

Medicina de Precisão nos Cancros Genito-Urinários

Ana Margarida Lopes Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

junho de 2021

Folha em branco

Agradecimentos

Ao Doutor Bruno Pereira, por ter aceitado orientar esta dissertação e pela disponibilidade demonstrada.

Folha em branco

Resumo

Introdução: O cancro afeta uma proporção significativa da população e acarreta morbidade e mortalidade elevadas. Os cancros genito-urinários (rins, urotélio, próstata, pénis e testículo) são uma área desafiante da Urologia, com impacto socioeconómico relevante. Em estádios avançados as opções terapêuticas são limitadas. Na última década tem havido um grande esforço na investigação nesta área. A medicina de precisão é uma abordagem inovadora que procura otimizar o plano terapêutico, adaptando-o ao doente e à sua patologia, e que poderá ser relevante nos cancros genito-urinários.

Objetivos: Apresentar as estratégias terapêuticas atuais nos cancros genito-urinários e descrever o estado da arte da medicina de precisão nesta área.

Metodologia: Realizou-se uma pesquisa sistemática da literatura através de várias bases de dados, tendo-se pesquisado pelos termos “*precision medicine*”, “*precision oncology*”, “*genitourinary*”, “*bladder*”, “*penile*”, “*prostate*”, “*renal*”, “*testicle*” e “*urothelial*”. Selecionaram-se apenas artigos publicados entre 01/01/2011 e 29/01/2021 e escritos em inglês, português ou espanhol. Consultaram-se os websites da Associação Portuguesa de Urologia, Acta Urológica Portuguesa, *European Association of Urology* e *European Society for Medical Oncology* para completar a pesquisa bibliográfica e para aceder às guidelines mais recentes nesta área.

Resultados: Ainda há muito para compreender na patogénese dos cancros genito-urinários, mas os avanços recentes na análise genética e molecular têm permitido diminuir esta limitação. A evidência existente relativamente à medicina de precisão nos cancros genito-urinários é, em geral, fraca, principalmente no que toca aos biomarcadores preditivos e prognósticos. Os tratamentos mais promissores são os inibidores da PARP, da tirosina-cinase, da mTOR, do PD-L1 e da CTLA-4, mas existem outros atualmente em investigação.

Conclusões: As atuais aplicações da medicina de precisão são muito assimétricas entre os diversos cancros genito-urinários, com alguns onde a evidência é reduzida e outros onde já se utilizam terapêuticas de medicina de precisão. Há ainda um grande potencial de desenvolvimento desta área nestes cancros. É necessário continuar a investir na investigação de biomarcadores e intervenções terapêuticas. É também

essencial desvendar a complexidade da heterogeneidade intratumoral e descobrir formas de a superar.

Palavras-chave

Medicina de precisão; biomarcadores; intervenções dirigidas; cancros genito-urinários; uro-oncologia.

Abstract

Introduction: Cancer affects a significant proportion of the population and carries high morbidity and mortality. Genitourinary cancers (kidney, urothelium, prostate, penis and testicle) are a challenging field of Urology and have a high socio-economic impact. In advanced stages the therapeutic options are limited. In the past decade, there has been a huge effort in research in this field. Precision medicine is an innovative approach that attempts to optimize therapeutic interventions, adapting them to the patient and their disease. It may become a relevant approach in genitourinary cancers.

Objectives: Presenting the current therapeutic strategies in genitourinary cancers and describing the state of the art of precision medicine in this field.

Methodology: A systematic literature review was performed using various databases, by searching for the terms “precision medicine”, “precision oncology”, “genitourinary”, “bladder”, “penile”, “prostate”, “renal”, “testicle” and “urothelial”. Only articles published between 01/01/2011 and 29/01/2021 and written in English, Portuguese or Spanish were selected. A search of the websites of Associação Portuguesa de Urologia, Acta Urológica Portuguesa, European Association of Urology and European Society for Medical Oncology was conducted to complete the literature review and access the latest guidelines in this field.

Results: There is still a lot to be understood about the pathogenesis of genitourinary cancers. However, recent breakthroughs in genetic and molecular analysis allowed us to lessen this limitation. The existing evidence on precision medicine in genitourinary cancers is generally weak, particularly regarding predictive and prognostic biomarkers. The most promising treatments are PARP, tyrosine kinase, mTOR, PD-L1 and CTLA-4 inhibitors, but there are other treatments currently being researched.

Conclusions: The current application of precision medicine in genitourinary cancers is quite asymmetrical between the different tumors, given that for some the evidence is small and for others there are already some precision medicine treatments being used. There is still great potential for the development of this field in genitourinary cancers. We must keep investing in the research of biomarkers and therapeutical options. It is also key that we unveil the complexity of intratumoral heterogeneity and discover ways to overcome it.

Keywords

Precision medicine; biomarkers; targeted interventions; genitourinary cancers; uro-oncology.

Índice

1	Introdução	1
2	Metodologia	3
3	Medicina de precisão	5
3.1	Conceitos importantes em medicina de precisão	6
4	Aplicações nos cancros genito-urinários	9
4.1	Cancro do rim	9
4.2	Cancro do urotélio	11
4.2.1	Cancro do trato urinário superior e uretra	11
4.2.2	Cancro da bexiga	12
4.3	Cancro da próstata	14
4.4	Cancro do pénis	17
4.5	Cancro do testículo	19
5	Conclusões	23

Folha em branco

Lista de Acrónimos

5-ARI	<i>5-alpha reductase inhibitor</i>
5-FU	5-fluorouracil
AFP	Alfa-fetoproteína
AFP-L3	Alfa-fetoproteína reativa à lectina
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
Akt	<i>Ak strain transforming/Protein kinase B</i>
AR	<i>Androgen receptor</i>
AR-V7	<i>Androgen receptor splice variant 7</i>
ATM	<i>Ataxia-telangiectasia mutated</i>
BALAP2L	<i>Brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2-like protein 1</i>
BAP1	<i>BRCA1 associated protein-1</i>
BCG	Bacilo de Calmette–Guérin
BRCA	<i>Breast cancer gene</i>
CB	Cancro da bexiga
CBMI	Carcinoma da bexiga músculo-invasivo
CBNMI	Carcinoma da bexiga não músculo-invasivo
CCND1	<i>Cyclin D1</i>
CCPP	Carcinoma de células pavimentosas do pénis
CCR	Carcinoma de células renais
CCRcc	Carcinoma de células renais de células claras
CD1	<i>Cluster of differentiation 1</i>
CDKN2A	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
COX-2	Cicloxygenase-2
CP	Cancro da próstata
CPRC	Cancro da próstata resistente à castração
CTC	Células tumorais circulantes
ctDNA	<i>Circulating tumor DNA</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
CUTUS	Carcinoma urotelial do trato urinário superior
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERCC2	<i>Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2</i>
ERG	<i>Erythroblast transformation-specific (ETS)-related gene</i>
EUA	Estados Unidos da América
FANCC	<i>Faconi Anemia Complementation Group C</i>
FGFR(1/3)	<i>Fibroblast growth factor receptor (1/3)</i>
GLUT1	<i>Glucose transporter 1</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HIF	<i>Hypoxia-inducible factor</i>
HIFU	<i>High-intensity focused ultrasound</i>
HLA-B*5701	<i>Human leukocyte antigen B*5701</i>

HPV	<i>Human papillomavirus</i>
HRAS	<i>Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
ICPerMed	<i>International Consortium for Personalised Medicine</i>
LDH	<i>Lactato desidrogenase</i>
MDM2	<i>Mouse double minute 2 homolog</i>
miRNA	<i>microRNA</i>
MITF	<i>Microphthalmia-associated transcription factor</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
MSH2	<i>MutS homolog 2</i>
mTOR	<i>Mammalian/mechanistic target of rapamycin</i>
Nd:YAG	<i>Neodymium-doped yttrium aluminium garnet</i>
NSE	<i>Neuron-specific enolase</i>
PARP	<i>Polyadenosine diphosphate ribose polymerase</i>
PBRM1	<i>Protein polybromo-1</i>
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PD-L1/2	<i>Programmed death-ligand 1/2</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PIK3CA	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
PLAP	<i>Placental alkaline phosphatase</i>
pRb	<i>Proteína do retinoblastoma</i>
PSA	<i>Prostate-specific antigen</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
pVHL	<i>Proteína Von Hippel-Lindau</i>
RAF	<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
Rb	<i>Gene da proteína do retinoblastoma</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RTK	<i>Receptor tyrosine kinases</i>
SDHB	<i>Succinate dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur subunit, mitochondrial</i>
SDHD	<i>Succinate dehydrogenase [ubiquinone] cytochrome b small subunit, mitochondrial</i>
SERM	<i>Selective estrogen receptor modulator</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
SOX2	<i>Sex determining region Y-box 2</i>
STAG2	<i>Cohesin subunit SA-2</i>
STED2	<i>SET domain containing 2</i>
TCGT	<i>Tumor de células germinativas do testículo</i>
TFE3	<i>Transcription factor E3</i>
TFEB	<i>Transcription factor EB</i>
TIPI	<i>Taxa de incidência padronizada para a idade</i>
TMPI	<i>Taxa de mortalidade padronizada para a idade</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane protease serine 2</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TSC1/2	<i>Tuberous sclerosis complex 1/2</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VHL	<i>Von Hippel-Lindau</i>
β -hCG	<i>Beta subunit of human chorionic gonadotrophin</i>

1 Introdução

O cancro é um grupo de patologias muito heterogéneo, que afeta uma grande proporção da população, estando associado a morbilidade e mortalidade significativa (as neoplasias malignas representam cerca de 25% das causas de morte em Portugal (1). Os cancros genito-urinários englobam os cancros dos rins, urotélio, próstata, pénis e testículo. Os cancros do urotélio dividem-se em cancros do trato urinário inferior (bexiga e uretra) e cancros do trato urinário superior (cavidade pielocalicial e ureter) (2,3). Os cancros genito-urinários são uma área desafiante da Urologia, com grande impacto socioeconómico, dada a sua frequência na população. Em estádios precoces têm uma grande taxa de cura, mas em fases mais avançadas a terapêutica sistémica tem um efeito maioritariamente paliativo (4,5). Na última década tem havido um grande esforço na investigação e desenvolvimento de novos biomarcadores e tratamentos, principalmente com os avanços recentes da análise genética e molecular (4,6–8).

A medicina de precisão é uma abordagem inovadora que preconiza a adaptação das intervenções preventivas e terapêuticas às características de cada doente. Passa-se assim de um conceito de “*one-size fits all*” para uma estratificação dos doentes de acordo com as suas características e as da sua doença. Embora se esteja a tornar cada vez mais relevante, a medicina de precisão já é aplicada há várias décadas em alguns contextos. A medicina de precisão é particularmente promissora na oncologia, sendo já aplicada em alguns cancros.

Assim, esta revisão da literatura tem como objetivos apresentar as estratégias terapêuticas atuais nos cancros genito-urinários e descrever o estado da arte da medicina de precisão nestes cancros, nomeadamente as suas aplicações, desafios, limitações e potencialidades futuras.

Folha em branco

2 Metodologia

Realizou-se uma pesquisa sistemática da literatura através das bases de dados PubMed, Cochrane e b-on. A pesquisa foi conduzida em inglês, tendo-se pesquisado pelos seguintes termos: “*precision medicine*”, “*precision oncology*”, “*genitourinary*”, “*bladder*”, “*penile*”, “*prostate*”, “*renal*”, “*testicle*” e “*urothelial*”. Limitou-se a pesquisa a artigos publicados entre 01/01/2011 e 29/01/2021 e escritos em inglês, português ou espanhol. Analisaram-se também as referências dos artigos obtidos na pesquisa para procurar outros artigos pertinentes que não estivessem incluídos nos resultados da pesquisa inicial.

Consultaram-se os websites da Associação Portuguesa de Urologia, Acta Urológica Portuguesa, *European Association of Urology* e *European Society for Medical Oncology* para completar a pesquisa bibliográfica e para aceder às guidelines mais recentes relativas aos cancros genito-urinários.

A 16/05/2021 consultou-se o site da EMA para verificar o estado de autorização na União Europeia de diversos fármacos referidos nos artigos revistos.

Folha em branco

3 Medicina de precisão

A medicina de precisão é uma abordagem inovadora em que as intervenções preventivas e terapêuticas são adaptadas às características e necessidades de cada doente, de acordo com a variabilidade fenotípica, genotípica, molecular, psicossocial, do ambiente e do estilo de vida de cada indivíduo e da sua doença (9–15). Ao invés do conceito de “*one-size fits all*”, em que os doentes são divididos em grupos terapêuticos de acordo com o fenótipo da sua doença ou com o seu diagnóstico, na medicina de precisão doentes com o mesmo diagnóstico são estratificados em subpopulações que diferem no seu prognóstico, na resposta a uma determinada terapêutica ou na suscetibilidade para determinada doença. Desta forma, é possível determinar quais as intervenções que terão maior benefício para cada subpopulação, evitando o desperdício, custos e efeitos adversos associados a terapêuticas ineficazes, particularmente na oncologia, em que cerca de 75% dos tratamentos podem ser ineficazes (9–15).

Até há alguns anos o termo “medicina personalizada” era utilizado como sinónimo de “medicina de precisão”, sendo até preferido. Porém pode veicular uma ideia errada de uma medicina com abordagens e terapêuticas criadas especificamente para um determinado doente. Por outro lado, pode representar uma visão holística do doente, que tem em consideração as suas preferências, aspetos cognitivos, crenças e contexto social, sendo portanto uma abordagem de longa data, em que a medicina de precisão é apenas um elemento (9–12). Assim, na última década tem-se assistido a uma transição para o termo “medicina de precisão” (10,16).

Embora a medicina de precisão se tenha tornado mais relevante nos últimos anos, já é utilizada há bastante tempo em diferentes áreas da medicina, particularmente na oncologia (9,11,16). Alguns exemplos mais conhecidos incluem a utilização de trastuzumab no cancro da mama HER2 positivo, a genotipagem para identificação dos portadores do alelo HLA-B*5701, em que o abacavir está contraindicado, a tipagem AB0 e Rh para transfusão de componentes sanguíneos e o rastreio neonatal, conhecido como teste do pezinho (7,9,11,13,14,16).

A medicina de precisão é já um foco estratégico na saúde em vários países dentro e fora da Europa. Alguns países têm já estratégias nacionais de medicina de precisão e iniciativas em curso. Portugal é um dos estados-membros do ICPeMed, através do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e da Fundação para a Ciência e a

Tecnologia. Embora em Portugal já se utilizem algumas abordagens de medicina de precisão e se realize investigação nesta área, ainda não existe uma estratégia nacional coordenada para a sua implementação (13).

3.1 Conceitos importantes em medicina de precisão

A medicina de precisão utiliza biomarcadores, que são características mensuráveis de processos biológicos, patológicos ou da resposta a determinada intervenção terapêutica (13). Os biomarcadores preditivos são aqueles preveem a eficácia de determinada intervenção terapêutica e permitem dividir os doentes em subpopulações de acordo com a sua potencial resposta ao tratamento. Os biomarcadores prognósticos informam acerca do *outcome*/prognóstico do doente, independentemente das intervenções terapêuticas (8,13,15,17). Algumas moléculas, para além de biomarcadores, são também alvos terapêuticos. O HER2 é um exemplo de um biomarcador preditivo e prognóstico que é simultaneamente um alvo terapêutico (7).

A medicina de precisão e os biomarcadores não se baseiam apenas na genómica, mas em dados obtidos em diversas áreas, que incluem a transcritómica, proteómica, epigenómica, metabolómica, farmacogenómica, lipidómica, radiómica, microbiómica, nutrigenómica e personómica, entre outros (7,12,13,15,16). Estes dados podem ser derivados do doente, tumor, estroma tumoral ou fluidos biológicos (12).

Um tumor pode ter uma variedade de subclones com diferentes perfis genéticos, moleculares e fenotípicos. Esta heterogeneidade intratumoral é comum no cancro e pode contribuir para a resistência à terapêutica. Por outro lado, uma vez que os subclones podem estar espacialmente separados, uma biópsia do tumor pode não identificar todos os seus subclones. Para além disto, a heterogeneidade pode existir ao longo do tempo, havendo diferentes perfis tumorais desde o início do tumor até à sua metastização ou recidiva. Assim, a heterogeneidade intratumoral representa um obstáculo importante na compreensão dos mecanismos da oncogénese e na oncologia de precisão (6,12,15,18,19).

As biópsias são indispensáveis no diagnóstico, estadiamento e tratamento do cancro. Porém, são procedimentos invasivos, com riscos e que nem sempre são passíveis de realização. Assim, as “biópsias líquidas” são uma área de grande investigação na oncologia. Para além de ultrapassarem as limitações das biópsias convencionais, permitem uma avaliação longitudinal (com colheitas de sangue seriadas), que é útil no seguimento dos doentes, e poderão superar o obstáculo da heterogeneidade intratumoral (12,15,16,20,21).

As CTC são células tumorais que se libertam de um tumor primário ou secundário e entram na circulação sanguínea, podendo dar origem a metástases à distância. As CTC já foram detetadas em praticamente todos os tumores sólidos (20). São detetáveis nos estádios precoces do cancro e parecem ter um potencial papel na previsão da recidiva e na avaliação da resposta às diversas terapêuticas (6,8,21). Permitem analisar não só o DNA tumoral, mas também o RNA e as proteínas. No entanto, ainda é preciso determinar se a informação disponibilizada pelas CTC é inferior, equivalente ou superior à informação obtida pelas biópsias (20).

O ctDNA é DNA tumoral fragmentado que é libertado dos tumores primários, secundários ou CTC, e que circula no sangue (12,20,21). É um biomarcador diagnóstico, preditivo e prognóstico muito promissor, que parece identificar doença residual e prever a recidiva. Pode-se analisar o ctDNA em relação à sua integridade, mutações, aberrações de número de cópias e epigenética. Porém, o ctDNA desaparece rapidamente da circulação após a cirurgia ou terapêutica sistémica. O isolamento e análise do ctDNA implicam técnicas altamente sensíveis e ainda necessitam de muito desenvolvimento. É ainda necessário perceber se o ctDNA representa corretamente o genoma do tumor e validar o uso do ctDNA na prática clínica (20,21).

Folha em branco

4 Aplicações nos cancros genito-urinários

4.1 Cancro do rim

O cancro do rim representa 3-5% dos cancros do adulto. A incidência é superior nos países ocidentais. Após aumentar durante duas décadas, a incidência parecer ter estabilizado nos últimos anos, tal como a mortalidade (22,23). É o 18º cancro mais comum em Portugal (13º mais frequente nos homens e 16º mais frequente nas mulheres), com uma TIPI de 5,3/100 000 (7,9/100 000 homens; 3,2/100 000 mulheres) (estimativa para 2020), e o 18º cancro mais mortal em Portugal (14º mais mortal nos homens e 16º mais mortal nas mulheres), com uma TMPI de 1,6/100 000 (2,7/100 000 homens; 0,74/100 000 mulheres) (estimativa para 2020) (24).

Porém, as estatísticas incluem não só os tumores do parênquima, mas também os cancros do urotélio da pelve renal, que são abordados na secção “4.5 Cancro do urotélio”. O CCR é responsável por cerca de 80% dos cancros do rim (22). O CCR representa um grupo heterogéneo de tumores, com diferentes alterações moleculares, histologia, evolução clínica e resposta aos tratamentos. O CCRcc é o subtipo mais comum nos adultos, representando 80-90% dos CCR (4,6,7,22,23).

Mais de 50% dos CCR são detetados incidentalmente, principalmente em exames imagiológicos. Assim, são geralmente tumores pequenos e em estádios precoces, potencialmente curáveis. As estratégias terapêuticas no CCR são muito diversas e passam pela cirurgia (nefrectomia parcial, radical ou citoredutora, metastasectomia), ablação por radiofrequência ou micro-ondas, crioablação, radioterapia (externa, cerebral total, radiocirurgia estereotáxica, etc.) e vigilância ativa. Utiliza-se ainda a imunoterapia e algumas terapêuticas de medicina de precisão. A quimioterapia geralmente não é eficaz no CCR (22,23).

O CCRcc é um subtipo agressivo de CCR, com alterações em genes envolvidos na regulação da angiogénese. O CCRcc (tanto o esporádico como o familiar) está principalmente associado à inativação do *VHL*, um gene supressor de tumor, por mutações pontuais, deleções ou hipermetilação (4,6,7,22). A pVHL é uma proteína envolvida na ubiquitinação e degradação dos HIF, que são fatores de transcrição que regulam a resposta à hipoxia, aumentando a expressão de fatores promotores da angiogénese (VEGF, PDGF, EGF e GLUT1), dos quais o VEGF é o mais potente.

Quando o *VHL* é inativado, há acumulação dos HIF e promoção da angiogénese, essencial ao crescimento e proliferação tumoral (4,6–8,23).

A mTOR é uma cinase intracelular que atua na via PI3K/Akt/mTOR, coordenando vários processos celulares. A desregulação desta via é comum no CCR, promovendo o desenvolvimento tumoral e aumentando a produção dos HIF (4,7,22). As mutações somáticas desta via são evidência de heterogeneidade intratumoral, pois estão presentes apenas em alguns subclones tumorais (7).

Os inibidores da tirosina-cinase (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib e tivozanib) são antagonistas dos recetores do VEGF e do PDGF. O bevacizumab é um anticorpo monoclonal anti-VEGF. Ambas as classes de fármacos bloqueiam o efeito do VEGF na angiogénese (4,6,7,22,23). Os inibidores da mTOR (temsirolimus e everolimus) bloqueiam a ação da mTOR, atuando também no eixo *VHL*-VEGF (4,7,22,23). Todos estes fármacos estão autorizados pela EMA para uso no CCR avançado ou metastático (25–34). Curiosamente, estas terapêuticas inibidoras da angiogénese também têm atividade no CCR não células claras, que classicamente não apresentam alterações genéticas nestas vias (7).

Uma vez que estão disponíveis inibidores da angiogénese no CCR, os biomarcadores relacionados com a angiogénese são possíveis biomarcadores preditivos. Para além do VEGF sérico, estão em estudo os SNP dos genes que codificam o VEGF e o seu recetor, as metaloproteases da matriz, a anidrase carbónica IX, o TNF- α e as células dendríticas CD1+, entre outros (8).

O CCR é um dos cancros mais imunorresponsivos (5,6). Até há alguns anos, a IL-2 e o IFN- α eram terapêuticas importantes no CCR metastático. Porém, tinham baixa tolerância e taxas de resposta limitadas (5,22,23). O PD-1 é um recetor de superfície celular da superfamília das imunoglobulinas e um *checkpoint* imunológico que, através dos ligandos PD-L1 e PD-L2, inibe a função dos linfócitos T. Os CCRcc podem expressar PD-L1 e inibir a resposta imunológica contra as neoplasias. A expressão de PD-L1 está associada a pior prognóstico (6). Assim, os inibidores de *checkpoint* imunológico que afetam a interação PD-1/PD-L1 são fármacos promissores, que podem ser combinados com os inibidores da tirosina-cinase e da mTOR, pois a resposta imunológica tem um papel importante na eficácia dos inibidores da angiogénese (6,8,22,23).

O nivolumab e o pembrolizumab são anticorpos monoclonais anti-PD-1 e estão autorizados pela EMA para uso no CCR avançado, em combinação com o ipilimumab ou com inibidores da tirosina-cinase (35,36). O avelumab também é um anticorpo monoclonais anti-PD-1 e está autorizado pela EMA para uso no CCR avançado, em combinação com o axitinib (37).

Porém, a seleção dos doentes para terapêutica inibidora do PD-1 ainda é um desafio. A determinação da expressão de PD-L1 foi proposta como biomarcador preditivo e prognóstico, mas os resultados até ao momento são controversos e há uma proporção significativa de doentes com CCR PD-L1 negativo que respondem a estes fármacos (6,22,23).

Outro inibidor de *checkpoint* imunológico é o ipilimumab, um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4. O CTLA-4 é um recetor da superfamília das imunoglobulinas, que inibe a função dos linfócitos T. O ipilimumab está autorizado pela EMA para uso no CCR avançado, em combinação com o nivolumab (38). A imunoterapia no CCR tem um perfil de segurança favorável e parece ter um grande benefício na sobrevida dos doentes (5).

Outras alterações genéticas encontradas no CCR envolvem os genes *TP53*, *EGFR*, *PTEN*, *MET*, *PIK3CA*, *CDKN2A*, *BAP1*, *PBRM1*, *SETD2*, *TSC1*, *TSC2*, *TFE3*, *TFEB*, *MITF*, *FLCN*, *SDHB* e *SDHD*, deleções do braço p do cromossoma 3 (onde estão o *BAP1*, *PBRM1*, *SETD2* e *MITF*) e dos braços q dos cromossomas 9 (onde está o *TSC1*) e 14, e a translocação Xp11.2 (que engloba o *TFE3*). Algumas destas alterações são prevalentes e poderão ser potenciais alvos da medicina de precisão (4,6,7,22,23).

4.2 Cancro do urotélio

4.2.1 Cancro do trato urinário superior e uretra

O CUTUS é pouco frequente. A incidência anual estimada nos países ocidentais é <2/100 000 e tem aumentado nas últimas décadas, devido a uma melhor deteção e ao aumento da sobrevida dos doentes com CB (2). O carcinoma primário da uretra é um cancro raro (<1% dos cancros genito-urinários) (39).

Os tumores pielocaliciais são duas vezes mais frequentes do que os tumores do ureter. Em 10-20% dos CUTUS os tumores são multifocais. Em 17% dos casos há CB concomitante, e 80% dos casos de CUTUS bilateral são precedidos de CB (2,3). Após o tratamento do CUTUS, 22-47% dos doentes têm recidiva na bexiga. No momento do

diagnóstico, cerca de 2/3 dos doentes têm doença invasiva, uma proporção muito maior do que no CB. Cerca de 9% têm metástases no momento do diagnóstico. O CUTUS está associado à síndrome de Lynch, principalmente aos portadores de mutações no gene *MSH2*. O facto do CUTUS ser pouco comum limita a investigação, pelo que ainda não existem biomarcadores validados para a prática clínica (2)

O CUTUS comporta-se de forma semelhante ao CB, e por ser incomum, muitas das decisões terapêuticas são baseadas no conhecimento sobre CB (3). Atualmente, dependendo do estadiamento, o tratamento passa pela cirurgia (nefroureterectomia radical, linfadenectomia, metastasectomia), instilação de BCG ou mitomicina C por nefrostomia percutânea, instilação vesical pós-operatória, radioterapia e quimioterapia (à base de cisplatina). Os inibidores do PD-L1 são utilizados no CUTUS metastático (2). O nivolumab, o pembrolizumab, o atezolizumab e o avelumab estão autorizados pela EMA para uso em monoterapia (35–37,40).

O tratamento do carcinoma da uretra inclui a uretrectomia parcial ou radical, cirurgia preservadora do pénis (no homem), disseção dos gânglios linfáticos, cistoprostatectomia, ressecção transuretral, ablação com laser, instilação com BCG, radioterapia externa, braquiterapia intersticial e quimioterapia. Porém, a evidência dos vários tratamentos é fraca. A imunoterapia está a ser estudada no carcinoma da uretra, mas ainda não existem conclusões (39).

4.2.2 Cancro da bexiga

O CB representa 90-95% dos carcinomas uroteliais (2,3,8). É o 10º cancro mais frequente em Portugal (4º mais comum nos homens e 15º mais comum nas mulheres), com uma TIPI de 9,1/100 000 (15,4/100 000 homens; 4,1/100 000 mulheres) (estimativa para 2020), e o 11º cancro mais mortal em Portugal (7º mais mortal nos homens e 18º mais mortal nas mulheres), com uma TMPI de 3,2/100 000 (5,7/100 000 homens; 1,3/100 000 mulheres) (estimativa para 2020) (24). A incidência é maior nos países ocidentais. As variações da incidência e mortalidade entre países devem-se às diferenças nos fatores de risco (o tabaco é responsável por cerca de 50% dos CB), práticas de diagnóstico e disponibilidade das terapêuticas (41,42).

Mais de 90% dos CB são carcinomas uroteliais. 75-90% dos CB são CBNMI, ou seja, estão confinados à mucosa ou submucosa (Ta, Tis ou T1). O CBNMI é frequentemente multifocal e pode ser de baixo ou alto grau. Os CBMI são aqueles que invadem a camada muscular própria (T2, T3 ou T4), tendo acesso facilitado à circulação sanguínea e linfática. São tumores agressivos, com grande taxa de metastização à distância (50%

desenvolvem metástases dentro de dois anos após cistectomia) e mau prognóstico. Cerca de 30% dos CBNMI progridem para CBMI (3,6,41-43).

Atualmente as estratégias terapêuticas no CB, dependendo do estadiamento, incluem a cirurgia (resseção transuretral, cistectomia radical, linfadenectomia), instilações vesicais com BCG e/ou quimioterápicos, radioterapia externa e quimioterapia sistémica neoadjuvante (à base de agentes de platina) (8,41,42).

Existe uma teoria que explica a patogénese do carcinoma urotelial com base em duas vias genéticas alternativas mutuamente exclusivas: uma envolve mutações do *TP53*, e a outra envolve mutações do *FGFR3* (6). As mutações do *FGFR3* ocorrem seletivamente no CBNMI (Ta), enquanto que as mutações do *TP53* estão associadas a CB de alto grau, Tis ou T1, ocorrendo em <5% dos CB Ta (6,43).

O gene de fusão *FGFR3-BALAP2L1* ativa sinais de crescimento celular e inibe sinais de supressão tumoral (ex: p53, pRb, p16). Outro gene frequentemente alterado é o *Rb*, envolvido na regulação do ciclo celular (6,43). Cerca de 10% dos CBMI têm amplificações e mutações do *ERBB2*, que codifica o HER2, pelo que estes tumores poderão responder ao trastuzumab (6,44). Outras alterações encontradas no CB afetam as vias PI3K/Akt/mTOR e RTK/Ras/RAF, genes envolvidos na remodelação da cromatina e os genes *PTEN*, *FGFR1*, *CCND1*, *MDM2*, *STAG2* e *TSC1* (43).

Geralmente os CB Ta têm estabilidade genética, por não haver inativação da p53, havendo alterações cromossómicas apenas no cromossoma 9. Pelo contrário, os CBMI têm instabilidade genética e alterações dos braços p dos cromossomas 8 e 17 e do braço q do cromossoma 13 (6). A terapia genética é uma das intervenções terapêuticas atualmente em estudo (41). Um desafio no desenvolvimento de biomarcadores e terapêuticas é o facto do CB demonstrar heterogeneidade intratumoral (6).

Têm sido analisados vários biomarcadores preditivos, mas nenhum está validado para uso na prática clínica (41,42). O VEGF sérico, as CTC e os genes associados à reparação do DNA (*ERCC2*, *ATM*, *Rb*, *FANCC*) podem prever a resposta à quimioterapia neoadjuvante. As alterações do *FGFR3* estão associadas à resposta aos inibidores dos FGFR. Tal como no CCR, a expressão de PD-L1 está a ser estudada, mas até agora os resultados não são claros, e há uma proporção significativa de doentes com CB PD-L1 negativo que respondem aos inibidores do PD-1 (42).

O uso de inibidores do PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) no CB é muito limitado, estando reservado para doentes com CB avançado ou metastático em que a

quimioterapia com cisplatina falhou, ou que não tenham condições para quimioterapia com cisplatina e que tenham uma expressão de PD-L1 $\geq 5\%$ (5,6,35,36,40,42). Outras imunoterapias, como as proteínas de fusão, parecem ser opções promissoras no CB (5). Os inibidores da angiogénese ainda estão em investigação no CB (43).

Um estudo demonstrou que a mediana da contagem de CTC foi 3,5 (em 7,5 mL de sangue) nos doentes com ≥ 2 locais com metástases e 0 nos doentes com apenas um local com metástases. Outro estudo concluiu que as CTC estavam presentes em 55% dos doentes com BC metastático, mas não foram detetadas nos doentes com BC não metastático. Noutro estudo, todos os doentes com BC metastático e CTC detetáveis faleceram dentro de um ano, enquanto que apenas 43% dos doentes com BC metastático sem CTC detetáveis faleceram (20).

4.3 Cancro da próstata

O CP é uma das principais causas de morte nos homens (6). É o 2º cancro mais frequente em Portugal (1º mais frequente nos homens), com uma TIPI de 59,6/100 000 (estimativa para 2020), e o 4º cancro mais letal em Portugal (também 4º nos homens), com uma TMPI de 10,6/100 000 (estimativa para 2020) (24). A incidência do CP na Europa triplicou nos últimos 40 anos (45). A incidência é maior nos países ocidentais, em grande parte devido à população mais envelhecida e ao rastreio através do PSA (46).

A maioria dos CP são adenocarcinomas acinares, que dependem da sinalização do AR para o seu crescimento. A terapêutica hormonal/de privação androgénica é assim um dos principais tratamentos do CP (4). Outras estratégias terapêuticas utilizadas atualmente na doença localizada, dependendo do risco, incluem a vigilância ativa, a cirurgia (prostatectomia radical com ou sem linfadenectomia pélvica), a radioterapia externa, a braquiterapia e a quimioterapia neoadjuvante. No caso de recidiva da doença localizada, pode-se também realizar ablação com HIFU. O tratamento da doença metastática pode incluir terapêutica hormonal, quimioterapia, radioterapia ou terapêutica com rádio-223 (46,47).

Atualmente, em Portugal realiza-se o rastreio oportunístico do CP nos homens dos 50 aos 75 anos, através da determinação do PSA. O PSA é específico da próstata mas não do CP, podendo estar elevado na hiperplasia benigna da próstata ou prostatite. Assim, o rastreio pode levar a intervenções desnecessárias, sobrediagnóstico e sobretratamento, associado a diversos efeitos secundários (46). A medicina de precisão pode permitir

selecionar os homens em maior risco de desenvolver CP para rastreio com o PSA ou para quimioprevenção, e suprimir as imperfeições do PSA (48).

Parece haver uma predisposição genética para CP (46), estimando-se uma hereditariedade de cerca de 42% (48). Alguns fatores genéticos estão associados ao risco de CP ou CP agressivo (46). Atualmente estão identificados mais de 70 SNP que, integrados em scores poligénicos de risco, podem prever o risco de CP. A genotipagem dos genes *BRCA* também pode identificar os homens em maior risco (48). Existem vários testes em comercialização que avaliam os principais genes associados ao CP. Apesar da evidência crescente a favor dos testes e aconselhamento genéticos, não é claro quando é que os testes devem ser considerados ou qual o impacto na gestão do CP localizado e metastático (46).

O *Oncotype DX Genomic Prostate Score*[®] e o *Prolaris*[®] são testes genéticos, realizados em amostras de biópsias da próstata e comercializados nos EUA, que analisam a gravidade do CP e estratificam o seu risco, para auxiliar na decisão terapêutica. Porém, a heterogeneidade intratumoral limita estes testes (6).

Várias técnicas de análise genética e molecular poderão indicar quais os indivíduos que terão melhor resposta à quimioprevenção (com 5-ARI, AINE, SERM, estatinas, etc.), evitando o tratamento naqueles que não irão ter resposta. Existem ensaios que avaliam a sinalização do AR, a expressão da aurora cinase A, as mutações dos *BRCA*, a presença do gene de fusão *TMPRSS2-ERG*, a perda do *PTEN* e do *Rb*, e as assinaturas de mRNA, para estratificar o risco de cada doente e a sua sensibilidade à terapêutica hormonal, taxanos e inibidores da PARP (48).

A cromoplexia é um embaralhamento complexo do DNA, com uma grande quantidade de translocações e deleções, que interfere com vários genes de forma coordenada. O AR parece estar envolvido neste processo. A cromoplexia frequentemente leva à criação do gene de fusão *TMPRSS2-ERG*, que perturba a função do oncogene *ERG*, promovendo o CP (6). O *TMPRSS2-ERG* é específico do CP, podendo vir a ter um papel no diagnóstico, prognóstico e tratamento (4).

A desregulação da sinalização androgénica é comum no CP, tal como as alterações do gene AR (mutações pontuais, amplificação, splicing alternativo, etc.). Ainda não é claro o impacto destas alterações na resposta à terapêutica hormonal, mas parecem aumentar a resistência (7). O AR-V7 é uma variante de splicing alternativo do AR que não possui o domínio que é o alvo da abiraterona e da enzalutamida, usadas na

terapêutica hormonal. Assim, a detecção do AR-V7 em CTC está associada à resistência a estes fármacos, mas não afeta a resposta aos taxanos, pelo que pode ser utilizado como biomarcador preditivo (6,7,20,47).

O CP neuroendócrino/anaplástico é um subtipo de CPRC que transita da dependência do AR para um estado indiferente ao AR. Este cancro é altamente agressivo e pode surgir após terapêutica hormonal prolongada. Atualmente não existem intervenções dirigidas ao CP neuroendócrino. Porém, existem alguns alvos terapêuticos em estudo, como o N-myc e a aurora cinase A (4,7).

Cerca de 20% dos CPRC metastáticos possuem alterações em genes implicados na reparação do DNA (ex: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) (7,47). A PARP é uma proteína envolvida na reparação do DNA, morte celular programada e estabilidade genética. Os inibidores da PARP (olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib) surgiram recentemente como opção terapêutica nos doentes com cancros com disrupção da reparação do DNA. Ao inibirem a reparação do DNA das células tumorais, causam a morte destas. Os agentes com platina também parecem ter atividade nestes tumores (7,46,47). O olaparib está autorizado pela EMA para uso no CPRC metastático com mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*, que tenham progredido sob terapêutica hormonal (47,49). O rucaparib, o niraparib e o talazoparib estão autorizados pela EMA para uso noutros cancros, mas ainda não no CP (50–52).

A imunidade inata e a adaptativa estão envolvidas no desenvolvimento e progressão do CP. O sipuleucel-T é um tipo de imunoterapia celular autóloga, que programa o sistema imunológico para eliminar as células neoplásicas, e que mostrou ter benefícios no CPRC metastático (5,48). O sipuleucel-T foi a primeira imunoterapia aprovada para o CP. Embora tenha sido autorizado pela EMA em 2013, nunca chegou a ser utilizado na Europa, e a autorização de introdução no mercado foi retirada em 2015 a pedido do titular (53). Porém, continua a ser utilizado nos EUA. Outros tipos de imunoterapia para o CP estão atualmente em investigação. Os inibidores de *checkpoint* imunológico, como o ipilimumab (anti-CTLA-4), o nivolumab e o pembrolizumab (anti-PD-1) são terapêuticas promissoras (5,7). Os três fármacos estão autorizados pela EMA para uso noutros cancros, como o CCR e o CUTUS (35,36,38).

Existem estudos de enumeração das CTC no CP. No CPRC metastático, a combinação da determinação do PSA e da albumina com a enumeração das CTC mostrou ser um melhor preditor de sobrevida do que cada uma das variáveis individualmente. As contagens das CTC foram superiores em doentes com metástases ósseas em relação aos

doentes com metástases dos tecidos moles, e naqueles que receberam citotóxicos previamente. Os doentes com ≥ 5 CTC (em 7,5 mL de sangue) tiveram menor sobrevida. Este valor de *cutoff* foi melhor preditor da sobrevida num ano do que o PSA. A atividade da telomerase nas CTC predisse a sobrevida dos doentes com ≥ 5 CTC. As CTC também estão associadas à sobrevida no CP localizado. CTC foram detetadas em 21-49% dos doentes com CP localizado, previamente à cirurgia. Porém, um dos estudos detetou CTC em 20% dos indivíduos do grupo de controlo, com biópsia prostática negativa, o que destaca as dificuldades na identificação correta das CTC. Um estudo concluiu que o status do gene *PTEN* nas CTC correlaciona-se com o status no tecido do CPRC do mesmo doente, e que a perda do *PTEN* está associada a pior prognóstico (20).

4.4 Cancro do pénis

O cancro do pénis é uma neoplasia rara nos países ocidentais (taxa de incidência de 0,3-1/100 000) (54–56). É apenas o 28º cancro mais comum em Portugal (25º mais comum nos homens), com uma TIPI de 1,1/100 000 (estimativa para 2020), e o 29º cancro mais mortal em Portugal (26º nos homens), com uma TMPI de 0,25/100 000 (estimativa para 2020) (24). O CCPP representa mais de 95% dos casos de cancro do pénis, existindo vários subtipos histológicos, com diferentes características clínicas e prognósticas (54–56).

Atualmente as estratégias terapêuticas no CCPP passam pela cirurgia (circuncisão, excisão alargada, penectomia parcial ou radical), terapia tópica (5-FU, imiquimod), terapia com laser (CO₂ ou Nd:YAG), radioterapia externa, braquiterapia e quimioterapia (à base de cisplatina) (54,57). Quando o envolvimento dos gânglios linfáticos é limitado, a cirurgia é geralmente curativa. Porém, cerca de 20% dos doentes têm doença metastática no momento do diagnóstico (cerca de 2,5% têm metástases à distância). A doença avançada tem mau prognóstico e elevada mortalidade, e o tratamento é limitado, havendo pouca evidência. Mesmo com quimioterapia adjuvante e neoadjuvante, é comum a doença progredir. É principalmente nestes casos que a medicina de precisão no cancro do pénis está a ser investigada (56,57). Porém, a baixa incidência é um obstáculo à investigação da medicina de precisão no cancro do pénis (57). Existem diversos biomarcadores prognósticos em estudo, mas atualmente nenhum é utilizado na prática clínica (54).

A patogénese do CCPP ainda não é completamente compreendida. A perda de heterozigidade do *CDKN2A* (gene supressor de tumor) e as mutações do *TP53* (gene supressor de tumor) parecem estar associadas a tumores mais agressivos. Outros genes frequentemente mutados no CCPP incluem o *PIK3CA*, *HRAS*, *C-myc* e *SOX2*, todos

proto-oncogenes. Estes genes estão também frequentemente mutados nos carcinomas de células pavimentosas noutras localizações anatómicas (56).

O CCPP está associado à infeção por HPV, particularmente pelos tipos 16 e 18 (54,55,57). Em cerca de 33% dos casos de CCPP, o HPV está envolvido na carcinogénese. Porém, alguns subtipos de CCPP não estão associados ao HPV (55,56). Os tipos de HPV de alto risco expressam as oncoproteínas E5, E6 e E7. A E5 ativa o EGFR e outros RTK. A E6 e a E7 inativam as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb, respetivamente. A ação destas oncoproteínas resulta em proliferação celular, angiogénese e outros processos envolvidos na carcinogénese (55–57). Assim, as oncoproteínas E5, E6 e E7 são potenciais alvos terapêuticos da medicina de precisão, embora a evidência atualmente existente seja limitada (57). A p16 é uma proteína supressora de tumor codificada pelo gene *CDKN2A*, cuja sobreexpressão indica geralmente infeção por HPV (56). Curiosamente, a infeção por HPV e a sobreexpressão da p16 parecem estar associadas a um prognóstico mais favorável (56,57), pelo que poderão ser potenciais biomarcadores prognósticos. Desde outubro de 2020 que a vacinação contra o HPV para os rapazes dos 10 aos 27 anos de idade faz parte do Programa Nacional de Vacinação. Embora a prevenção do cancro do pénis não faça parte das indicações terapêuticas da vacinação, seria interessante estudar o impacto da introdução da vacina nos casos de cancro do pénis em Portugal (58).

A maioria dos CCPP têm sobreexpressão do EGFR, pelo que este recetor parece ter um papel crucial no patogénese do CCPP (56,57). Porém, um estudo demonstrou que a expressão do EGFR não está correlacionada com a amplificação do gene *EGFR* (presente em apenas ≈10% dos casos de CCPP analisados). Embora existam poucos doentes com CCPP tratados com terapêuticas anti-EGFR, os resultados destes estudos demonstraram resposta parcial em apenas 23,5% dos doentes. Desta forma, é possível que os tumores que apresentam amplificação do gene *EGFR* sejam mais sensíveis às terapêuticas anti-EGFR (56). Apesar disto, as terapêuticas anti-EGFR são dos tratamentos mais promissores para o CCPP e a expressão de EGFR é um potencial biomarcador preditivo, pelo que é importante continuar a estudar o papel do EGFR no CCPP (57). Em doentes com cancro colorretal, as mutações do genes *KRAS* e *NRAS* estão associadas a resistência às terapêuticas anti-EGFR, sendo necessários estudos acerca do impacto destas mutações no tratamento do CCPP com terapêuticas anti-EGFR e da possibilidade da criação de biomarcadores preditivos (56,57).

Com a utilização massiva de anti-inflamatórios pela população geral, observou-se uma redução na incidência de alguns cancros. A COX-2 é uma enzima induzível,

principalmente em resposta à lesão tecidual e à hipoxia. A ativação da COX-2 causa um estado pró-inflamatório, com recrutamento de substâncias angiogénicas (ex: VEGF), aumento da mobilidade celular e diminuição da apoptose e da resposta imunológica contra as neoplasias. Em vários tipos de tumor há sobreexpressão da COX-2. Este fenómeno tem sido estudado principalmente no cancro colorretal, onde já foi demonstrada a inibição da COX-2. Um estudo mostrou também a eficácia da combinação inibição da COX-2 e EGFR numa linha celular de carcinoma de células pavimentosas da cabeça e pescoço. Outro estudo confirmou que há sobreexpressão da COX-2 no CCPP in situ, invasivo e metastizado. Assim, a inibição da COX-2 poderá vir a ter um papel na prevenção e tratamento do CCPP (57).

No CCPP invasivo, o status dos gânglios linfáticos é o principal fator na determinação do tratamento e prognóstico. Um estudo demonstrou haver sobreexpressão da proteína mTOR fosforilada nos doentes com CCPP invasivo com metástases ganglionares. A inibição da mTOR no CCPP não está estudada, mas em modelos de rato de carcinoma de células pavimentosas da cabeça e pescoço, a inibição da mTOR com rapamicina (sirolimus) preveniu e diminuiu a metastização ganglionar. Assim, este é um potencial alvo terapêutico no cancro do pênis (57).

4.5 Cancro do testículo

Apesar de ser pouco comum, o cancro do testículo é a neoplasia mais frequente nos homens jovens (15-40 anos), principalmente nos homens caucasianos. O cancro do testículo representa 1-1,5% das neoplasias do homem e 5% dos cancros genitourinários (6,21,59–61). É o 17º cancro mais frequente em Portugal (15º mais frequente nos homens), com uma TIPI de 5,6/100 000 (estimativa para 2020), e o 24º cancro mais letal em Portugal (22º nos homens), com uma TMPI de 0,32/100 000 (estimativa para 2020) (24). A incidência do cancro do testículo tem vindo a aumentar, tendo duplicado nos últimos 40 anos, particularmente nos países ocidentais, onde a taxa de incidência anual é de 3-10/100 000 (21,60,61).

Os TCGT representam 90-95% dos cancros do testículo. Os restantes 5-10% incluem os tumores do cordão sexual/estroma gonadal, tumores dos tecidos hematopoiético e linfóide, e metástases de tumores primários de outras localizações. Os TCGT dividem-se em cinco entidades histológicas: seminomas (50-60%) e tumores não seminomatosos (carcinoma embrionário, carcinoma do saco vitelino, coriocarcinoma e teratoma) (21,59–61). Porém, a heterogeneidade intratumoral é comum nos TCGT e a maioria são mistos, possuindo mais do que uma entidade histológica (19,21,62).

A principal estratégia terapêutica no cancro do testículo é a orquidectomia radical, mas outras estratégias, dependendo do estadiamento, incluem a cirurgia preservadora de órgão, radioterapia adjuvante, quimioterapia adjuvante e disseção dos gânglios linfáticos retroperitoneais (59). No momento do diagnóstico, a maioria dos doentes não tem metástases (cerca de 80% dos seminomas estão em estágio I), e 2-5% dos doentes com TCGT tem um tumor contralateral síncrono ou metácrono. A taxa de cura dos TCGT é de cerca de 99% no estágio I e de 50-80% quando há doença metastática (6,59,61).

O diagnóstico, estadiamento, prognóstico e decisão terapêutica nos TCGT baseiam-se na avaliação de marcadores tumorais após a orquidectomia. Os marcadores em uso na prática clínica são a LDH, a β -hCG e a AFP (21,59). Porém, apenas há elevação destes marcadores no momento do diagnóstico em cerca de 60% dos TCGT (principalmente nos não seminomas), e estes marcadores são inespecíficos e pouco confiáveis para o seguimento dos doentes. Várias outras etiologias podem causar elevação da LDH (ex: embolismo pulmonar, enfarte agudo do miocárdio), β -hCG (ex: outras neoplasias) e AFP (ex: doença hepática, antiepiléticos, outras neoplasias). A sensibilidade destes marcadores é baixa e a taxa de falsos positivos é considerável (21).

Assim, é necessária investigação que permita descobrir e validar novos biomarcadores diagnósticos, preditivos e prognósticos. Nos últimos anos tem-se verificado um esforço neste sentido. A descoberta de biomarcadores melhores pode reduzir a necessidade de exames de imagem no seguimento dos doentes e aperfeiçoar as decisões terapêuticas (21). Alguns dos biomarcadores séricos atualmente em investigação incluem:

- PLAP: É uma proteína de membrana expressa nos tumores testiculares mas não em tecido testicular normal. Está elevada em cerca de 50% dos seminomas. Alguns estudos demonstraram que a PLAP tem maior sensibilidade e especificidade que a LDH, β -hCG e AFP nos cancros testiculares. A taxa de falsos positivos é de cerca de 1,6%. Porém, é frequente o valor estar aumentado nos fumadores (21). As guidelines da *European Association of Urology* e da *European Society for Medical Oncology* já consideram a PLAP como um biomarcador opcional no seguimento dos doentes com seminoma (21,60,63);
- AFP-L3: É um subtipo de AFP que se liga a uma lectina específica. A AFP-L3 foi detetada em doentes com TCGT em estágio I recidivantes após a normalização da AFP. Num estudo, dois doentes com níveis elevados de AFP-L3 após o tratamento tiveram mais tarde recidiva do tumor, pelo que esta proteína poderá ter um papel na identificação de doentes que poderão sofrer recidiva. A APF-L3

poderá ainda vir a ser utilizada para distinguir entre tumores malignos e benignos (21);

- N-glicanos: São glicanos que sofreram N-glicosilação. As alterações da estrutura dos glicanos estão associadas a patologias, particularmente ao cancro. A elevação dos N-glicanos é diagnóstica de cancro do testículo, ocorrendo em cerca de 83% dos doentes com marcadores tumorais negativos. Assim, após confirmação por outros estudos, os N-glicanos poderão vir a ser usados no diagnóstico e seguimento de doentes com doença retroperitoneal residual após quimioterapia (21);
- TRA-1-60: É um antigénio expresso na superfície das células do carcinoma embrionário. Estudos demonstraram que está presente em cerca de 80% dos doentes com carcinoma embrionário avançado, que diminui durante a quimioterapia e que aumenta cerca de um mês antes de existirem sinais radiológicos de recidiva. No entanto, a taxa de falsos positivos é elevada. Aumentando a confiança do teste, o TRA-1-60 pode vir a ser utilizado na prática clínica (21);
- NSE: É uma enzima glicolítica usada como marcador de tumores neuroendócrinos, que está aumentada no seminoma (inclusive quando a LDH e a β -hCG estão normais), principalmente na doença metastática. Porém, um estudo concluiu que a taxa de falsos positivos é elevada e a NSE pode não ser um marcador confiável para o seguimento do cancro do testículo (21).

Apesar de apresentarem resultados promissores, muitos dos novos biomarcadores em investigação ainda não estão validados para o uso na prática clínica. Para além disto, devido à heterogeneidade intratumoral dos TCGT, é pouco provável que um único biomarcador seja suficiente para o diagnóstico, prognóstico, decisão terapêutica e seguimento. As abordagens atuais na investigação em oncologia direcionam-se para a utilização de vários biomarcadores, de forma a compreender melhor os mecanismos complexos da carcinogénese (21).

As “biópsias líquidas” são um dos campos em investigação em medicina de precisão nos cancros do testículo, que necessita de validação adicional. Verificou-se que o aumento dos níveis de ctDNA em doentes com cancro testicular permite distingui-los dos indivíduos saudáveis com uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 97%, mesmo quando os marcadores tumorais são negativos. Por outro lado, a presença de hipermetilação das ilhas CpG do ctDNA pode indicar precocemente um cancro testicular ou uma recidiva, mesmo quando os marcadores tumorais são negativos (21).

Um estudo recente demonstrou a presença de um grande número de CTC no sangue periférico de doentes com TCGT. As CTC foram detetadas em cerca de 18% dos doentes, em 41% dos doentes com metástases e em 100% dos indivíduos com doença refratária à quimioterapia. As CTC estão associados a pior prognóstico e contribuem para a metastização (21).

O miRNA consiste em pequenas moléculas de RNA não-codificante que interagem com o mRNA, regulando a expressão genética a nível pós-transcricional. O miRNA parece interferir na regulação do crescimento, desenvolvimento e diferenciação das células, e está desregulado no cancro, tendo um papel importante na transformação maligna. O miRNA é estável em diversos fluidos biológicos, pelo que é interessante como biomarcador não invasivo. Foram descobertos vários miRNA sobreexpressos nos TCGT, sendo específicos destes tumores e tendo uma elevada precisão e sensibilidade. O miR-371a-3p tem sensibilidade de 88,7% e especificidade de 93,4% com biomarcador diagnóstico. O miRNA pode ainda ser usado para o prognóstico e seguimento dos doentes. Uma contrapartida é o facto do miRNA não detetar teratomas maduros. Ainda é necessária mais investigação, mas atualmente o miRNA parece ser o biomarcador mais promissor na medicina de precisão nos TCGT (21).

O carcinoma *in situ* é o precursor não invasivo dos TCGT. Cerca de 100% dos CIS evoluem para TCGT (70% dentro de sete anos). O carcinoma *in situ* é detetável por biópsia testicular, mas também pela identificação de marcadores de células germinativas primordiais em amostras de sémen, com sensibilidade de 67% e especificidade de 98%. Assim, esta análise de sémen é um potencial método de rastreio, particularmente se combinado com um perfil de risco genético (61).

5 Conclusões

A investigação em curso, evidência disponível e aplicação da medicina de precisão são muito díspares entre os diferentes cancros genitourinários. Se por um lado a evidência relativa ao carcinoma da uretra e ao carcinoma urotelial do trato urinário superior é parca, por outro lado nos cancros da próstata, rim e bexiga a medicina de precisão é já uma realidade na prática clínica.

Porém, ainda há muitas oportunidades de desenvolvimento de novos biomarcadores e intervenções terapêuticas nesta área. Apesar do aumento substancial de potenciais biomarcadores, a evidência disponível atualmente ainda não permite o seu uso na prática clínica. Quanto às terapêuticas, apesar de já serem utilizadas em alguns cancros, são reservadas à doença avançada e a situações específicas. Tratamentos como os inibidores da tirosina-cinase, do PD-L1, da mTOR, da PARP e da CTLA-4 parecem ser os mais promissores até ao momento. É necessário continuar a investigação destas terapêuticas nos vários cancros genito-urinários, e estudar também as potencialidades de terapêuticas utilizados noutros cancros no tratamento dos cancros genito-urinários.

A heterogeneidade intratumoral é muito prevalente no cancro e é um dos principais desafios na oncologia atualmente. É crucial investir na investigação deste fenómeno e das “biópsias líquidas” e outras potenciais formas de ultrapassar este obstáculo.

Folha em branco

Bibliografia

1. Fundação Francisco Manuel dos Santos. Óbitos por algumas causas de morte (%) [Internet]. PORDATA. 2021 [cited 2021 Jun 7]. Available from: [https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758)
2. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan N, Gontero P, et al. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. EAU Guidel 2021 Ed. 2021;
3. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2017;24(10):730–4.
4. Mazzucchelli R, Gasparrini S, Galosi AB, Massari F, Raspollini MR, Scarpelli M, et al. Genitourinary Cancers: Molecular Determinants for Personalized Therapies. *Urol J.* 2016;83(3):107–9.
5. Mazzucchelli R, Gasparrini S, Galosi AB, Massari F, Ciccarese C, Scarpelli M, et al. Immunotargeting and personalized therapies in genitourinary cancers. *Futur Oncol.* 2016;12(16):1853–6.
6. Ciccarese C, Santoni M, Massari F, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, et al. Present and future of personalized medicine in adult genitourinary tumors. *Futur Oncol.* 2015;11(9):1381–8.
7. Barbieri CE, Chinnaiyan AM, Lerner SP, Swanton C, Rubin MA. The Emergence of Precision Urologic Oncology: A Collaborative Review on Biomarker-driven Therapeutics. *Eur Urol.* 2016;71(2):237–46.
8. Bracarda S, Sisani M, Del Buono S, Ishiwa O, Montagnani F. Biologic tools to personalize treatment in genitourinary cancers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84:e42–8.
9. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp M V. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017;50(4):1–12.
10. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, Siu LL, Marais R, Michiels S, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. *Ann Oncol.* 2018;29(1):30–5.
11. Nakanishi M. Precision medicine. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):263–4.
12. Madhavan S, Subramaniam S, Brown TD, Chen JL. Art and Challenges of

- Precision Medicine: Interpreting and Integrating Genomic Data Into Clinical Practice. *ASCO Educ B.* 2018;38:546-553.
13. APAH, Ordem dos Médicos, EY. Agenda Estratégica para o Futuro da Medicina de Precisão em Portugal - Enquadramento e análise. 2019.
 14. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: From science to value. *Health Aff.* 2018;37(5):694-701.
 15. Ciardiello F, Arnold D, Casali PG, Cervantes A, Douillard J-Y, Eggermont A, et al. Delivering precision medicine in oncology today and in future—the promise and challenges of personalised cancer medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol.* 2014;25(9):1673-8.
 16. Pinho JRR. Medicina de Precisão. *Einstein.* 2017;15(1):VII-X.
 17. Le Tourneau C, Kamal M, Bièche I. Precision medicine in oncology: what is it exactly and where are we? *Futur Med.* 2018;15(5):351-3.
 18. Young FP, Ende D, Epstein RJ. Beyond BCG: The approaching era of personalised bladder-sparing therapies for non-muscle-invasive urothelial cancers. *Futur Oncol.* 2018;15(4):409-20.
 19. Tu SM, Bilen MA, Hess KR, Broaddus RR, Kopetz S, Wei C, et al. Intratumoral Heterogeneity: Role of Differentiation in a Potentially Lethal Phenotype of Testicular Cancer. *Cancer.* 2016;122(12):1836-43.
 20. Huguenin CM, Zainfeld DE, Goldkorn A. Circulating Tumor Cells in Genitourinary Malignancies: An Evolving Path to Precision Medicine. *Front Oncol.* 2017;7(January):1-10.
 21. Leão R, Ahmad AE, Hamilton RJ. Testicular Cancer Biomarkers: A Role for Precision Medicine in Testicular Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):e176-83.
 22. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-20.
 23. Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Bex A, Capitanio U, Giles RH, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *EAU Guidel* 2021 Ed. 2021;67(5):913-24.
 24. IARC, WHO. Cancer Today [Internet]. 2020 [cited 2021 May 15]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
 25. EMA. Nexavar [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>

26. EMA. Sutent [Internet]. 2019 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sutent>
27. EMA. Votrient [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votrient>
28. EMA. Inlyta [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inlyta>
29. EMA. Cabometyx [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx>
30. EMA. Kispalyx [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kispalyx>
31. EMA. Fotivda [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda>
32. EMA. Avastin [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>
33. EMA. Torisel [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/torisel>
34. EMA. Afinitor [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afinitor>
35. EMA. Opdivo [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
36. EMA. Keytruda [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
37. EMA. Bavencio [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>
38. EMA. Yervoy [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
39. Gakis G, Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. EAU Guidel 2021 Ed. 2021;
40. EMA. Tecentriq [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
41. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Guidel 2021 Ed. 2021;

42. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidel 2021 Ed. 2021;
43. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(August):iii40–8.
44. Meric-Bernstam F, Johnson AM, IDumbrava EEI, Raghav KP, Balaji K, Bhatt M, et al. Advances in HER2-Targeted Therapy: Novel Agents and Opportunities Beyond Breast and Gastric Cancer. Clin Cancer Res. 2019;25(7):2033–41.
45. Horwich A, Hugosson J, de reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol. 2013;24(5):1141–62.
46. Mottet N, Cornfold P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidel 2021 Ed. 2021;53(February):31–45.
47. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119–34.
48. Mata DA, Katchi FM, Ramasamy R. Precision Medicine and Men’s Health. Am J Mens Health. 2015;11(4):1124–9.
49. EMA. Lynparza [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
50. EMA. Rubraca [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>
51. EMA. Zejula [Internet]. 2021 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>
52. EMA. Talzenna [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>
53. EMA. Provenge [Internet]. 2015 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provenge>
54. Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, Moonen L, Horwich A, Kataja V. Penile cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(SUPPL.6):vi115–24.
55. Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU

Guidelines on Penile Cancer. EAU Guidel 2020 Ed. 2020;

56. McDaniel AS, Hovelson DH, Cani AK, Liu CJ, Zhai Y, Zhang Y, et al. Genomic Profiling of Penile Squamous Cell Carcinoma Reveals New Opportunities for Targeted Therapy. *Cancer Res.* 2015;75(24):5219–27.
57. Agarwal G, Gupta S, Spiess PE. Novel targeted therapies for the treatment of penile cancer. *Expert Opin Drug Discov.* 2014;9(8):959–68.
58. EMA. Gardasil 9 [Internet]. 2016 [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>
59. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(SUPPL.6):vi125–32.
60. Laguna MP, Albers P, Algaba F, Bokemeyer C, Boormans JL, Fischer S, et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer. EAU Guidel 2021 Ed. 2021;60(2):304–19.
61. Litchfield K, Mitchell JS, Shipley J, Huddart R, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, et al. Polygenic susceptibility to testicular cancer: implications for personalised health care. *Br J Cancer.* 2015;113(10):1512–8.
62. Tu S-M, Bilen MA, Tannir NM. Personalised cancer care: promises and challenges of targeted therapy. *J R Soc Med.* 2016;109(3):98–105.
63. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1658–86.