEX é um antiandrogênio potente e um indutor da enzima oxidase de função mista em animais. Alterações nos órgãos-alvo, incluindo indução de tumores em animais, estão relacionadas com essas atividades. A indução enzimática não foi observada em humanos. Nenhum desses resultados dos estudos pré-clínicos é considerado relevante para o tratamento de pacientes com câncer avançado da próstata. **INDICAÇÕES** Câncer de próstata avançado (metastático) - tratamento de câncer de próstata avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica. - Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável. **Ver item Posologia e Modo de Usar.** Câncer de próstata não-metastático - Tratamento de câncer de próstata não-metastático em pacientes nos quais o tratamento hormonal imediato é indicado. **Ver item Posologia e Modo de Usar.** **CONTRA-INDICAÇÕES** CASODEX está contra-indicado para mulheres e crianças. CASODEX não deve ser administrado a qualquer paciente que tenha demonstrado reações de hipersensibilidade ao seu uso. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS** CASODEX é extensivamente metabolizado pelo fígado. Os dados sugerem que a sua eliminação pode ser mais lenta em indivíduos com comprometimento hepático grave e isso pode levar a um acúmulo aumentado de CASODEX. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave. Controles periódicos de função hepática devem ser considerados face à possibilidade de alterações. Raramente, algumas alterações hepáticas graves foram observadas com CASODEX (ver item Reações Adversas). Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada. **Uso durante a gravidez e lactação** CASODEX é contra-indicado para mulheres e não deve ser administrado a gestantes ou mulheres que estejam amamentando. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre CASODEX na dose de 50 mg ao dia e análogos do LHRH. Estudos in vitro demonstraram que o enantiômero-R é um inibidor da CYP3A4, com menor efeito inibitório sobre a atividade de CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Embora os estudos clínicos usando antipirina como marcador da atividade do citocromo P450 (CYP) não tenham apresentado evidência de potencial interação medicamentosa com CASODEX, a exposição média ao midazolam (AUC) aumentou em até 80% após a co-administração de CASODEX por 28 dias. Esta elevação é comparável à observada em outros estudos após a administração de suco de "grapefruit". É pouco provável que um aumento desta magnitude tenha significância clínica para a maioria dos fármacos metabolizados predominantemente pela CYP3A4, mas para fármacos com índice terapêutico restrito (ex: terfenadina, astemizol, cisaprida e ciclosporina) tal aumento pode ser relevante. Assim, recomenda-se cautela na administração concomitante de CASODEX com tais compostos. Estudos in vitro demonstraram que CASODEX pode deslocar o anticoagulante cumarínico varfarina do seu sítio de ligação proteica. Recomendando-se, portanto, que ao se iniciar o tratamento com CASODEX em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina seja monitorizado cuidadosamente. **REAÇÕES ADVERSAS** A ação farmacológica de CASODEX pode originar certos efeitos adversos os quais incluem: **Uso em combinação com castração para câncer de próstata avançado (metastático):** A ação farmacológica de CASODEX pode originar certos efeitos esperados, tais como: ondas de calor, prurido, hipersensibilidade mamária e ginecomastia que podem ser reduzidas por castração concomitante. CASODEX pode também estar associado à ocorrência de diarreia, náusea, vômito, astenia e pele seca. Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com CASODEX na dosagem de 50 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando ainda durante o tratamento ou após o término da terapia (ver item Precauções). Além disso, as reações adversas descritas a seguir foram relatadas nos estudos clínicos (como possíveis reações adversas à droga, na opinião dos médicos investigadores, com frequência maior ou igual a 1%) durante o tratamento com 50 mg ao dia de CASODEX, associado ao análogo do LHRH. Nenhuma relação causal entre essas reações e o tratamento foi estabelecida, e algumas das experiências relatadas são aquelas que comumente ocorrem em pacientes idosos. **Cardiovascular:** insuficiência cardíaca. **Aparelho gastrointestinal:** anorexia, boca seca, dispepsia, constipação e flatulência. **Sistema nervoso central:** tontura, insônia, sonolência e diminuição da libido. **Aparelho respiratório:** dispnéia. **Aparelho urogenital:** impotência e noctúria. **Hematológica:** anemia. **Pele e anexos:** alopecia, erupções cutâneas, sudorese e hirsutismo. **Metabolismo e Nutrição:** diabetes mellitus, hiperglicemia, edema periférico, ganho de peso e perda de peso. **Genais:** dor abdominal, dor no peito, cefaléia, dor, dor pélvica e calafrios. **Uso em monoterapia para câncer de próstata não metastático:** Muito comum (> 10%): Ginecomastia, hipersensibilidade mamária. A maioria dos pacientes recebendo CASODEX na dosagem de 150 mg ao dia como monoterapia apresentam ginecomastia e/ou dor nas mamas. Nos estudos, esses sintomas foram considerados graves em até 5% dos pacientes. Ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado. Comum (1% e < 10%): Ondas de calor, prurido, astenia, alopecia, crescimento de cabelo, pele seca, diminuição da libido, impotência e ganho de peso. Outros efeitos adversos observados inclui: Comum (1% e < 10%): Náusea. Incomum (> 0,1% e < 1%): Dor abdominal, depressão, dispepsia, hematúria e doença pulmonar intersticial. Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com CASODEX na dosagem de 150 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando ainda durante o tratamento ou após o seu término (ver item Precauções e Advertências). **POSOLOGIA E MODO DE USAR: CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO (METASTÁTICO)** - tratamento de câncer avançado da próstata em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica: Adultos (inclusive idosos): 1 comprimido de 50 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado ao mesmo tempo que o tratamento com o análogo do LHRH ou a castração cirúrgica. - Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável: Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. **CÂNCER DE PRÓSTATA NÃO-METASTÁTICO** Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. Crianças CASODEX é contra-indicado para crianças. **Comprometimento renal** Não é necessário ajuste de dose de CASODEX para pacientes com comprometimento renal. **Comprometimento hepático** Não é necessário ajuste de dose de CASODEX para pacientes com comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (ver item Precauções e Advertências). **SUPERDOSAGEM** Não há experiência com superdosagem em humanos. Não há antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático. Uma vez que CASODEX possui alta taxa de ligação às proteínas e não é recuperado inalterado na urina, o procedimento de diálise pode não ser útil. Cuidados gerais de suporte, incluindo monitorização frequente dos sinais vitais, são indicados. **PACIENTES IDOSOS** Vide Posologia. **PRODUTO NOVO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO SUA EFICÁCIA E SUA SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.** MS - 1.1618.0062 Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097 Fabricado por: AstraZeneca GmbH - Plankstadt - Alemanha Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposos Tavares, Km 26,9 - Caixa - SP - CEP 06707-000 CNPJ 60.318.797/0001-00 VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA Indústria Brasileira Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CR8036b3 + CDS 27.07.05 Set/09 Logo da SAC: 0800014 55 78 Casodex/Bula AZB



Editora Planmark Ltda.

Av. Miruna, 601 - Moema - São Paulo - SP - CEP: 04084-002

Tel.: (11) 5543-0040 - Email: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2007 Editora Planmark 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 Editora Planmark Ltda.

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete, necessariamente a posição da AstraZeneca.

www.editoraplanmark.com.br

Zoladex[®]
acetato de goserrelina

Casodex[®] 
Bicalutamida

“Material destinado à classe médica”

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares Km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Access Net/ SAC 0800 014 55 78
www.oncologia-az.com.br

AstraZeneca 
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

ZXL-07.A.430 (1615594) - Produzido em Julho/2007