UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Marcelo Pires de Campos Linardi

Elaboração e implantação de protocolos de seguimento ambulatorial para pacientes tratados de câncer de bexiga e próstata em hospital terciário

Ribeirão Preto
2021

MARCELO PIRES DE CAMPOS LINARDI

Elaboração e implantação de protocolos de seguimento ambulatorial para pacientes tratados de câncer de bexiga e próstata em hospital terciário

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Uro-oncologia

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis

Ribeirão Preto
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Linardi, Marcelo Pires de Campos

Elaboração e implantação de protocolos de seguimento ambulatorial para pacientes tratados de câncer de bexiga e próstata em hospital terciário / Marcelo Pires de Campos Linardi; orientador, Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis. Ribeirão Preto, 2021

56 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Medicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Orientador: Reis, Rodolfo Borges dos.

Versão corrigida

PALAVRAS-CHAVE: Tumor. Neoplasia. Câncer de próstata. Câncer de bexiga. Protocolo de seguimento.

Nome: LINARDI, M. P. C.
Título: Elaboração e implantação de protocolos de seguimento ambulatorial para pacientes tratados de câncer de bexiga e próstata em hospital terciário.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Rodolfo Borges dos Reis, pela competência, ensinamentos e orientação, não só na realização deste projeto de Mestrado, mas em toda a minha jornada como residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Aos meus familiares, alguns morando em Ribeirão Preto e outros, bem longe, que me ajudaram a superar mais essa fase da vida.

Aos amigos, e neste grupo se encontram tanto os amigos de infância quanto aqueles que eu conquistei durante a jornada da residência (colegas de residência, funcionários do hospital, médicos assistentes e docentes). Muitas vezes sem saber, tiveram grande importância no incentivo à conclusão deste projeto.

Aos pacientes, foco não só deste trabalho, mas de toda a Medicina e que, junto aos Mestres, são as maiores fontes de aprendizado que dispomos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

LINARDI, M.P.C. **Elaboração e implantação de protocolos de seguimento ambulatorial para pacientes tratados de câncer de bexiga e próstata em hospital terciário.** 2021. Tese (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

O aumento da prevalência de neoplasias urológicas na população brasileira tem merecido atenção. Os tumores de próstata e bexiga destacam-se nesse contexto, o que resulta em maior número de pacientes encaminhados para tratamento em centros terciários de atenção à saúde, como o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Consequentemente, nota-se um aumento no número de consultas ambulatoriais, exames, procedimentos cirúrgicos, tratamentos radioterápicos e quimioterápicos. O seguimento dos pacientes no serviço, quando realizado de maneira não uniforme, pode elevar desnecessariamente o número de consultas e exames realizados, acarretando maiores custos, desconfortos e riscos aos pacientes e profissionais de saúde, principalmente no contexto da pandemia de SARS-CoV-2. Em contrapartida, um seguimento organizado pode minimizar tais prejuízos, além de proporcionar uma melhor organização do serviço e otimizar o processo de alta ambulatorial. Este trabalho objetivou a elaboração de protocolos para uniformizar o seguimento de pacientes tratados de neoplasia de bexiga e próstata no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, além de disponibilizá-los para consulta pública. As principais recomendações de sociedades internacionais (*American Urological Association, European Association of Urology; National Comprehensive Cancer Network*) foram revisadas e adaptadas ao contexto brasileiro. Ao final, foram elaborados protocolos de seguimento das neoplasias de próstata e bexiga, de modo racional, sem comprometer o desfecho oncológico.

Palavras-chave: Tumor. Neoplasia. Câncer de próstata. Câncer de bexiga. Protocolo de seguimento.

ABSTRACT

LINARDI, M.P.C. **Development and implementation of outpatient follow-up protocols for patients treated for bladder and prostate cancer in a tertiary hospital.** 2021. Tese (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021

The increasing prevalence of urological neoplasms in the Brazilian population has deserved attention. Prostate and bladder tumors stand out in this context, resulting in a greater number of patients referred for treatment at tertiary health care centers, such as Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Consequently, the number of outpatient visits, exams, surgical procedures, radiotherapy and chemotherapy treatments are increased. Follow-up of cancer patients, when performed in a non-uniform manner, can unnecessarily increase the number of consultations and tests performed, resulting in greater costs, discomfort and risks for patients and health professionals, especially in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. On the other hand, an organized follow-up can minimize such damages. This study aimed to develop follow-up protocols for patients treated for bladder and prostate cancer at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. The recommendations of international societies (American Urological Association, European Association of Urology, National Comprehensive Cancer Network) were reviewed and adapted to the Brazilian context. Follow-up protocols for patients treated with curative intent for prostate and bladder cancer were developed in a rational way, without compromising the oncological outcome, and made available online for public consultation.

Keywords: Tumor. Neoplasm. Prostate cancer. Bladder cancer. Follow-up protocol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Seguimento de câncer de próstata em vigilância ativa..... 35
Figura 2 - Seguimento de câncer de próstata de muito baixo e baixo risco tratado..... 36
Figura 3 - Seguimento de câncer de próstata de risco intermediário tratado..... 38
Figura 4 - Seguimento de câncer de próstata de alto e muito alto risco tratado 39
Figura 5 - Seguimento de câncer de bexiga não músculo-invasivo de baixo risco tratado ... 40
Figura 6 - Seguimento de câncer de bexiga não músculo-invasivo de risco intermediário tratado 42
Figura 7 - Seguimento de câncer de bexiga não músculo-invasivo de alto risco tratado..... 43
Figura 8 - Seguimento de câncer de bexiga músculo-invasivo tratado com cistectomia radical 45
Figura 9 - Seguimento de câncer de bexiga músculo-invasivo tratado com cistectomia parcial ou terapia de preservação vesical..... 47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratificação de risco do CaP, AUA. (American Urological Association) 22
Quadro 2 - Estratificação de risco do CaP, EAU (European Association of Urology) 22
Quadro 3 - Estratificação de risco do CaP, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 23
Quadro 4 - Estratificação de risco do CaB não músculo-invasivo, AUA (American Urological Association) 24
Quadro 5 - Estratificação de risco do CaB não músculo-invasivo, EAU (European Association of Urology) 24
Quadro 6 - Estratificação de risco do CaB não músculo-invasivo, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 25
Quadro 7 - Estratificação de risco do câncer de bexiga não músculo-invasivo 25

LISTA DE SIGLAS

AOUR	Ambulatório de Oncologia Urológica
AOURP	Ambulatório de Oncologia Urológica da Próstata
AOURS	Ambulatório de Oncologia Urológica de Seguimento
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
AUA	*American Urological Association*
CaB	Câncer de bexiga
CaP	Câncer de próstata
EAU	*European Association of Urology*
FDG	Fluorodesoxiglicose
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GLOBOCAN	*Global Cancer Observatory*
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HIFU	*High-Intensity Focused Ultrasound*
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
PET	*Positron emission tomography*
PI-RADS	*Prostate Imaging Reporting and Data System*
PSA	Antígeno prostático específico
RM	Ressonância magnética
RTU	Ressecção transuretral
SARS-CoV-2	*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNM	*Tumor Node Metastasis*
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12
1.1 CÂNCER DE PRÓSTATA 12
1.2 CÂNCER DE BEXIGA 14
1.3 SERVIÇO DE URO-ONCOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMRP-USP 15
1.4 ORIENTAÇÕES DE SEGUIMENTO 15
2. HIPÓTESE 17
3 OBJETIVOS 18
3.1 OBJETIVO GERAL 18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 18
4 MATERIAL E MÉTODOS 19
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO: 19
4.1.1 Câncer de próstata: 19
4.1.2 Câncer de bexiga não músculo-invasivo: 20
4.1.3 Câncer de bexiga músculo-invasivo: 20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 21
5.1 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO: 21
5.1.1 Câncer de próstata: 21
5.1.2 Câncer de bexiga não músculo-invasivo: 23
5.1.3 Câncer de bexiga músculo-invasivo: 26
5.2 ESQUEMA DE SEGUIMENTO: 26
5.2.1 Câncer de próstata, em vigilância ativa: 26
5.2.2 Câncer de próstata, após tratamento cirúrgico ou radioterápico: 29
5.2.3 Câncer de bexiga não músculo-invasivo: 29
5.2.3.1 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de baixo risco: 30
5.2.3.2 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de risco intermediário: 30
5.2.3.3 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de alto risco e muito alto risco: 31
5.2.4 Câncer de bexiga músculo-invasivo: 31
5.3 DEFINIÇÃO DOS PROTOCOLOS DE SEGUIMENTO DO SERVIÇO: 33
5.3.1 Câncer de próstata em vigilância ativa: 33
5.3.1.1 Critérios e inclusão e exclusão: 33
5.3.1.2 Biópsia confirmatória: 34
5.3.1.3 Seguimento: 34
5.3.1.4 Gatilhos para suspensão da vigilância ativa: 34
5.3.2 Câncer de próstata, após tratamento cirúrgico ou radioterápico: 35
5.3.2.1 Câncer de próstata de muito baixo e baixo risco: 35

5.3.2.2 Câncer de próstata de risco intermediário: 37
5.3.2.3 Câncer de próstata de alto e muito alto risco: 38
5.3.3 Câncer de bexiga não músculo-invasivo: 40
5.3.3.1 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de baixo risco: 40
5.3.3.2 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de risco intermediário: 41
5.3.3.3 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de alto e muito alto risco: 42
5.3.4 Câncer de bexiga músculo-invasivo após cistectomia radical: 44
5.3.4.1 Exames de imagem: 44
5.3.4.2 Exames laboratoriais: 44
5.3.4.3 Seguimento da uretra: 45
5.3.5 Câncer de bexiga músculo-invasivo após cistectomia parcial ou terapia de preservação vesical: 46
5.3.5.1 Exames de imagem: 46
5.3.5.2 Exames laboratoriais: 46
5.3.5.3 Uretrocistoscopia: 46
5.4 CAPACITAÇÃO DA EQUIPE ASSISTENTE: 47
5.5 DISPONIBILIZAÇÃO ONLINE DOS PROTOCOLOS: 48
REFERÊNCIAS*: 49
APÊNDICES 54
APÊNDICE A – Classificação TNM do cancer de próstata 54
APÊNDICE B – Classificação TNM do cancer de bexiga 55

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, com incidência e mortalidade crescentes. Dados do Instituto Nacional do Câncer estimam, para o ano de 2020, cerca de 66 mil novos casos de câncer de próstata (CaP) e 10.600 casos de tumores vesicais no Brasil. Isto coloca o câncer de próstata como o tumor mais comum em homens, após o câncer de pele não melanoma.[1] Já o câncer de bexiga (CaB) tem sua incidência bastante variável de acordo com região e sexo, porém dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) o consideram a décima neoplasia mais frequente no mundo.[2]

1.1 CÂNCER DE PRÓSTATA

Devido à história natural prolongada do CaP, um grande número de pacientes requer seguimento após tratamento definitivo inicial, necessitando avaliações periódicas com o intuito de diagnosticar precocemente a recorrência da doença.[3] Ainda não existem critérios claros para atestar a cura definitiva destes pacientes pois, em muitos casos, as recidivas podem ser tardias.[4] Após tratamento curativo, entre 15% e 45% dos pacientes apresentam recidiva bioquímica, caracterizada pela elevação dos níveis de antígeno prostático específico (PSA). Embora a maioria destes pacientes tenha recorrência bioquímica nos primeiros anos de seguimento, não é raro que a elevação do PSA ocorra tardiamente. Alguns estudos mostram taxa de recorrência bioquímica, após dez anos de seguimento sem elevação do PSA, variando de cinco a 10%.[5,6]

O seguimento após o tratamento definitivo da doença localizado é baseado, principalmente, na dosagem do PSA, embora o intervalo entre as dosagens tenha sido definido de modo empírico. É recomendado que pacientes de alto risco tenham seus níveis de PSA dosados mais frequentemente, principalmente nos primeiros 2 anos de seguimento.[3,7,8]

Além dos tratamentos clássicos para a neoplasia de próstata (prostatectomia radical e radioterapia), uma modalidade de tratamento emergente é a vigilância ativa. Destinada àqueles pacientes com baixo e muito baixo risco, busca evitar o chamado

overtreatment, visto que estudos randomizados comparando observação com tratamentos radicais imediatos não revelaram benefício claro a longo prazo em termos de sobrevida global e câncer-específica, a qual chega a atingir mais de 94% em 10 anos.[9,10,11] Além disso, a maioria dos pacientes em vigilância ativa não precisam ser submetidos a tratamento ativo, com melhora na sua qualidade de vida.[12] O protocolo de vigilância ativa consiste em avaliações periódicas, dosagens de PSA, exame digital retal, biópsias prostáticas e ressonância magnética (RM). O tratamento curativo é recomendado quando são detectados sinais de progressão da doença.[10,13,14] Mesmo com a tendência à realização da vigilância ativa para um subgrupo seleto de pacientes, não há homogeneidade de dados. Os trabalhos contendo protocolos de seguimento diferem em: critérios de elegibilidade; exames solicitados; periodicidade de exames e consultas; critérios para indicação de tratamento curativo.[11] Neste cenário, a RM está recomendada antes da primeira biópsia ou da biópsia confirmatória. A presença de lesões suspeitas para neoplasia de alto risco detectadas na RM é responsável por levar à reclassificação de aproximadamente 25% dos pacientes selecionados, em um primeiro momento, para vigilância ativa.[9,15,16]

Atualmente, com o sistema de saúde cada vez mais voltado para desospitalização, redução de custos e dos riscos inerentes ao atendimento em serviço terciário, foi aventada a possibilidade de seguimento do CaP por telemedicina. Um estudo mostrou que o exame digital retal não alterou a conduta, nos casos tratados com prostatectomia radical, com níveis de PSA abaixo de 0,2 ng/mL, assegurando que o seguimento por telefone, dos pacientes que não apresentam sinais de recorrência da doença (elevação do PSA), é factível e confiável, associado a uma alta satisfação dos pacientes.[17] Outro estudo evidenciou a redução do custo quando utilizada a telemedicina (de 74 para 47 libras por paciente), desde que garantindo que os pacientes fossem consultados quando apresentassem níveis de PSA detectáveis ou desenvolvessem sintomas.[18] A partir de 2019, com o início da pandemia de SARS-CoV-2, foi notada a dificuldade em tratamento e seguimento dos pacientes portadores de neoplasia, devendo-se levar em conta o risco de mortalidade pela neoplasia e a infecção por coronavírus. Associado a este fato, houve escassez de materiais, equipamentos e leitos disponíveis para atendimento aos pacientes. Em junho de 2020, a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendou o adiamento de todas as consultas médicas, podendo estas ser realizadas via telemedicina, já que contribuem para a redução dos riscos de infecção pelo coronavírus.[19,20,21] Também

em 2020, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendou que o teleatendimento pode ser utilizado como substituição da maioria das consultas presenciais.[21]

1.2 CÂNCER DE BEXIGA

O câncer de bexiga é dividido em dois grandes grupos: tumores não músculo-invasivos (Ta, Tis, T1, vide apêndice B) e tumores músculo-invasivos, os que invadem a camada muscular própria da bexiga (a partir do estadio T2). Cerca de 75% dos pacientes apresentam-se com doença não músculo-invasiva ao diagnóstico, e seu tratamento baseia-se na ressecção transuretral da lesão (RTU).[22,23] Dependendo dos achados patológicos e intra-operatórios, a taxa de recorrência é alta, o que atesta a necessidade de seguimento rigoroso por longos períodos.[23,24] Quando estratificamos por risco da neoplasia, estudos relataram índices de recorrência em cinco anos de 57%, 67% e 77%, respectivamente, e progressão em cinco anos de 7%, 26% e 46%, respectivamente, para os grupos de baixo, intermediário e alto risco.[25]

O seguimento do CaB não músculo-invasivo, baseado nos exames de uretrocistoscopia, citologia urinária e exames de imagem, varia de acordo com a estratificação em grupos de risco, que retrata a chance de recorrência da doença.[23,24,26,27] A frequência e complexidade dos exames, com destaque para procedimentos invasivos como a uretrocistoscopia, coloca o CaB como um dos tumores com maiores custos para o sistema de saúde.[28,29]

O esquema de seguimento do CaB foi baseado na opinião de especialistas e sofreu poucas alterações nos últimos anos, o que pode contribuir para grande número de exames desnecessários, resultando em uma janela de oportunidade para a revisão dos protocolos.[24,30] Já foi relatado que pacientes de baixo risco com esquema de uretrocistoscopia mais frequente foram submetidos ao dobro de RTU, muitas das quais sem malignidade no anatomopatológico. Este fato resulta em custos, aumento da ansiedade, desconforto do paciente, sobrecarga do sistema de saúde e riscos inerentes aos procedimentos invasivos hospitalares.[22,28,29]

Já os tumores músculo-invasivos de bexiga respondem por aproximadamente 25% dos casos. O tratamento padrão é a cistectomia radical, a qual envolve a ressecção completa da bexiga e estruturas adjacentes (dependendo do sexo) associada a derivação urinária. Terapias alternativas, como a cistectomia parcial e a

terapia de preservação do órgão, baseada em ressecção transuretral máxima associada a quimio e radioterapia, foram propostas.[31,32,33] Mesmo após tratamento com intenção curativa, a recidiva desses tumores é alta, sendo a sobrevida global em 5 anos aproximadamente 50%.[34] O seguimento dos pacientes com doença músculo-invasiva, após tratamento, é baseado em exames de imagem, laboratoriais e uretrocistoscopia, devendo esta ser reservada para aqueles submetidos a cistectomia parcial, preservação vesical ou quando não for realizada uretrectomia.[31,32,33]

1.3 SERVIÇO DE URO-ONCOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMRP-USP

O serviço de Oncologia Urológica do Hospital das Clínicas é estruturado em torno de três ambulatórios: AOUR (Ambulatório de Oncologia Urológica), o qual trata dos diversos tipos de neoplasia urológica, exceto próstata; AOURP (Ambulatório de Oncologia Urológica da Próstata), específico para neoplasia de próstata; e AOURS (Ambulatório de Oncologia Urológica de Seguimento), responsável pelo seguimento de pacientes já tratados e sem sinais de recidiva da doença. De janeiro de 2017 a dezembro de 2019, o serviço realizou um total de 18868 consultas ambulatoriais. Destas, destacamos um total de 2058 casos novos e apenas 408 altas, o que representa menos de 20% dos casos novos. Pacientes com doença metastática podem ser seguidos nos ambulatórios AOUR e AOURP ou, nos casos em que possa ser necessário tratamento sistêmico, como quimioterapia e imunoterapia, no ambulatório de Oncologia Urológica sob os cuidados do setor de Oncologia Clínica do HCFMRP. Estes pacientes não são escopo deste projeto.

1.4 ORIENTAÇÕES DE SEGUIMENTO

O seguimento dos pacientes portadores de neoplasias de próstata e bexiga, tratados com intenção curativa, baseia-se nos protocolos descritos por sociedades de especialidade. Nesse contexto, a *American Urological Association* (AUA), a *European Association of Urology* (EAU) e o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugerem os protocolos a serem aplicados. Entretanto, os mesmos são baseados, muitas vezes, na opinião de *experts*, aplicáveis em países com maiores recursos destinados à saúde e sem validação em outras populações. O desenvolvimento de

protocolos adaptados à realidade brasileira é uma necessidade, haja visto uma maior heterogeneidade da população, escassez de recursos de alta complexidade e maior dificuldade de seguimento de alguns pacientes.

2. HIPÓTESE

A elaboração de protocolos de seguimento oncológico dos pacientes atendidos e tratados nos ambulatórios de Uro-oncologia da divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) permitirá a melhor utilização dos recursos disponíveis, condutas padronizadas, redução de riscos e custos, podendo estimular a desospitalização precoce e seguimento em serviços de atenção primária e secundária.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar protocolos de seguimento ambulatorial, no âmbito da atenção terciária, dos pacientes portadores de tumores de próstata e bexiga tratados no HCFMRP.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Elaboração de protocolos de seguimento para os pacientes tratados de tumores de próstata e bexiga, ainda sem critérios de desospitalização, e em seguimento nos ambulatórios de Uro-oncologia do HCFMRP;

Realização de treinamento, para familiarização com os protocolos e aplicação dos mesmos, dirigido à equipe de médicos residentes e médicos assistentes do HCFMRP;

Disponibilização *online* dos protocolos de seguimento das neoplasias de próstata e bexiga no site do HCFMRP.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura das principais fontes de diretrizes de Oncologia Urológica para criação dos protocolos de seguimento ambulatorial, desenhados para detecção de recidivas precoces da doença. Os protocolos foram baseados nas recomendações da AUA, da EAU e do NCCN, bem como em dados da literatura. Após compilação dos dados, as recomendações foram analisadas em reuniões de experts do Serviço de Uro-oncologia do HCFMRP e definidos os protocolos de seguimento.

Para a neoplasia prostática, foram levados em conta os seguintes fatores para elaboração dos protocolos: classificação de risco de recidiva, frequência da dosagem do PSA e periodicidade das consultas presenciais.

Em relação ao CaB, foram utilizados os seguintes fatores: estratificação em doença não músculo-invasiva e músculo-invasiva; classificação de risco de recidiva; tipo de tratamento realizado; exames de imagem (TC, RM, USG); necessidade de exames bioquímicos; necessidade de uretrocistoscopia e citologia urinária; periodicidade das consultas presenciais.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

4.1.1 Câncer de próstata:

Pacientes portadores de CaP que foram submetidos a prostatectomia radical ou radioterapia, em caráter curativo, serão incluídos no protocolo de seguimento específico. Além destes, pacientes em tratamento com vigilância ativa também serão seguidos através de protocolo próprio. Pacientes submetidos a hormonioterapia exclusiva, tratamento radioterápico ou cirúrgico para doença metastática, pacientes em *Watchful Waiting*, pacientes submetidos a terapias como HIFU (*High-Intensity Focused Ultrasound*) e crioablação não são escopo deste estudo. Pacientes tratados e em seguimento através dos protocolos que, durante o acompanhamento, apresentem recidiva ou progressão tumoral, terão seguimento individualizado.

4.1.2 Câncer de bexiga não músculo-invasivo:

Todos os pacientes portadores de neoplasia de bexiga não músculo-invasiva tratados com ressecção transuretral, com ou sem terapia adjuvante, serão seguidos através dos protocolos propostos por este estudo. Pacientes que, durante o seguimento, evoluam com recidiva ou progressão para doença músculo-invasiva, serão tratados novamente, reclassificados e reiniciarão o seguimento conforme nova estratificação de risco. Os tumores não músculo-invasivos tratados excepcionalmente com cistectomia parcial ou radical seguirão os protocolos de CaB músculo-invasivo. Pacientes que evoluírem para doença metastática terão seguimento individualizado.

4.1.3 Câncer de bexiga músculo-invasivo:

Pacientes portadores de neoplasia de bexiga músculo-invasiva, tratados com cistectomia radical, cistectomia parcial ou terapia trimodal, com a combinação de ressecção transuretral, quimioterapia e radioterapia, serão seguidos conforme protocolos próprios, elaborados por este estudo. Aqueles tratados apenas com ressecção transuretral, radioterapia ou quimioterapia terão seguimento individualizado. Pacientes que evoluírem com recidiva local ou doença metastática terão seguimento individualizado, fora do proposto por este estudo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO:

Durante revisão da literatura utilizada, foi identificada discrepância em relação à classificação de risco dos tumores que compõem este estudo. Assim, foi optado por analisar e definir um padrão a ser utilizado no HCFMRP, podendo este ser uma mescla de dois ou mais dos *Guidelines*.

5.1.1 Câncer de próstata:

A estratificação de risco para a neoplasia de próstata é baseada nos critérios de D'amico,[35] os quais foram atualizados por Epstein.[36] É baseada em três parâmetros: PSA, escore de *Gleason* na biópsia e estadiamento clínico, realizado através do exame digital retal. Com a introdução do conceito de doença de muito baixo risco, variáveis como número de fragmentos da biópsia positivos, extensão de cada fragmento acometida pela neoplasia e densidade do PSA também passaram a ser considerados.[8,14] A partir de 2014, houve alterações do escore de *Gleason*, sendo incorporada a classificação da *International Society of Urological Pathology* (ISUP).[37] Desde então, dá-se preferência para uso dessa classificação. Após estratificação inicial, os pacientes são submetidos aos tratamentos disponíveis, seja radioterapia, vigilância ativa ou prostatectomia radical, podendo estes últimos ser reclassificados após resultado do exame anatomopatológico da peça cirúrgica. Vale ressaltar que pacientes submetidos a braquiterapia, bem como aqueles que fizeram uso de hormonioterapia associada ao tratamento radioterápico, estão alocados no grupo tratado por radioterapia. Terapias focais, como crioablação e HIFU, devido a seu caráter experimental e indisponibilidade no serviço, não foram incluídas no protocolo. Os quadros 1, 2 e 3 demonstram a estratificação de risco dos *Guidelines* da AUA, EAU e NCCN, respectivamente.

Quadro 1 - Estratificação de risco do CaP, AUA. (*American Urological Association*)

Grupo de risco	Características	
Muito baixo risco	Estadio clínico T1 ou T2a* e ISUP 1** e PSA menor que 10 ng/mL e menos de um terço dos fragmentos positivos e não mais de 50% do fragmento acometido e densidade do PSA menor que 0,15 ng/mL/g	
Baixo risco	Estadio clínico T1 ou T2a e PSA menor que 10 ng/mL e ISUP 1	
Risco intermediário	Estadio clínico T2b ou T2c ou PSA entre 10 e 20 ng/mL ou ISUP 2 ou 3	Favorável: ISUP 1 e PSA entre 10 e 20 ng/mL ou ISUP 2 e PSA menor que 10 ng/mL
		Desfavorável: ISUP 2 com ou PSA entre 10 e 20 ng/mL ou estadio clínico T2b ou T2c, ou ISUP 3 e PSA menor que 20 ng/mL
Alto risco	Estadio clínico T3 ou T4, ou ISUP 4 ou 5, ou PSA a partir de 20 ng/ml	

* TNM: *Tumor, Node, Metastasis*[38]
* ISUP: *International Society of Urological Pathology*[37]
* PSA: antígeno prostático específico

Fonte: AUA, 2017.[14]

Quadro 2 - Estratificação de risco do CaP, EAU (*European Association of Urology*)

Grupo de risco	Características
Baixo risco	PSA* menor que 10 ng/mL e ISUP 1** e estadio clínico T1-T2a***.
Risco intermediário	PSA entre 10 e 20 ng/mL ou ISUP 2 ou 3 ou estadio clínico T2b.
Alto risco	Tumores localizados: PSA maior que 20 ou ISUP 4 ou 5 ou estadio clínico a partir de T2c.
	Tumores localmente avançados: estadio clínico T3, T4 ou com linfonodos positivos.

* PSA: antígeno prostático específico
** ISUP: *International Society of Urological Pathology*[37]
*** TNM: *Tumor, Node, Metastasis*[38]

Fonte: EAU, 2021.[4]

Quadro 3 - Estratificação de risco do CaP, NCCN *(National Comprehensive Cancer Network)*

Grupo de risco	Características	
Muito baixo risco	Estadio clínico T1c* e ISUP 1** e PSA*** menor que 10 ng/mL e menos de três fragmentos positivos e até 50% dos fragmentos positivos e densidade do PSA menor que 0,15 ng/mL/g.	
Baixo risco	Estadio clínico T1 ou T2a e ISUP 1 e PSA menor que 10 ng/mL e não se enquadrar como muito baixo risco.	
Risco intermediário	Estadio clínico T2b ou T2c ou ISUP 2 ou 3 ou PSA entre 10 e 20 ng/mL e não possuir fatores de alto ou muito alto risco.	Favorável: apenas um dos fatores para risco intermediário e ISUP 1 ou 2 e menos de 50% dos fragmentos positivos.
		Desfavorável: presença de 2 ou mais fatores de risco intermediário ou ISUP 3 ou a partir de 50% dos fragmentos positivos.
Alto risco	Estadio clínico T3a ou ISUP 4 ou 5 ou PSA maior que 20 ng/mL e sem fatores de muito alto risco.	
Muito alto risco	Estadio clínico T3b ou T4 ou Gleason primário de padrão 5 ou 2 ou 3 fatores de alto risco ou mais de 4 fragmentos com ISUP 4 ou 5.	
* TNM: *Tumor, Node, Metastasis*[38] ** ISUP: *International Society of Urological Pathology*[37] *** PSA: antígeno prostático específico		

Fonte: NCCN, 2021.[8]

Após análise crítica dos diferentes critérios para estratificação em risco apontados pelos *Guidelines*, optamos por adotar a estratificação de risco proposta pelo NCCN, ressaltando a informação de que tumores com estadio clínico T2c (nódulo palpável bilateralmente, vide apêndice A) podem se comportar como tumores de risco intermediário, quando não houver outros fatores de alto risco.[39]

5.1.2 Câncer de bexiga não músculo-invasivo:

O protocolo de seguimento realizado para a neoplasia de bexiga não músculo-invasiva é relacionado ao risco de recidiva e progressão da doença, com impacto direto na periodicidade dos exames e no tempo de seguimento. A definição de risco é baseada nos achados macroscópicos da uretrocistoscopia e da RTU, combinados com as informações recebidas da patologia após a ressecção do tumor. Os quadros

5, 6 e 7 ilustram a estratificação de risco utilizada por, respectivamente, AUA, EAU e NCCN. Já o quadro 8 ilustra a estratificação de risco que será utilizada no serviço.

Quadro 4 - Estratificação de risco do CaB não músculo-invasivo, AUA *(American Urological Association)*

Grupo de risco	Características
Baixo risco	Lesão única e Ta* de baixo grau e de até 3 cm; Neoplasia papilar urotelial de baixo potencial de malignidade.
Risco intermediário	Recorrência, em até um ano, de lesão Ta de baixo grau; Lesão Ta de baixo grau múltipla ou maior que 3 cm; Lesão Ta de alto grau de até 3 cm; Lesão T1 de baixo grau.
Alto risco	Lesões T1 de alto grau; Recorrência, como lesão Ta de alto grau; Lesão Ta de alto grau múltipla ou maior que 3 cm; Presença de carcinoma *in situ*; Presença de variante histológica ou invasão linfovascular ou acometimento em alto grau da uretra prostática; Falha de terapia intravesical com BCG** em paciente de alto grau
* TNM: Tumor, Node, Metastasis[38] ** BCG: Bacilo de Calmette-Guérin	

Fonte: AUA, 2020.[27]

Quadro 5 - Estratificação de risco do CaB não músculo-invasivo, EAU *(European Association of Urology)*

Grupo de risco	Características
Baixo risco	Lesão única e primária, Ta ou T1* de baixo grau/G1 e menor que três centímetros e sem carcinoma *in situ* em paciente menor que 70 anos; Lesão primária Ta de baixo grau/G1 e sem CIS** com no máximo um fator de risco clínico***.
Risco intermediário	Pacientes sem CIS que não se enquadrem nos outros grupos de risco.
Alto risco	Lesões T1 de alto grau/G3, sem CIS, que não sem encaixem no grupo de muito alto risco; CIS que não se enquadre no grupo de muito alto risco; Lesões Ta de baixo grau/G2 ou T1/G1 sem CIS com os três fatores de risco; Lesões Ta de alto grau/G3 ou T1 de baixo grau, sem CIS com ao menos dois fatores de risco; Lesões T1/G2 sem CIS com ao menos um fator de risco.
Muito alto risco	Lesões Ta de alto grau/G3 com CIS e todos os fatores de risco; Lesões T1/G2 com CIS e ao menos dois fatores de risco; Lesões T1 de alto grau/G3 com CIS e ao menos um fator de risco; Lesões T1 de alto grau/G3 e ao menos um fator de risco.
* TNM: Tumor, Node, Metastasis[38] ** CIS: carcinoma *in situ* *** Fatores de risco clínicos: idade maior que 70 anos, lesão múltipla ou maior que 3 cm	

Fonte: EAU, 2021.[23]

Quadro 6 - Estratificação de risco do CaB não músculo-invasivo, NCCN *(National Comprehensive Cancer Network)*

Grupo de risco	Características
Baixo risco	Neoplasia urotelial de baixo potencial de malignidade; Lesão Ta* de baixo grau e única e de até 3 cm.
Risco intermediário	Lesão de baixo grau T1 ou Ta maior que 3 cm ou Ta multifocal ou recorrência dentro de um ano; Lesão Ta de alto grau e única e de até 3 cm.
Alto risco	Lesão de alto grau T1 ou Ta com carcinoma *in situ* ou múltipla ou maior de 3 cm. Qualquer recorrência como Ta de alto grau Carcinoma *in situ* Fatores de muito alto risco: variantes histológicas; invasão linfovascular; invasão da uretra prostática; lesões não responsivas à terapia intravesical com BCG**.
* TNM: Tumor, Node, Metastasis[38] ** BCG: bacilo de Calmette-Guérin	

Fonte: NCCN, 2021.[33]

Quadro 7 - Estratificação de risco do câncer de bexiga não músculo-invasivo

Grupo de risco	Características
Baixo risco	Lesão única pTa* de baixo grau de até 3 cm; Lesão papilar urotelial de baixa malignidade.
Risco intermediário	Recorrência de lesão, como pTa de baixo grau, dentro de um ano da ressecção; Lesão pTa de baixo grau maior que 3 cm ou múltipla; Lesão única, pTa de alto grau, de até 3 cm.
Alto risco	Qualquer lesão pT1; Qualquer recorrência como pTa de alto grau; Lesão pTa de alto grau maior que 3 cm ou múltipla; Presença de carcinoma *in situ*.
Muito alto risco	Lesão pT1 de alto grau associada a carcinoma *in situ*; Lesão pT1 de alto grau maior que 3 cm, múltipla ou recorrente; Lesão vesical pT1 de alto grau associada a carcinoma *in situ* na uretra prostática; Variantes histológicas ou invasão linfovascular; Falha de terapia intravesical com BCG**.
* TNM: Tumor, Node, Metastasis[38] **BCG: bacilo de Calmette-Guérin	

Fonte: adaptado de NCCN, 2021.[33]

Para a elaboração da nossa estratificação, foi utilizada como base a classificação de risco adotada pelo NCCN, com as seguintes adaptações: a separação entre doença de alto e muito alto risco, conforme sugerido pela EAU, e a adoção do conceito de que toda lesão T1 deve ser considerada de alto risco, pelo seu potencial maior de recorrência e progressão.[40]

5.1.3 Câncer de bexiga músculo-invasivo:

Devido ao caráter agressivo da doença músculo-invasiva, esta é sempre considerada de alto risco. Sua mortalidade câncer-específica em seis meses é de cerca de 40% para pacientes não tratados e, mesmo naqueles submetidos a tratamento curativo, a sobrevida global em cinco anos é de cerca de 50%.[31,34] O principal fator prognóstico é o estadio TNM na peça cirúrgica, sugerindo que o acompanhamento poderá ser diferenciado segundo este estadio,[41] mas o seguimento de todos os pacientes com este tipo de neoplasia é similar segundo os *Guidelines*, apresentando diferença apenas devido a fatores relacionados à técnica cirúrgica, como realização ou não ressecção da uretra e o tipo de derivação urinária utilizada. Em pacientes submetidos à terapia de preservação vesical ou cistectomia parcial, também há necessidade de manter seguimento com visualização direta do urotélio através de uretrocistoscopia seriada.

5.2 ESQUEMA DE SEGUIMENTO:

5.2.1 Câncer de próstata, em vigilância ativa:

Os critérios avaliados na vigilância ativa diferem entre os protocolos analisados. Existem divergências quanto aos critérios de inclusão; necessidade e momento para realização da biópsia confirmatória; esquema de seguimento (incluindo frequência de consultas); realização do exame digital retal; dosagem de PSA; biópsias de seguimento e exames de imagem (RM). Os gatilhos de mudança para tratamento ativo também são diferentes. Destacamos, abaixo, as recomendações dos diferentes *Guidelines*:

AUA: recomenda que todos os pacientes de muito baixo risco são candidatos à vigilância ativa, bem como a maioria dos pacientes de baixo risco, excluindo-se

aqueles com mais de 50% de um fragmento positivo, negros, obesos (IMC maior de 35 kg/m^2), densidade de PSA maior que 0,15 ng/ml/g, doença extensa *Gleason* 6, lesão volumosa à RM (sem especificar dimensões) ou com histórico familiar de câncer de próstata metastático. Alguns pacientes de risco intermediário favorável, como aqueles com ressonância magnética sem lesão suspeita para neoplasia clinicamente significativa, apenas com *Gleason* 6 (ISUP 1) na biópsia confirmatória e com menos de 10% de *Gleason* de padrão 4, também podem ser incluídos no protocolo. Em relação à biópsia confirmatória, considera que esta deve ser realizada nos primeiros dois anos após o início do protocolo. Não menciona se a biópsia confirmatória necessita ser guiada pela RM, informando ainda que a biópsia confirmatória no contexto de uma ressonância negativa é contraditória. Quanto ao esquema de seguimento, o *Guideline* sugere exame digital retal anual, não sugere a frequência para dosagem do PSA, entretanto relata o estudo PROTECT,[42] no qual a dosagem do PSA foi realizada trimestralmente no primeiro ano, a cada três a seis meses nos anos subsequentes. Do mesmo modo, não orienta a periodicidade das biópsias de seguimento, mencionando novamente o estudo PROTECT, o qual as realiza em intervalos de três e cinco anos. Em relação à RM para seguimento, refere que diversos autores recomendam realização do exame a cada dois anos. Como gatilhos para tratamento ativo cita, apenas, que este deve ser instituído em caso de reclassificação tumoral na biópsia prostática.

EAU: ressalta a heterogeneidade dos critérios de inclusão para vigilância ativa, informando os principais: *Gleason* 6 (ISUP 1), estadiamento clínico T1c ou T2a, PSA menor que 10, densidade do PSA menor que 0,15 ng/mL/g, sendo este último controverso. Informa, também, que o número de fragmentos positivos e a extensão de comprometimento dos fragmentos são dados ainda sem consenso. Recomenda a adoção da vigilância ativa para todos os pacientes portadores de doença de baixo risco. Nos pacientes de risco intermediário favorável com os seguintes fatores: menos de 10% de padrão 4, PSA menor que 10, estadio clínico até T2a, doença de baixa extensão à RM e biópsia, sugere considerar vigilância ativa sendo, nestes, mandatória a realização da biópsia confirmatória. Como critérios de exclusão, cita o estadio clínico T2c, doença extensa à RM, ISUP 3, variantes histológicas, invasão perineural ou linfovascular, invasão perineal. Não informa o melhor período para realização da biópsia confirmatória, sugerindo realização de ressonância magnética antes desta e, a depender dos achados do exame, realizar tanto biópsia sistemática quanto orientada

pela RM. Contudo, salienta que pacientes que realizaram ressonância previamente à biópsia inicial, e que realizaram a primeira biópsia combinando método sistemático e guiado pela RM não necessitariam de biópsia confirmatória (recomendação fraca). Relata que o uso de marcadores biológicos, como isoformas de PSA, protease transmembrana ou marcadores genômicos na amostra do tecido prostático parece promissor, mas ainda há necessidade de dados antes da incorporação na prática clínica. O seguimento deve ser realizado da seguinte forma: dosar PSA no máximo a cada seis meses; realizar exame digital retal no máximo a cada 12 meses; repetir biópsia (sem recomendação do melhor intervalo). Sugere não utilizar a RM isoladamente para critério de repetição da biópsia, embora não cite qual a periodicidade para realização do exame. Informa que, enquanto o paciente permanecer com expectativa de vida mínima de 10 anos, consentindo com a estratégia e com doença indolente, poderá continuar na vigilância ativa.

NCCN: recomenda vigilância ativa para todo paciente de muito baixo risco e expectativa de vida menor que 20 anos, bem como para aqueles de baixo risco ou risco intermediário favorável e expectativa de vida menor que dez anos. Sugere considerar o método para pacientes de muito baixo risco e expectativa de vida a partir de 20 anos, também para pacientes de baixo risco ou risco intermediário favorável e expectativa de vida a partir de dez anos. Em relação aos marcadores biológicos, embora estudos prospectivos e randomizados sejam necessários para avaliar sua utilidade clínica máxima, considera que homens com câncer de próstata de risco baixo e risco intermediário favorável devam ponderar o uso destes marcadores, com o objetivo de auxiliar na decisão de escolha para vigilância ativa. O *Guideline* cita que deve ser considerada realização de RM e/ou biópsia prostática para confirmar se o candidato é ideal ao tratamento, informando que o achado de lesões PI-RADS 4 ou 5[43] na ressonância estão associados a maior risco de progressão durante o seguimento. Não informa qual o melhor período para realização dos exames. No que tange ao seguimento, orienta dosar PSA em intervalos mínimos de seis meses, exame digital retal, ressonância magnética e biópsia de seguimento, em intervalos não inferiores a 12 meses, podendo o esquema ser alterado em caso de indicação clínica. Sugere realizar nova biópsia prostática caso haja mudança no exame digital retal, progressão à ressonância ou elevação do PSA, embora não haja parâmetro muito confiável para predizer a progressão. Cita que os estudos da Johns Hopkins utilizaram a presença do padrão *Gleason* 4 ou 5, além do aumento do volume tumoral, como

critérios de reclassificação. Conclui ressaltando a urgência da realização de estudos sobre o tema.

5.2.2 Câncer de próstata, após tratamento cirúrgico ou radioterápico:

Baseia-se na dosagem de PSA e no exame clínico, existindo diferenças nos protocolos de seguimento publicados, os quais são descritos abaixo:

AUA: não recomenda nenhum protocolo específico de seguimento.

EAU: orienta seguimento com história clínica, dosagem de PSA e exame digital retal aos três, seis e 12 meses após o tratamento do tumor primário no primeiro ano de seguimento, semestralmente até o terceiro ano e anualmente após. Sugere realizar o exame digital retal apenas em tumores indiferenciados, pela possibilidade de não cursarem com elevação dos níveis de PSA, e não realizar o exame em pacientes submetidos a prostatectomia radical. Não há menção quanto à possibilidade de se interromper o seguimento. A realização de exames radiológicos e nova biópsia de próstata, nos pacientes submetidos a radioterapia, deve ser limitada aos casos em que essa possa influenciar a tomada de decisão.

NCCN: recomenda dosagem de PSA a cada seis a doze meses nos primeiros cinco anos e anualmente após. Nos pacientes de alto risco, ressalta que a melhor frequência de dosagem do PSA pode ser trimestral. Sugere realização de exame digital retal a cada 12 meses, podendo este não ser realizado nos casos com PSA indetectável.

5.2.3 Câncer de bexiga não músculo-invasivo:

O seguimento do tumor vesical não músculo-invasivo é baseado na realização de uretrocistoscopia, citologia oncótica e, em casos selecionados, exame de imagem (tomografia, ressonância magnética ou ultrassonografia). Dadas as diferenças entre os diversos grupos de risco, o seguimento também é individualizado. As recomendações para seguimento dos tumores não músculo-invasivos da AUA, EAU e NCCN são as seguintes:

5.2.3.1 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de baixo risco:

AUA: recomenda seguimento com uretrocistoscopia aos três e entre nove e 12 meses após a cirurgia, repetindo os exames anualmente até completar cinco anos. Após este período, o seguimento deve ser individualizado. Não recomenda coleta de citologia oncótica ou realização de exame de imagem do abdome.

EAU: os exames de uretrocistoscopia devem ser realizados aos três e doze meses da cirurgia, depois anualmente até completar cinco anos. Após este período, sugere considerar suspensão do seguimento ou mudança para métodos menos invasivos. Não recomenda coleta de citologia e não cita necessidade de realização de exames de imagem do abdome.

NCCN: orienta o seguimento por uretrocistoscopia na mesma frequência que o recomendado no *Guideline* da EAU. Após os cinco anos, recomenda realizar uretrocistoscopia apenas se houver indicação clínica. Não sugere coleta de citologia e, diferente dos outros dois *Guidelines*, recomenda realização de tomografia de abdome no início do seguimento, sem necessidade de repetição caso o exame seja normal.

5.2.3.2 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de risco intermediário:

AUA: recomenda a uretrocistoscopia inicial aos três ou quatro meses após a ressecção do tumor, sendo então realizada numa frequência trimestral ou semestral nos primeiros dois anos, semestral ou anual nos anos três e quatro, anualmente após. Não cita necessidade de coleta de citologia oncótica e sugere considerar realização de exame de imagem do trato urinário superior a cada um ou dois anos.

EAU: informa que o seguimento deve ser individualizado, entre os riscos baixo e alto, sem especificar a periodicidade do exame. Não recomenda a realização de exame de imagem do abdome ou de citologia oncótica.

NCCN: sugere realização de uretrocistoscopia aos três, seis e 12 meses da cirurgia, semestralmente no segundo ano, anualmente até o quinto ano e, após, a critério médico. Recomenda realização de citologia oncótica em conjunto com as uretrocistoscopias e tomografia de abdome para avaliação inicial.

5.2.3.3 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de alto risco e muito alto risco:

AUA: orienta realizar uretrocistoscopias a cada três a quatro meses nos primeiros dois anos. Após, realizar exame com periodicidade semestral no terceiro e quarto anos e anualmente após. Sugere considerar o seguimento com tomografia de abdome a cada um a dois anos, e orienta coletar citologia oncótica junto da realização da uretrocistoscopia.

EAU: sugere periodicidade trimestral de uretrocistoscopia nos primeiros dois anos, semestral até o quinto ano e anual após, sem interrupção dos exames e, sempre com coleta de citologia oncótica. Recomenda realizar imagem do trato urinário superior (tomografia ou urografia excretora) anualmente.

NCCN: segue a mesma periodicidade de realização de uretrocistoscopias que a EAU, porém acredita ser necessário seguimento por período de até 10 anos, sem necessidade de realização dos mesmos após este período. Coloca a citologia oncótica como recomendação durante as uretrocistoscopias e, diferente dos outros *Guidelines*, orienta considerar realização de marcadores tumorais urinários, ainda não disponíveis regularmente no Brasil. Cita que a avaliação por imagem do abdome deve ser realizada no início do seguimento e aos 12 meses, seguida por exames anuais ou bianuais até completar 10 anos, após somente seriam solicitadas por indicação clínica.

5.2.4 Câncer de bexiga músculo-invasivo:

O acompanhamento de pacientes tratados com neoplasia músculo-invasiva de bexiga é baseado em exames de imagem, exames bioquímicos e, nos casos em que há preservação da uretra ou da bexiga, avaliação direta do urotélio através de uretrocistoscopia. Há grande heterogeneidade nos *Guidelines* quanto aos exames a serem realizados. Seguem as recomendações das diretrizes:

AUA: para os pacientes tratados com cistectomia radical, recomenda tomografia de abdome e exame de imagem do tórax a cada seis a doze meses nos primeiros dois a três anos, anual até os cinco anos e, após, individualizar a conduta. Sugere realização de ureia, creatinina, sódio e potássio a cada três a seis meses por dois a três anos e anualmente após. Para pacientes em que foi utilizado o íleo terminal

ou mais de 60 centímetros de íleo na confecção da derivação urinária, ressalta a importância de dosagem de vitamina B12, porém sem especificar a frequência de realização do exame. Nos pacientes que não foram submetidos a uretrectomia, há sugestão de seguimento com exame clínico e citologia com lavado, também sem especificar a periodicidade da avaliação. No caso de pacientes tratados com preservação vesical, sugere realização de uretrocistoscopia trimestral no primeiro ano, a cada quatro a seis meses no segundo ano e, a partir de então, a cada seis a 12 meses. Orienta que as tomografias de abdome, pelve e tórax, devam ser realizadas a cada seis meses nos primeiros dois anos, não especificando o seguimento após. Não há recomendações para pacientes tratados com cistectomia parcial.

EAU: em pacientes tratados com cistectomia radical, indica tomografia de abdome e tórax semestral nos três primeiros anos, anual após, referindo que o seguimento pode ser interrompido após cinco anos na maioria dos pacientes. Nos pacientes em que não foi realizada uretrectomia, sugere seguimento com citologia e/ou uretroscopia, sem mencionar frequência ou tempo de seguimento. Orienta dosar vitamina B12 anualmente, nos casos em que for realizada derivação urinária com segmento intestinal. Não há recomendação quanto aos demais exames laboratoriais. Em pacientes submetidos à terapia de preservação vesical, recomenda avaliação de recidivas a cada três a quatro meses nos primeiros três anos, semestralmente até cinco anos na maioria dos pacientes, sendo necessária avaliação local e pesquisa de lesões à distância. Menciona que, além da realização de tomografias de abdome e tórax, são necessários outros métodos para avaliação vesical sem, contudo, especificá-los. Também não faz menção ao seguimento dos pacientes tratados com cistectomia parcial.

NCCN: recomenda, para os pacientes submetidos a cistectomia radical, a realização de tomografia de abdome a cada três a seis meses nos primeiros dois anos, anualmente até completar cinco anos e, após, sugere a realização de ultrassonografia de abdome anual até completar 10 anos. Após esse período, é indicada discussão com o paciente. Sugere realização de radiografia ou tomografia de tórax na mesma frequência que as tomografias abdominais. Nos casos com suspeita de doença metastática, realizar PET com fluorodesoxiglicose (FDG) na mesma frequência das tomografias. Orienta dosagem de ureia, creatinina, sódio, potássio, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubinas e fosfatase alcalina a cada três a seis meses no primeiro ano, anualmente até o quinto

ano, sem necessidade após. Ressalta que, nos pacientes submetidos à derivação urinária com neobexiga, a dosagem anual de vitamina B12 deve ser realizada por toda vida. Nos pacientes que realizaram quimioterapia, sugerem realização de perfil metabólico (glicemia, albumina, proteínas totais, cálcio, sódio, potássio, gasometria venosa, cloro, ureia, creatinina, fosfatase alcalina, TGO, TGP, bilirrubinas) e hemograma. Orienta seguimento da uretra, quando esta não foi ressecada, apenas nos pacientes com margem uretral positiva, carcinoma *in situ* multifocal e invasão da uretra prostática, através de lavado uretral a cada seis a doze meses nos primeiros dois anos. Após esse período, apenas se indicação clínica. Já para os pacientes tratados com cistectomia parcial ou terapia de preservação vesical, há recomendações específicas: realizar tomografia de abdome, pelve e imagem do tórax (radiografia ou tomografia) a cada três a seis meses nos primeiros dois anos, anualmente até cinco anos e, após, apenas se indicação clínica; na suspeita de doença metastática, realizar PET com FDG na mesma frequência das tomografias. Realizar seguimento com uretrocistoscopia trimestral nos primeiros dois anos, semestral até o quarto ano, anual até dez anos e, após, apenas se indicado clinicamente. Dosar creatinina, eletrólitos, TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubinas a cada três a seis meses no primeiro ano, após apenas se alteração clínica, incluindo, naqueles que realizaram quimioterapia, hemograma e perfil metabólico. Colher citologia urinária a cada seis a doze meses nos primeiros dois anos.

5.3 DEFINIÇÃO DOS PROTOCOLOS DE SEGUIMENTO DO SERVIÇO:

Após análise das três diretrizes de seguimento das neoplasias estudadas neste trabalho, foram elaboradas as recomendações de seguimento para os pacientes tratados no HCFMRP, buscando os melhores desfechos para os pacientes e a racionalização dos recursos instalados.

5.3.1 Câncer de próstata em vigilância ativa:

5.3.1.1 Critérios e inclusão e exclusão:

Serão incluídos no protocolo de vigilância ativa pacientes de muito baixo e baixo risco com expectativa de vida maior que dez anos, que aceitem realização de

vigilância ativa e não possuam contraindicação ao método.[44] Dada a maior taxa de progressão para doença metastática e a dificuldade de seguimento adequado de muitos pacientes, aqueles com doença de risco intermediário não serão incluídos em vigilância ativa, mesmo que recomendado por alguns autores.[45,46] Devido à falta de evidências científicas robustas que suportem o uso de biomarcadores como critério de inclusão dos pacientes, bem como da indisponibilidade destes no nosso serviço, os mesmos não serão incluídos. Pacientes com história familiar de CP metastático, portadores de variantes histológicas ou com lesão volumosa na RM, mesmo que preencham os critérios de muito baixo ou baixo risco, não serão elegíveis para vigilância ativa.

5.3.1.2 Biópsia confirmatória:

Deverá ser realizada em até seis meses da biópsia inicial, sendo precedida pela RM. Nos casos em que a ressonância tiver achados suspeitos para lesão clinicamente significativa, traduzidos pelo escore de PI-RADS 3-5, a biópsia deverá compreender tanto biópsia sistemática quanto direcionada para as lesões identificadas na ressonância (figura 1).

5.3.1.3 Seguimento:

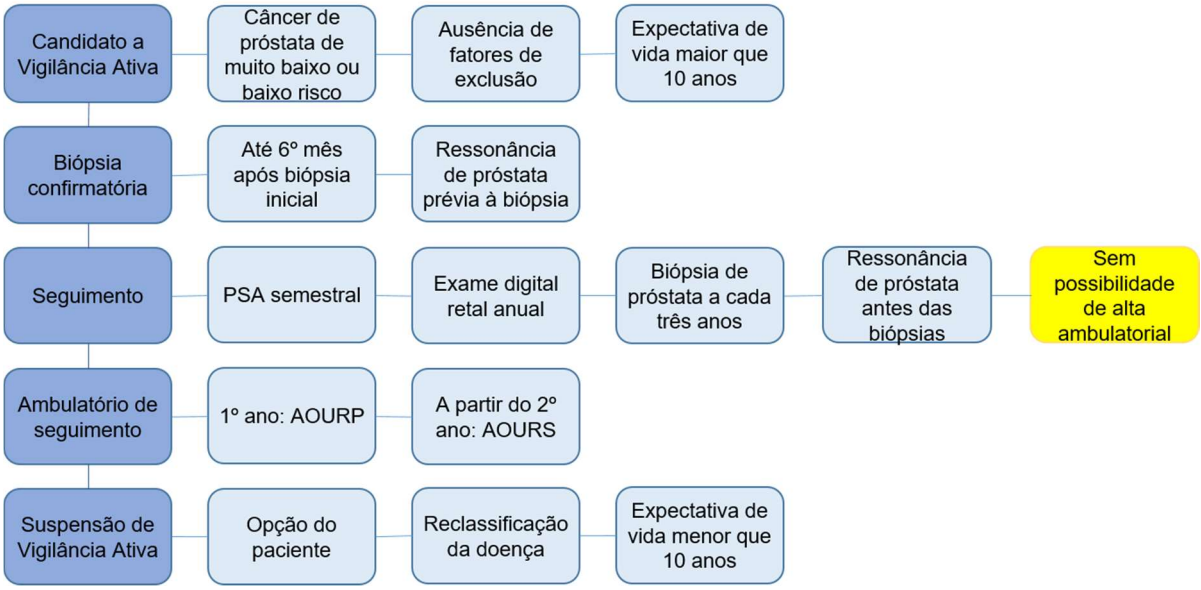
O acompanhamento dos pacientes em vigilância ativa será realizado através de dosagem semestral de PSA, exame digital retal anual, biópsias de seguimento a cada três anos, ressonância magnética da próstata a cada três anos (precedendo realização das biópsias). Pacientes com PSA maior que dez, densidade do PSA maior que 0,15 ng/mL/cc ou alteração no exame digital retal serão submetidos a nova biópsia, independentemente do tempo de realização da última (figura 1).

5.3.1.4 Gatilhos para suspensão da vigilância ativa:

Pacientes que forem reclassificados quanto ao *Gleason*/ISUP ou apresentarem progressão ao exame digital retal deverão sair do protocolo de vigilância ativa e ser submetidos a tratamento, seja ele prostatectomia radical ou radioterapia. Além disso, serão excluídos da vigilância ativa pacientes que optarem por tal conduta, bem como

aqueles expectativa de vida menor que dez anos. Estes últimos serão incluídos em protocolo de *Watchful Waiting*, espécie de seguimento paliativo em que receberão acompanhamento individualizado baseado em consultas ambulatoriais motivadas pelo paciente. A realização de exames se dará apenas quando necessário, também fora do objetivo deste trabalho.

Figura 1 - Seguimento de câncer de próstata em vigilância ativa



Fonte: LINARDI, M.P.C. 2021.

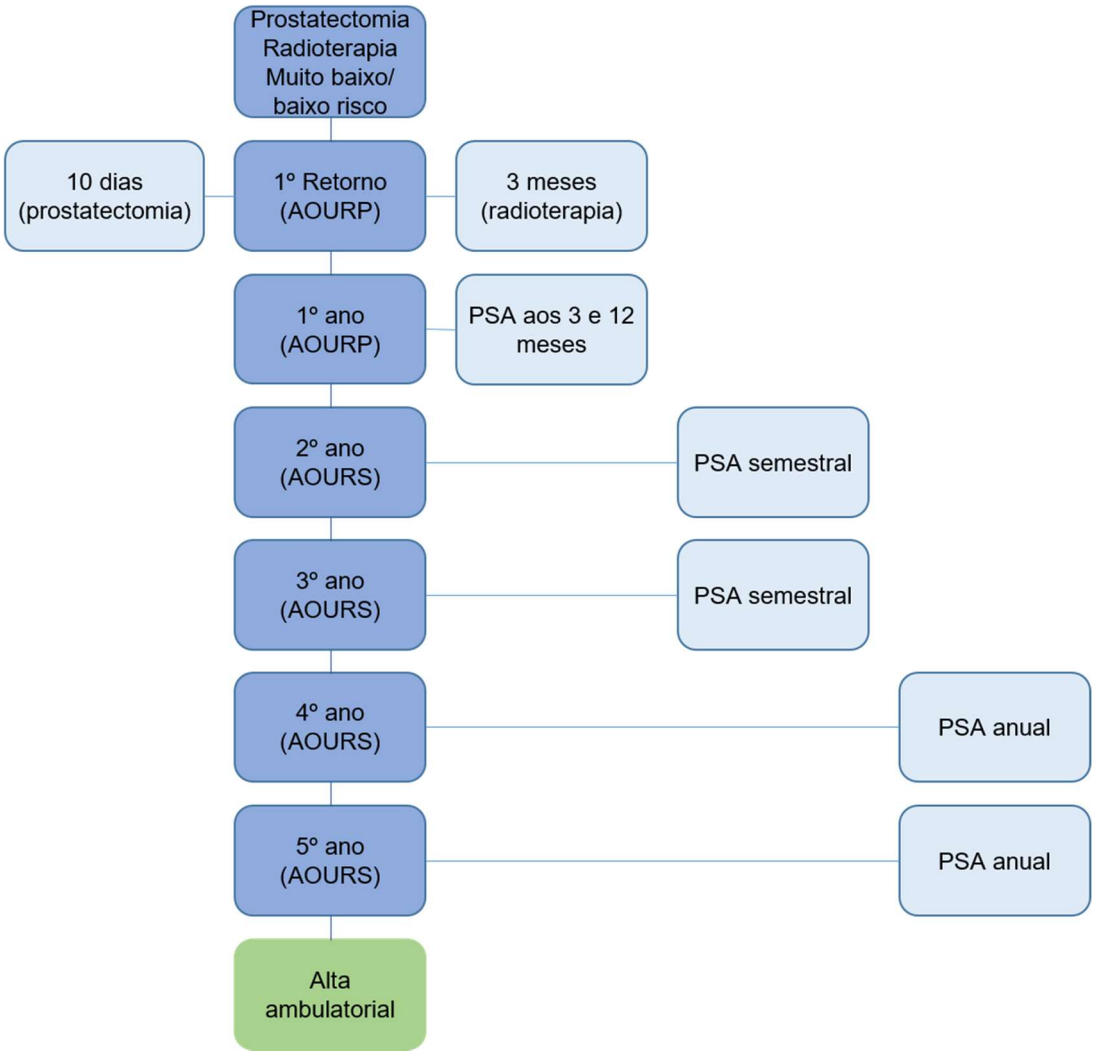
5.3.2 Câncer de próstata, após tratamento cirúrgico ou radioterápico:

5.3.2.1 Câncer de próstata de muito baixo e baixo risco:

Caso o paciente seja submetido a tratamento definitivo, seja por opção ou por possuir alguma contraindicação à vigilância ativa, o primeiro retorno ambulatorial será por volta de 10 dias, após o procedimento cirúrgico, ou após três meses do tratamento radioterápico, já com dosagem de PSA neste caso. Vale ressaltar que o primeiro retorno após prostatectomia envolverá avaliação clínica global do paciente, bem como ocorrerá a retirada da sonda vesical de demora e confirmação da classificação de risco pelo anatomopatológico. O seguimento será realizado através da dosagem do PSA aos três e 12 meses após tratamento (radioterapia ou prostatectomia radical). Após, dosagem semestral de PSA até o terceiro ano e anual até o quinto ano.

Completado este período, o paciente receberá alta ambulatorial, para seguimento na atenção primária ou secundária. O encaminhamento para o ambulatório AOURS se dará após o primeiro ano. Pacientes tratados com radioterapia que apresentarem PSA aos três meses detectável, porém menor que seu valor inicial, permanecerão no protocolo de seguimento. Pacientes tratados com prostatectomia radical serão excluídos do protocolo caso o PSA dosado aos três meses seja detectável. Pacientes com valores de PSA em ascensão e com critérios de recidiva bioquímica também serão excluídos do protocolo de seguimento (figura 2).

Figura 2 - Seguimento de câncer de próstata de muito baixo e baixo risco tratado

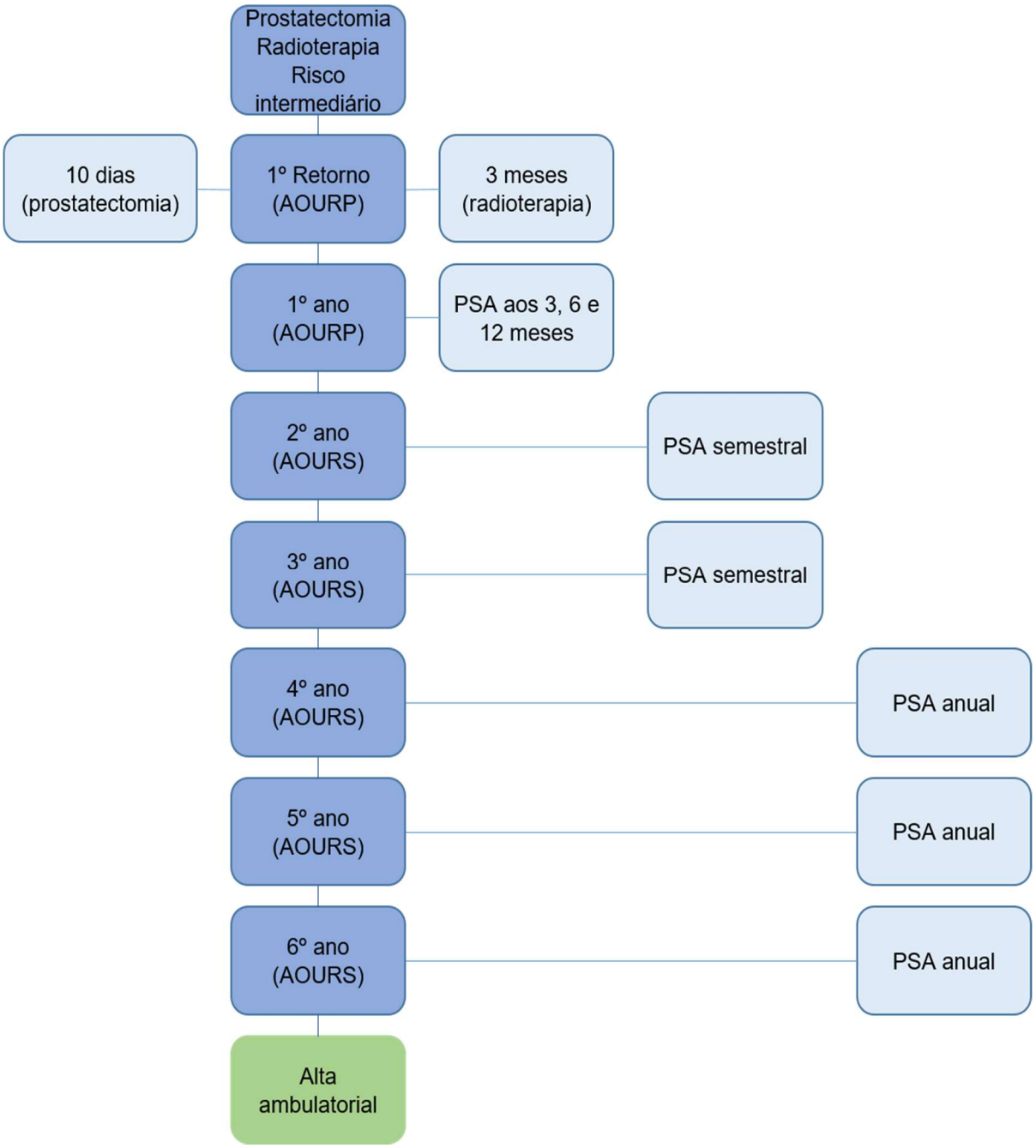


Fonte: LINARDI, M.P.C. 2021.

5.3.2.2 Câncer de próstata de risco intermediário:

O regime de seguimento será semelhante ao seguimento do câncer de próstata de baixo risco, com exceção de que as dosagens de PSA serão realizadas até o sexto ano, quando os pacientes poderão receber alta para seguimento na atenção primária ou secundária. Nos pacientes que realizarem hormonioterapia, será acrescida dosagem semestral de testosterona até completado o esquema de hormonioterapia proposto. Os doentes serão acompanhados no ambulatório de AOURS após o primeiro ano. Pacientes com valores de PSA em ascensão e com critérios de recidiva bioquímica serão excluídos do protocolo de seguimento (figura 3).

Figura 3 - Seguimento de câncer de próstata de risco intermediário tratado



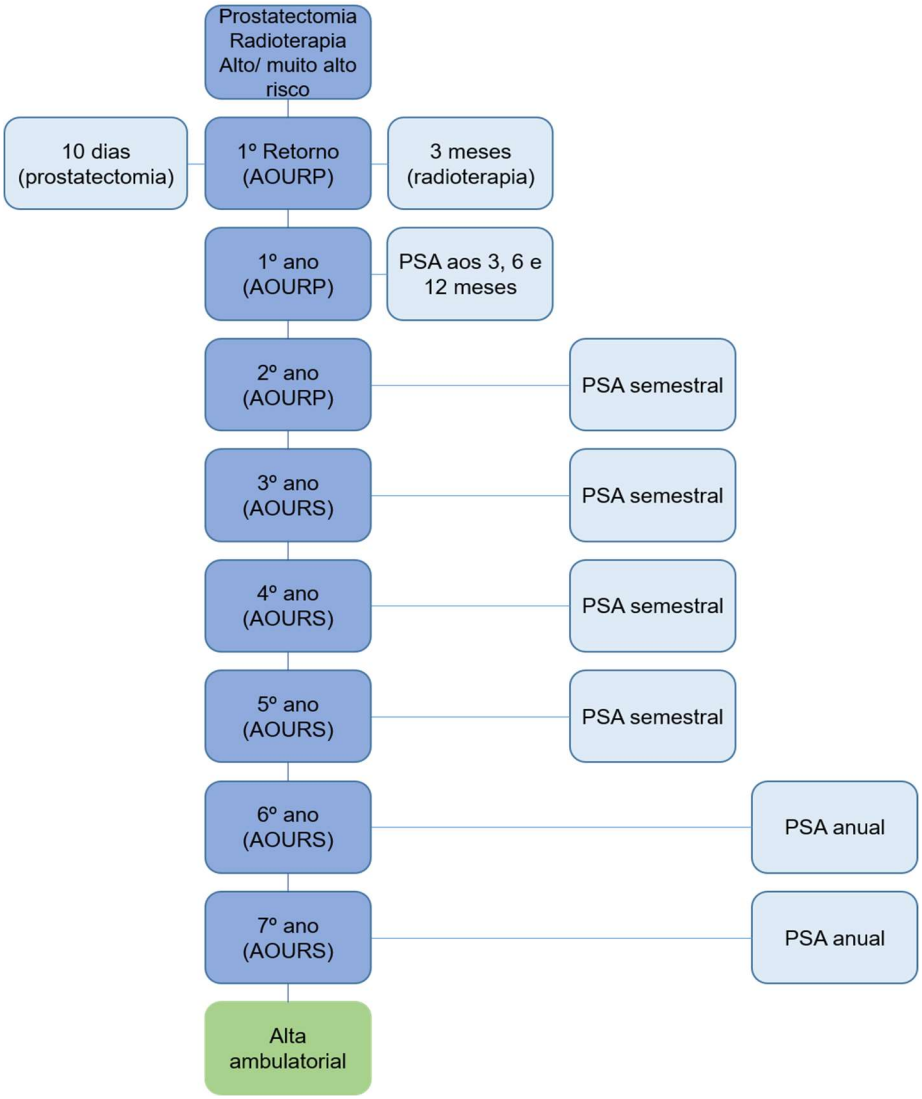
Fonte: LINARDI, M.P.C. 2021.

5.3.2.3 Câncer de próstata de alto e muito alto risco:

Nos pacientes submetidos a prostatectomia radical, o primeiro retorno será cerca de 10 dias após o procedimento cirúrgico, no qual será realizado exame clínico, retirada da sonda vesical de demora e avaliação do resultado do exame

anatomopatológico. Em pacientes submetidos a radioterapia, o primeiro retorno será em três meses, com dosagem de PSA. Será dosado PSA aos três, seis e 12 meses após tratamento definitivo. Do segundo ao quinto anos, serão realizadas dosagens semestrais do PSA e, até o sétimo ano, a cada 12 meses. Nos pacientes em que for realizada hormonioterapia associada ao tratamento radioterápico, é necessária a dosagem de testosterona, a cada seis meses, durante realização deste tratamento. Após o período de sete anos, o paciente poderá receber alta e manter seguimento na atenção primária ou secundária. A partir do terceiro ano de seguimento, o paciente será acompanhado no AOURS. Pacientes com valores de PSA em ascensão e com critérios de recidiva bioquímica serão excluídos do protocolo de seguimento (figura 4).

Figura 4 - Seguimento de câncer de próstata de alto e muito alto risco tratado



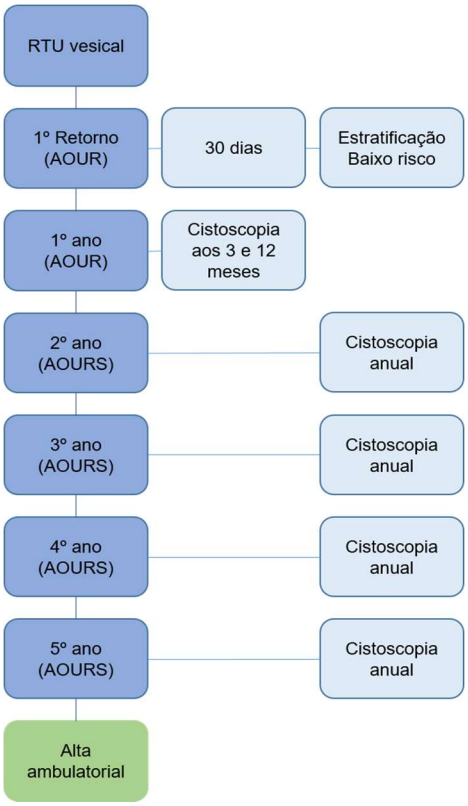
Fonte: LINARDI, M.P.C. 2021.

5.3.3 Câncer de bexiga não músculo-invasivo:

5.3.3.1 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de baixo risco:

Realizar uretrocistoscopia aos três e 12 meses após a RTU. Após o primeiro ano, o paciente será encaminhado para o ambulatório AOURS, e será submetido a uretrocistoscopias anualmente até o quinto ano. Nos casos de baixo risco, não será realizada citologia oncótica nem solicitada avaliação por imagem do abdome. Pacientes com achados sugestivos de recidiva, como hematúria macroscópica e/ou sintomas urinários, serão submetidos a nova uretrocistoscopia, independente do protocolo. Pacientes com recidiva de lesões serão classificados conforme o risco e, após novo tratamento local, iniciarão novo protocolo de tratamento e seguimento (figura 5).

Figura 5 - Seguimento de câncer de bexiga não músculo-invasivo de baixo risco tratado

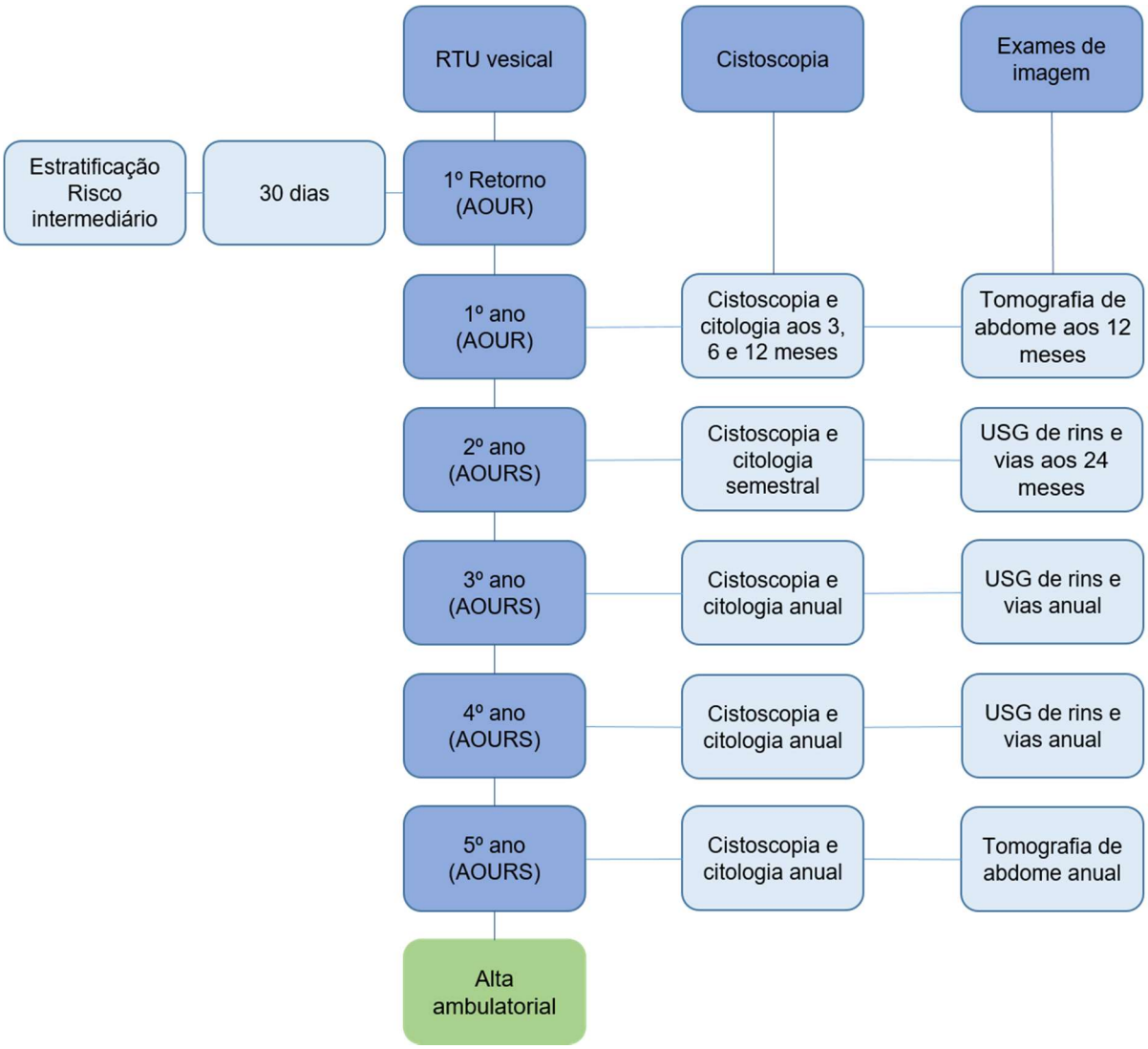


Fonte: LINARDI, M.P.C. 2021.

5.3.3.2 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de risco intermediário:

Os pacientes de risco intermediário serão submetidos a uretrocistoscopia, sempre em conjunto com coleta de citologia oncótica, aos três, seis e 12 meses após RTU. Após o primeiro ano, já em seguimento no AOURS, serão submetidos a uretrocistoscopia semestralmente no segundo ano e anualmente até o quinto ano. Os exames de imagem (TC ou RM) serão realizados aos 12 meses. Após, será realizada ultrassonografia anual até o quarto ano. No quinto ano, será realizada nova tomografia de abdome, com o objetivo de avaliar possíveis recidivas tardias no trato urinário alto. A realização de terapia intravesical adjuvante, seja ela com quimioterapia ou utilização de Bacilo de Calmette-Guérin, seguirá em datas paralelas, fora do escopo deste trabalho. Após o quinto ano, os pacientes receberão alta do serviço para seguimento na atenção primária ou secundária. Pacientes com achados sugestivos de recidiva, como hematúria macroscópica e/ou sintomas urinários serão submetidos a nova uretrocistoscopia, independente do protocolo. Pacientes com recidiva de lesões serão classificados conforme o risco e, após novo tratamento local, iniciarão novo protocolo de tratamento e seguimento (figura 6).

Figura 6 - Seguimento de câncer de bexiga não músculo-invasivo de risco intermediário tratado



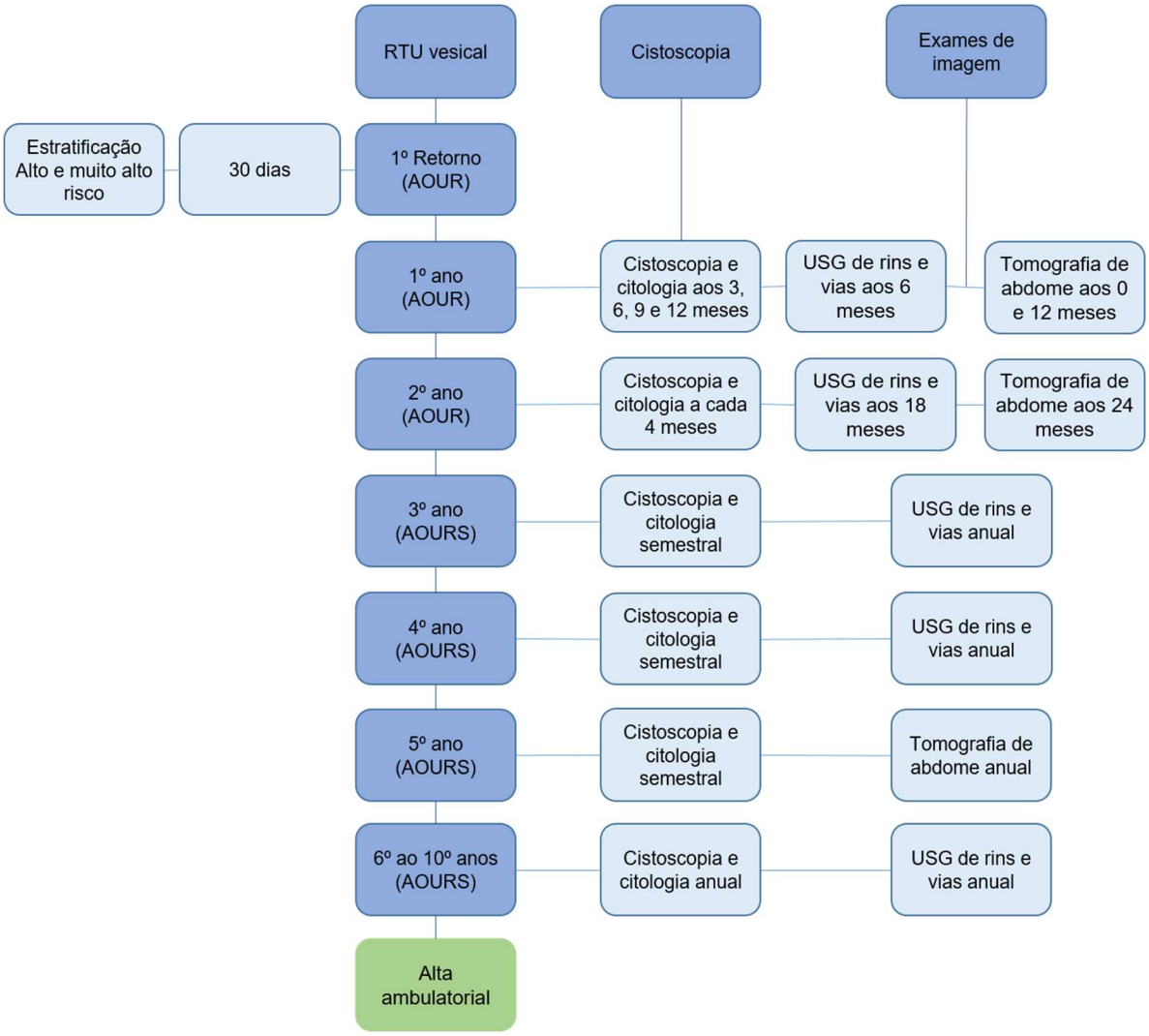
Fonte: LINARDI, M.P.C. 2021.

5.3.3.3 Câncer de bexiga não músculo-invasivo de alto e muito alto risco:

Para os pacientes de alto ou muito alto risco, será realizada uretrocistoscopia trimestral no primeiro ano e quadrimestral no segundo ano. Após, em seguimento no AOURS, serão submetidos a uretrocistoscopia semestralmente, até completar cinco anos, e anualmente até completar dez anos de seguimento. Será sempre solicitada a citologia oncótica no mesmo ato da uretrocistoscopia. Os exames de imagem intercalarão tomografia e ultrassonografia, com frequência semestral nos primeiros dois anos. Após, será solicitado a ultrassonografia anualmente e, no quinto ano, será

realizada nova tomografia de abdome. A realização de terapia intravesical adjuvante, seja ela com quimioterapia ou utilização de Bacilo de Calmette-Guérin, seguirá em datas paralelas, fora do escopo deste trabalho. Após completados dez anos de seguimento, os pacientes receberão alta para seguimento na atenção primária ou secundária. Pacientes com achados sugestivos de recidiva, como hematúria macroscópica e/ou sintomas urinários serão submetidos a nova uretrocistoscopia, independente do protocolo. Pacientes com recidiva de lesões, após novo tratamento local, iniciarão novo protocolo de seguimento (figura 7). Pacientes portadores de neoplasia de bexiga não músculo-invasiva de alto e muito alto risco submetidos a cistectomia serão seguidos conforme protocolos de seguimento de neoplasia de bexiga músculo-invasiva (figuras 8 e 9).

Figura 7 - Seguimento de câncer de bexiga não músculo-invasivo de alto risco tratado



Fonte: LINARDI, M.P.C. 2021.

5.3.4 Câncer de bexiga músculo-invasivo após cistectomia radical:

Os pacientes tratados com cistectomia radical para neoplasia músculo-invasiva de bexiga serão acompanhados com exames de imagem de tórax e abdome, exames laboratoriais e com seguimento da uretra, naqueles pacientes em que esta não foi ressecada. O primeiro retorno, seja qual for a modalidade terapêutica à qual o paciente for submetido, será em até 30 dias. O seguimento será, no primeiro ano, no AOUR e, a partir do segundo ano, no AOURS. Devido ao alto risco de recorrência e progressão dos tumores músculo-invasivos, mesmo que menor após os cinco anos de seguimento, os pacientes não receberão alta do HCFMRP.[47,48]

5.3.4.1 Exames de imagem:

Nos primeiros dois anos, o seguimento com exames de imagem será realizado com tomografia de tórax, abdome e pelve semestralmente e, do terceiro ao quinto ano, anualmente. Após o quinto ano, serão intercaladas, anualmente, tomografias de tórax, abdome e pelve, com radiografia de tórax e ultrassonografia de abdome (figura 8).

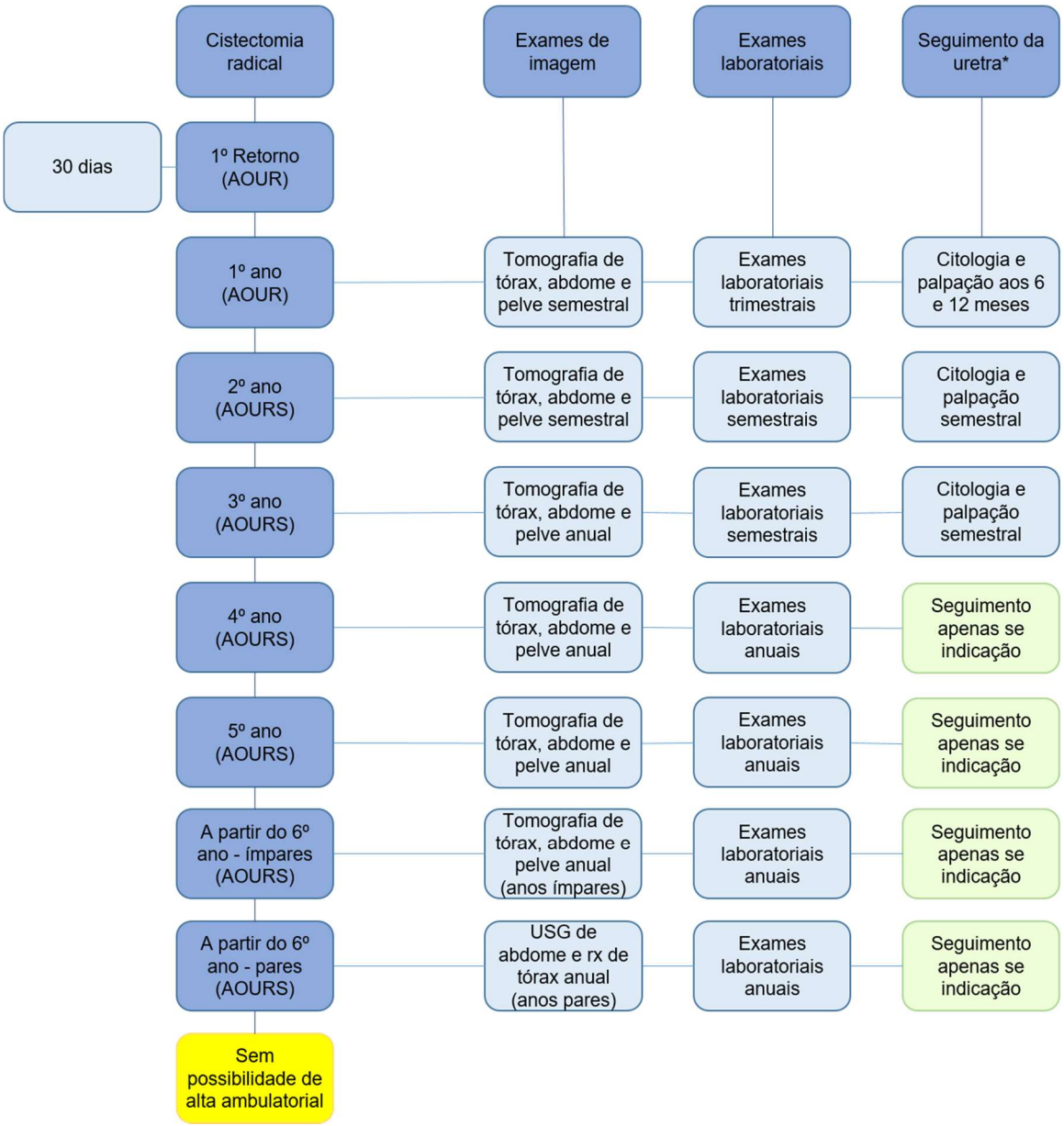
5.3.4.2 Exames laboratoriais:

Serão solicitados ureia, creatinina trimestralmente, no primeiro ano de seguimento, semestralmente até o terceiro ano e, após, anualmente. Nos pacientes submetidos a reconstrução com neobexiga ileal, deverá ser dosada vitamina B12 e coletada urocultura anualmente, durante todo o período de seguimento. A coleta de urocultura é baseada no fato de que, em pacientes que possuem neobexiga como derivação urinária, a taxa de infecção urinária é maior do que em pacientes submetidos a derivação com conduto ileal.[49] Além disso, tais infecções frequentemente são de causa polimicrobiana e, com resultado da urocultura, o tratamento pode ser direcionado para o germe causador de maneira precisa (figura 8).[50]

5.3.4.3 Seguimento da uretra:

Naqueles pacientes em que não foi realizada uretrectomia, o seguimento do coto uretral deverá ser realizado através da palpação e coleta de citologia oncótica aos seis e 12 meses após a cirurgia, semestralmente até atingir três anos.[51,52] Após este período, a chance de recidiva uretral é mínima e o seguimento poderá ser interrompido, sendo realizado apenas se indicação médica (figura 8).

Figura 8 - Seguimento de câncer de bexiga músculo-invasivo tratado com cistectomia radical



Fonte: LINARDI, M.P.C., 2021.

5.3.5 Câncer de bexiga músculo-invasivo após cistectomia parcial ou terapia de preservação vesical:

O seguimento de pacientes submetidos a cistectomia parcial ou terapia de preservação vesical (RTU máxima, quimioterapia e radioterapia) será realizado através de exames de imagem e laboratoriais à mesma maneira que aqueles pacientes tratados com cistectomia radical. Além destes exames, serão realizadas uretrocistoscopias para avaliação do urotélio. Será colhida citologia oncótica todas as vezes em que forem realizadas as uretrocistoscopias. O seguimento dos pacientes será realizado no AOUR, nos primeiros dois anos, e no AOURS, a partir do terceiro ano (figura 9).

5.3.5.1 Exames de imagem:

Nos primeiros dois anos, o seguimento com exames de imagem será realizado com tomografia de tórax, abdome e pelve semestralmente e, do terceiro ao quinto ano, anualmente. Após o quinto ano, serão intercaladas, anualmente, tomografias de tórax, abdome e pelve, com radiografia de tórax e ultrassonografia de abdome (figura 9).

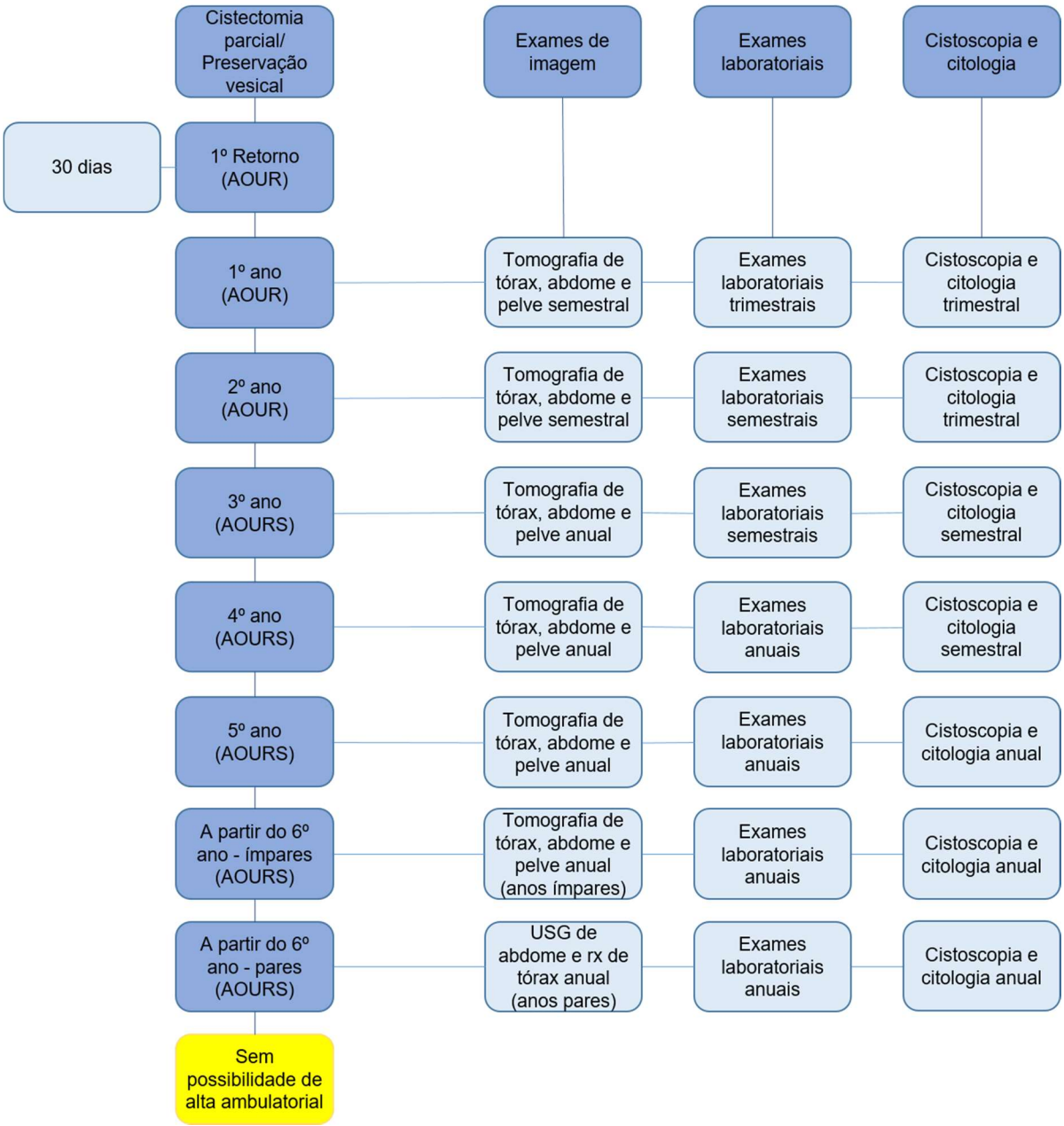
5.3.5.2 Exames laboratoriais:

Serão solicitados ureia, creatinina trimestralmente, no primeiro ano de seguimento, semestralmente até o terceiro ano e, após, anualmente. Visto não haver necessidade de utilização de segmento intestinal para derivação urinária, a dosagem de vitamina B12 e coleta de urocultura não são necessárias (figura 9).

5.3.5.3 Uretrocistoscopia:

Serão realizadas uretrocistoscopias trimestralmente nos primeiros dois anos, semestralmente até o final do quarto ano e, a partir de então, anualmente. Será colhida citologia oncótica todas as vezes em que forem realizadas as uretrocistoscopias (figura 9).

Figura 9 - Seguimento de câncer de bexiga músculo-invasivo tratado com cistectomia parcial ou terapia de preservação vesical



Fonte: LINARDI, M.P.C., 2021.

5.4 CAPACITAÇÃO DA EQUIPE ASSISTENTE:

Realizada apresentação oral dos protocolos para a equipe de médicos assistentes e residentes atuantes nos ambulatórios de Oncologia Urológica no dia 29/06/2021. Além disso, foi realizada instrução durante atividade ambulatorial, para familiarização com o modelo dos mesmos, bem como esclarecimento de dúvidas. Ao

término do projeto, os 12 médicos residentes de Urologia e todos os médicos atuantes nos ambulatórios de Oncologia Urológica foram instruídos.

5.5 DISPONIBILIZAÇÃO ONLINE DOS PROTOCOLOS:

Os protocolos elaborados por este projeto foram disponibilizados para consulta pública, por meio de texto, no site https://protocolos.hcrp.usp.br/, bem como através do aplicativo “HC Protocolos”, disponível para Android e iOS.

REFERÊNCIAS*

1 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ, 2020. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa. Acesso em 15 mar. 2021.

2 GLOBOCAN. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, May/June 2021.

3 PENSON, D.F. **Follow-up surveillance after definitive local treatment for prostate cancer**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/follow-up-surveillance-after-definitive-local-treatment-for-prostate-cancer>. Acesso em 15 mar. 2021.

4 EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY. **EAU – EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer**, Holanda, 2021.

5 LIESENFELD, L.; KRON, M.; GSCHWEND, J.E.; HERKOMMER, K. Prognostic factors for biochemical recurrence more than ten years after radical prostatectomy. **The Journal of Urology**, v. 197, n. 1, p. 143-148, Jan. 2017.

6 LOEB, S.; FENG, Z.; ROSS, A. et al. Can we stop prostate specific antigen testing 10 years after radical prostatectomy? **The Journal of Urology**, v. 186, n. 2, p. 500-505, Aug. 2011.

7 RESNICK, M. J.; Lacchetti, C.; Bergman, J. *et al*. Prostate cancer survivorship care Guideline: American Society of Clinical Oncology clinical practice Guideline endorsement. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, p. 1078-1085. Mar. 2015.

8 NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Prostate Cancer**. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Estados Unidos, 2021.

9 TOSOIAN, J.J.; MAMAWALA, M.; EPSTEIN, J.I. *et al*. Active surveillance of grade group 1 prostate cancer: long-term outcomes from a large prospective cohort. **European Urology**, v. 77, p. 675-682, Jan. 2020.

10 CARLSSON, S.; BENFANTE, N.; ALVIM, R. *et al*. Long-term outcomes of active surveillance for prostate cancer: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. **The Journal of Urology**, v. 203, p. 1122-1127, June 2020.

11 BRUINSMA, S.M.; BANGMA, C.H.; CARROLL, P.R. *et al*. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. **Nature Reviews Urology**, v. 13, n. 3, p. 151-167, Jan. 2016.

12 BRUINSMA, S.M.; NIEBOER, D.; ROOBOL, M.J. et al. Risk-based selection for active surveillance: results of the Movember Foundation's global action plan prostate cancer active surveillance (GAP3) initiative. **The Journal of Urology**, v. 206, p. 62-68. July 2021.

* De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

13 TOSOIAN, J.J.; MAMAWALA, M.; EPSTEIN, J.I. *et al*. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 30, p. 3379-3385, Aug. 2015.

14 AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION. **Clinically Localized Prostate Cancer**: AUA / ASTRO / SUO Guideline. Estados Unidos, 2017.

15 HAMOEN, E.H.J.; HOEKS, C.M.A.; SOMFORD, D.M. *et al*. Value of serial multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging-guided biopsies in men with low-risk prostate cancer on active surveillance after 1-yr follow-up. **European Urology Focus**, v. 429, p. 1-9, Jan. 2018.

16 MACLEOD, L.C.; ELLIS, W.J.; NEWCOMB, L.F. *et al*. Timing of adverse prostate cancer reclassification on first surveillance biopsy: results from the Canary prostate cancer active surveillance study. **The Journal of Urology**, v. 197, n. 4, p. 1026-1033, May 2017.

17 BALZARRO, M.; RUBILOTTA, E.; GUBBIOTTI, M. *et al*. Feasibility and reliability of telephone follow-up after radical prostatectomy for prostate cancer. **The Journal of Urology**, v. 203, n. 4S, p. e1135-e1136, May 2020.

18 STRUSS, W.; GARRETT, A.; HAMER, K. *et al*. A virtual prostate cancer clinic: patient triggered follow-up for definitively managed prostate cancer. **The Journal of Urology**, v. 203, n. 4S, p. e1025, May 2020.

19 UZZO, R.G.; KUTIKOV, A.; GEYNISMAN, D.M. COVID-19: cancer screening, diagnosis, treatment, post-treatment surveillance in uninfected patients during the pandemic and issues related to COVID-19 vaccination in cancer patients. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cancer-screening-diagnosis-post-treatment-surveillance-in-uninfected-patients-during-the-pandemic-and-issues-related-to-covid-19-vaccination-in-cancer-patients>. Acesso em 15 mar. 2021.

20 KOKOROVIC, A; SO, A.I.; HOTTE, S.J.; *et al*. A canadian framework for managing prostate cancer during the COVID-19 pandemic: recomendations from the Canadian Urologic Oncology Group and the Canadian Urological Association. **Canadian Urological Association Journal**, v. 14, n. 6, p. 163-168, Apr. 2020.

21 NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Care of prostate cancer patients during the COVID-19 pandemic**. Recomendations of the NCCN. Disponível em: <https://www.nccn.org/covid-19/pdf/NCCN_PCa_COVID_guidelines.pdf>. Acesso em 15 mar. 2021.

22 SCHROEK, F.R.; LYNCH, K.E.; LI, Z.; *et al*. The impact of frequent cystoscopy on surgical care and cancer outcomes among patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer. **Cancer**, v. 125, n. 18, p. 3147-3154, Sept. 2019.

23 EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY. **EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer** (TaT1 and CIS). Holanda, 2021.

24 OLBERT, P.; GOEBELL, P.J.; HEGELE, A. Acompanhamento do tumor de bexiga: os exames certos na hora certa (artigo em alemão). **Urologe**, v. 57, p. 693-701, Apr. 2018.

* De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

25 WITJES, J.A. Follow-up in non-muscle invasive bladder cancer: facts and future. **World Journal of Urology**, Disponível em: <https:// https://europepmc.org/article/med/33367941>. Acesso em 30 maio 2021.

26 INTERNATIONAL BLADDER CANCER NETWORK. **Follow-up in non-muscle-invasive bladder cancer**: International Bladder Cancer Network recommendations. Urologic Oncology: seminars and original investigations, v. 34, n. 10, p. 460-468. Oct. 2016.

27 AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION. **Diagnosis and Treatment of Non-muscle invasive bladder cancer**: AUA/SUO Joint Guideline. Estados Unidos, 2020.

28 REIS, L.O. Non-muscle invasive bladder cancer cystoscopic surveillance: from overuse to underuse and non-adherence impact. **Translational Andrology and Urology**, v. 8, n. 5, p. s472-s473, Sept. 2019.

29 HAN, D.S.; LYNCH, K.E.; CHANG, J.W.; *et al*. Overuse of cystoscopic surveillance among patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer – A national study of patient, provider, and facility factors. **Urology**, v. 131, p. 112-119, Sept. 2019.

30 MALMSTRÖM, P. Cystoscopic surveillance of patients with non-muscle-invasive bladder cancer revisited. **Scandinavian Journal of Urology**, v. 54, n. 5, p. 364-366, July 2020.

31 AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION. **Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer**: AUA / ASCO / ASTRO / SUO guideline. Estados unidos, 2020.

32 EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY. **EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer**. Holanda, 2021.

33 NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Bladder Cancer**. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Estados Unidos, 2021.

34 MARTINI, A.; SFAKIANOS, J.P.; RENSTRÖM-KOSKELA, L.; *et al*. The natural history of untreated muscle-invasive bladder cancer. **BJU International**, v. 125, n. 2, p. 270-275, Feb. 2020.

35 D'AMICO, A.V.; WHITTINGTON, R.; MALKOWICZ, B. *et al*. Biochemical outcomes after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **Journal of the American Medical Association**, v. 280, n. 11, p. 969-974, Sept. 1998.

36 EPSTEIN, J.I.; ZELEFSKY, M.J.; SJOBERG, D.D. *et al*. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. **European Urology**, v. 69, n. 3, p. 428-435, July 2015.

37 EPSTEIN, J.I.; EGEVAD, L.; AMAN, M.B. *et al*. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 40, n. 2, p. 244-252, Feb. 2016.

38 UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 8th ed. Reino Unido: Wiley Blackweed, 2017.

* De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

39 KLAASSEN, Z.; SINGH, A.A.; HOWARD, L.E. *et al*. Is clinical stage T2c prostate cancer an intermediate- or high-risk disease? **Cancer**, v. 121, n. 9, p. 1414-1421, May 2015

40 AMIN, M.B.; SMITH, S.C.; REUTER, V.E. *et al*. Update for the practicing pathologist: the international consultation on urologic disease-European Association of Urology consultation on bladder cancer. **Modern Pathology**, v. 28, p 612-630, May 2015.

41 HUGUET, J. Seguimento oncológico após cistectomia radical baseado em padrões de recidiva tumoral e seus fatores de risco (artigo em espanhol). **Actas Urológicas Españolas**, v. 37, n. 6, p. 376-382. junio 2013.

42 HAMDY, F.C.; DONOVAN, J.L.; LANE, J.A. *et al*. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 15, p. 1415-1424, Oct. 2016.

43 AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **PI-RADS®**: Prostate Imaging - Reporting and Data System, version 2.1. Estados Unidos, 2019.

44 BRIGANTI, A.; FOSSATI, N.; CATTO, J.W.F. *et al*. Active surveillance for low-risk prostate cancer: the European Association of Urology position in 2018. **European Urology**, v. 74, n. 3, p. 357-368, Sept. 2018.

45 MUSUNURU, H.B.; YAMAMOTO, T.; KLOTZ, L. *et al*. Active surveillance in intermediate-risk patients: survival outcomes in the Sunnybrook experience. **The Journal of Urology**, v. 196, n. 6, p. 1651-1658, Dec. 2016.

46 LAM, T.B.L.; MACLENNAN, S.; WILLEMSE, P.M. *et al*. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer Guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intente for localised prostate cancer from an International collaborative study (DETECTIVE study). **European Urology**, v. 76, n. 6, p. 790-813, Dec. 2019.

47 LINDER, B.J.; BOORJIAN, S.A.; HUDOLIN, T. *et al*. Late recurrence after radical cystectomy: patterns, risk factors and outcomes. **The Journal of Urology**, v. 191, p. 1256-1261, May 2014.

48 YOO, S.H.; KIM, H.; KWAK, C. *et al*. Late recurrence of bladder cancer following radical cystectomy: characteristics and outcomes. **Urologia Internationalis**, v. 103, n. 3, p. 291-296, Aug. 2019.

49 BROWNE, E.; LAWRENTSCHUK, N.; DAVIS, N.F. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of ileal conduit and orthotopic neobladder urinary diversion. **Canadian Urologic Association Journal**, v. 15, n. 1, e. 48-57, Jan. 2021.

50 MAGISTRO, G.; ZIMMERMANN, L.; BISCHOFF, R. *et al*. The natural course of urinalysis after urinary diversion. **World Journal of Urology**, v. 39, n. 5, p. 1559-1567, May 2021.

51 CHAN, Y.; FISHER, P.; TILKI, D.; EVANS, C.P. Urethral recurrence after cystectomy: current preventative measures, diagnosis and management. **BJU International**, v. 117, n. 4, p. 563-569, Dec. 2015.

* De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

52 SOUKUP, V.; BABJUK, M.; BELLMUNT, J. *et al*. Follow up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. **European Urology**, v. 62, n. 2, p. 290-302, May 2012.

* De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

APÊNDICES

APÊNDICE A – Classificação TNM do cancer de próstata

Classificação TNM – Câncer de Próstata[38]	
T – Tumor primário	
TX	Tumor não pode ser mensurado
T0	Sem evidência de tumor
T1a	Achado histológico incidental em menos de 5% do tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% do tecido ressecado
T1c	Tumor identificado na biópsia de próstata
T2a	Tumor confinado, em até metade de um lobo prostático (exame digital retal)
T2b	Tumor confinado e presente em mais da metade de um lobo prostático, unilateral (exame digital retal)
T2c	Tumor acomete os 2 lobos (exame digital retal)
T3a	Tumor com extensão extracapsular
T3b	Tumor com invasão da vesícula seminal
T4	Tumor fixo ou invadindo estruturas adjacentes (esfíncter externo, reto, músculo elevador do ânus, parede pélvica)
N –Linfonodos	
NX	Não é possível saber se há linfonodos regionais acometidos
N0	Sem linfonodos regionais acometidos
N1	Acometimento de linfonodos regionais (até bifurcação das artérias ilíacas)
M – Metástases	
M0	Sem metástases
M1a	Metástases para linfonodos não regionais
M1b	Metástases para ossos
M1c	Metástases para outros sítios

APÊNDICE B – Classificação TNM do cancer de bexiga

Classificação TNM – Câncer de Bexiga[38]	
T – Tumor primário	
TX	Tumor não pode ser mensurado
T0	Sem evidência de tumor
Ta	Carcinoma papilar não invasivo (não invade lâmina própria)
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor invade lâmina própria
T2a	Tumor invade musculatura superficial
T2b	Tumor invade musculatura profunda
T3a	Tumor invade gordura perivesical microscopicamente
T3b	Tumor invade gordura perivesical macroscopicamente
T4a	Tumor invade estroma prostático, vesícula seminal, útero ou vagina
T4b	Tumor invade parede pélvica ou abdominal
N – Linfonodos	
NX	Não se pode avaliar presença de linfonodos acometidos
N0	Sem linfonodos regionais acometidos
N1	Presença de um linfonodo acometido na pelve (cadeias hipogástrica, obturadora, ilíaca externa ou pré-sacral)
N2	Presença de mais de um linfonodo acometido na pelve (cadeias hipogástrica, obturadora, ilíaca externa ou pré-sacral)
N3	Presença de linfonodos acometidos na cadeia ilíaca comum
M – Metástases	
M0	Ausência de metástases
M1a	Metástases em linfonodos não regionais
M1b	Outras metástases à distância