



Câncer de próstata de alto risco

Francisco Flávio Horta Bretas - CRM-MG: 14.260

Ubirajara Ferreira - CRM-SP: 36.963

Otávio Clark - CRM-SP: 84.863

Tobias Engel Ayer Botrel - CRM-MG: 38.303

Rodolfo Borges dos Reis - CRM-SP: 67.294

Antônio Carlos Lima Pompeo - CRM-SP: 15.100

Marcus V. Sadi - CRM-SP: 37.913

Introdução.....	5
Câncer da próstata de alto risco.....	6
Há indicação de exames de imagem para o estadiamento no câncer de próstata de alto risco? Se sim, quais são recomendados?.....	8
Há indicação de prostatectomia radical no câncer de próstata de alto risco e localmente avançado ? Se sim, para quem e como realizar?.....	12
Quais as técnicas e doses de radioterapia utilizadas no câncer de próstata de alto risco?	16
Há indicação de tratamento hormonal? Se sim, quando, para quem e por quanto tempo?.....	20
Fatores prognósticos do câncer de próstata de alto risco	23
Há indicação de QT e/ou novos medicamentos no câncer de próstata de alto risco? Se sim, quais, quando e para quem?	25
Autores	26

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Marcus V. Sadi [TiSBU] - Presidente - CRM-SP: 37.913

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU] - Secretário - CRM-MG: 14.260

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU] - CRM-SP: 15.100

Otávio Clark [Oncologista] - CRM-SP: 84.863

Rodolfo Borges dos Reis [TiSBU] - CRM-SP: 67.294

Tobias Engel Ayer Botrel [Oncologista] - CRM-MG: 38.303

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - CRM-SP: 36.963

**Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br**

CÂNCER DA PRÓSTATA DE ALTO RISCO

O câncer da próstata de alto risco (CaP) é frequente e apresenta uma diversidade de definições entre as várias sociedades médicas, instituições e mesmo universidades. Ele está presente entre 3% a 38% da população portadora de neoplasia maligna da próstata, e quando se aplicam as diferentes definições aos dados obtidos no seguimento dos pacientes, os resultados oncológicos são variados. Além disso, como dentro de um mesmo grupo de alto risco existem tumores com características muito diversas entre si, uma crítica frequente à falta de padronização é que também não se consegue avaliar de forma adequada o prognóstico desses pacientes.¹

Os exames de imagem devem ser incorporados ao estudo do CaP, mas existem ainda muitas dúvidas sobre as indicações das diferentes modalidades. Eles visam aumentar a acurácia do toque retal e do ultrassom transretal da próstata, que não são métodos precisos para estadiar o CaP. No estadiamento locorregional, embora geralmente a tomografia computadorizada e a ressonância magnética tenham um valor limitado na detecção de doença extraprostática, do acometimento das vesículas seminais e de linfonodos, ambos ainda são muitas vezes subutilizados, pois existem várias situações em que devem ser realizados.

Em relação aos fatores prognósticos do CaP, além dos fatores prognósticos clássicos relacionados ao estágio clínico, PSA e escore de Gleason, outras variáveis importantes, como a porcentagem de câncer na peça cirúrgica, a porcentagem de tumor na biópsia, o volume tumoral, margem cirúrgica positiva, e a presença de carcinoma intraductal, além de uma grande variedade de genes, podem ser avaliadas. Poucos, no entanto, são úteis e foram incorporados à prática clínica.

Quando se aborda o tratamento do CaP, os resultados da sobrevida livre de recidiva bioquímica,

sobrevida câncer-específica e sobrevida global são os parâmetros mais importantes, e as dúvidas permanecem sobre o melhor tratamento - prostatectomia radical ou radioterapia para o CaP? O que fazer em casos de margens cirúrgicas, vesículas seminais ou linfonodos comprometidos? Deve ser usado tratamento complementar, ou monoterapia nesses casos? Quais as doses e métodos de radioterapia empregados, a radioterapia conformacional e de intensidade modulada são equivalentes? E a braquiterapia, é também eficaz nesta situação? Todas essas dúvidas são pertinentes ao urologista, radioterapeuta e oncologista clínico, e alguns trabalhos são bastante elucidativos nestas questões.

Desde os anos 70, o papel do bloqueio hormonal em conjunto com a radioterapia para tratar o adenocarcinoma de próstata de alto risco tem sido investigado. Todavia, o momento da sua introdução, a duração do tratamento e o tipo de bloqueio empregado ainda são controversos. Alguns estudos iniciais também sugerem seu uso em casos selecionados tratados com prostatectomia radical. Após a introdução dos taxanos, mesmo a quimioterapia tem sido avaliada para pacientes com câncer de próstata de alto risco, em estudos que comparam a radioterapia e hormonioterapia com ou sem quimioterapia, embora ainda em séries com pequeno número de casos, alguns com alta toxicidade e com seguimento curto.

O câncer da próstata de alto risco deve ser conduzido, do momento de seu diagnóstico, passando pelo estadiamento e tratamento, como doença em um grupo heterogêneo de pacientes, sendo necessárias avaliação e conduta individualizadas, empregando-se a medicina baseada em evidências.

Referência

1. Gerber L, Bañez LL, Freedland SJ. Defining and treating high-risk prostate cancer: can we do better? *Eur Urol* 2010;58(1):8-9.

Definição de câncer da próstata de alto risco pré-tratamento

Não existe consenso na literatura sobre a exata definição de câncer da próstata de alto risco. Esta falta de definição impede a análise adequada das informações sobre o tema, pois mesmo os estudos randomizados incluem grupos muito heterogêneos de pacientes.¹

A combinação de PSA, estágio clínico e escore de Gleason (GS) foi utilizada pela primeira vez em 1998 por D'Amico e cols. para definir diferentes grupos de risco do câncer da próstata. Na ocasião, o câncer da próstata de alto risco foi caracterizado quando, pré-tratamento, os pacientes apresentavam: PSA > 20 ng/ml ou estágio clínico ≥ T2c ou GS na biópsia ≥ 8.²

Embora esta definição seja considerada inadequada para avaliar o prognóstico dos pacientes, pois agrupa tumores com características muito diversas entre si, a mesma foi adotada pela Associação Americana de Urologia.³

Como exemplo, nesta classificação, um paciente de 75 anos de idade, tumor T3a, GS 6 na biópsia e PSA 12 ng/ml é considerado como tendo o mesmo comportamento clínico de um paciente com 50 anos, tumor T2b, GS 9 e PSA 3 ng/ml. Além disso, o valor do estágio clínico é questionável devido à enorme variabilidade existente entre os observadores.⁴

A Associação Europeia de Urologia (EAU) define câncer da próstata de alto risco como sendo aquele que apresenta PSA >20 ng/ml ou GS na biópsia 8–10 ou estágio clínico ≥ T3a.⁵ Uma definição similar é adotada pelo NCCN [*National Comprehensive Cancer Network*], mas esta Instituição também considera como tumores de altíssimo risco os localmente avançados T3b-T4, independentemente do valor do PSA e GS.⁶

O *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) caracteriza pacientes de alto risco de uma maneira distinta. Aceita duas definições^{7,8}:

- (1) PSA 20–100 ng/ml e GS na biópsia ≥7 com qualquer estágio clínico;
- (2) Estádio clínico ≥T2 e GS 8–10 com qualquer PSA <100 ng/ml.

A ESMO (*European Society of Medical Oncology*) também apresenta uma definição própria, caracterizada por CT3-T4 ou PSA>20 ng/ml ou GS 8-10.⁹

Uma outra definição de câncer da próstata de alto risco foi proposta utilizando-se o escore de Capra

desenvolvido na Universidade da Califórnia em São Francisco.¹⁰ Este escore combina diversos fatores que incluem a idade do paciente, o valor do PSA, o estágio clínico, o escore de Gleason na biópsia e o percentual de fragmentos de biópsia envolvidos por tumor. O escore varia de 0-10 e a cada 2 pontos duplica-se a chance de recidiva tumoral. Um escore acima de 6 classifica o câncer da próstata como sendo de alto risco.¹⁰ Um estudo recente documentou que 26% dos pacientes com ≥ 75 anos de idade apresentam câncer da próstata de alto risco segundo esta definição.¹¹

Dependendo da definição que se utilize, o câncer da próstata de alto risco é encontrado entre 3% a 38% da população portadora de neoplasia maligna da próstata (Tabela 1). Após prostatectomia radical, a proporção de doença extracapsular varia entre 35% a 71%, a invasão de vesículas seminais entre 10% e 33% e a presença de linfonodos pélvicos positivos entre 7% a 23%. Cerca de 22% até 63% têm tumor confinado ao órgão.¹²

Um único estudo demonstrou que as diferentes definições existentes para câncer da próstata de alto risco não promoveram diferença na recidiva bioquímica dos pacientes.¹³ No entanto, outros estudos demonstram que após prostatectomia radical, o uso de diferentes definições produz resultados oncológicos distintos.^{12,14}

Tabela 1. Diferentes definições de câncer da próstata de alto risco

Fonte	Definição
D'Amico et al. ² e AUA ³	PSA ≥ 20 ou GS 8-10 ou estágio clínico ≥ T2c
EAU ⁵	PSA ≥ 20ng/mL ou GS 8-10 ou estágio clínico ≥ T3a
NCCN ⁶	PSA ≥ 20 ou GS 8-10 ou estágio clínico T3a Localmente avançado T3b-T4 (altíssimo risco)
ESMO ⁹	CT3-T4 ou PSA>20 ng/ml ou GS 8-10
RTOG ⁸	PSA 20-100 e qualquer estágio clínico e GS >7 PSA <100 e estágio clínico ≥ T2 ou GS 8-10
Capra Score ¹⁰	Idade, PSA, estágio clínico, GS na biópsia, % fragmentos positivos na biópsia

PSA: antígeno prostático específico; GS: escore de Gleason; AUA: American Urological Association; EAU: Associação Europeia de Urologia; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Society of Medical Oncology; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; Capra Score: Pontuação de avaliação de risco para câncer da próstata.

Um futuro painel de biomarcadores moleculares será necessário para promover uma definição mais precisa dos pacientes portadores de câncer da próstata com maior potencial metastático.

Conclusões

1. A definição de câncer da próstata de alto risco é controversa.
2. Existem várias definições, distintas entre si, embora todas incluam o valor do PSA e/ou o GS e/ou o estágio clínico do tumor.
3. Dependendo da definição que se utilize, o câncer de alto risco é encontrado entre 3% até 38% da população portadora de neoplasia maligna da próstata e o prognóstico torna-se variável.
4. PSA > 20 ng/ml ou GS 8-10 na biópsia ou estágio clínico > T2c representa a definição mais aceita pelos urologistas.

Referências

1. Gerber L, Bañez LL, Freedland SJ. Defining and treating high-risk prostate cancer: can we do better? *Eur Urol* 2010;58(1):8-9.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;16;280(11):969-74.
3. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS et al.; AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177(6):2106-31.
4. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, Briganti A, Heidenreich A, Freedland SJ et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol* 2012;61(6):1096-106.
5. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61-71.3b e T4.
6. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):162-200.
7. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, Sobczak ML, Asbell SO, Rajan R et al.; Radiation Therapy Oncology Group Trial 9902. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;1;73(3):672-8.
8. Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:31-8.
9. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):129-33. PMID:20555062.
10. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938-42.
11. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;10;29(2):235-41.
12. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178(2):493-9.
13. Nguyen CT, Reuther AM, Stephenson AJ, Klein EA, Jones JS. The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse-free survival. *J Urol* 2009;181:75-80.
14. Hsu C-Y, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single institution experience. *Eur Urol* 2007;51:121-9.

HÁ INDICAÇÃO DE EXAMES DE IMAGEM PARA O ESTADIAMENTO NO CÂNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RISCO? SE SIM, QUAIS SÃO RECOMENDADOS?

Para uma melhor avaliação da extensão tumoral antes do início de qualquer tratamento em pacientes com doença de alto risco, diferentes exames de estadiamento têm sido usados. Os exames de imagem visam aumentar a acurácia do toque retal e do ultrassom transretal da próstata, que não são métodos precisos de estadiamento do CaP, e podem ser influenciados por diferença de interpretação entre observadores, doenças prostáticas associadas, biópsias ou cirurgias prévias, tamanho e localização tumoral, dentre outros.¹

Um estudo populacional americano recente, com 30.000 pacientes, mostrou que apenas 60% daqueles com tumor de alto risco realizaram qualquer exame de imagem antes do tratamento, contra 34% dos pacientes de baixo risco e 48% dos de risco intermediário.²

Ultrassom transretal (USTR)

Embora seja o método usado para o diagnóstico e realização de biópsias, não é útil no estadiamento do CaP de alto risco por ser operador-dependente, por não existir adequada correspondência com a microscopia, e por sua baixa acurácia na detecção de doença extraprostática ou invasão de vesículas seminais (semelhante à do toque retal).³⁻⁶ A adição do Doppler ao USTR não mostrou superioridade no estadiamento do tumor.⁷

Tomografia computadorizada multislice (TC)

A TC não apresenta diferença de contraste suficiente entre partes moles para distinguir a próstata de estruturas adjacentes, como músculo, ligamentos e parede vesical. Desta forma, apesar de modificações recentes na tecnologia da TC, seu uso como método auxiliar de estadiamento local da doença de alto risco mostra uma baixa sensibilidade (26-29%), apesar de alta especificidade (80-89%), na detecção de extensão extracapsular (EEC).⁸ Seu uso para o estadiamento local tem sido restrito aos casos com tumores com suspeita de extensão macroscópica extraprostática ou de vesículas seminais (VVSS), ou em tumores T4 e invasão de estruturas vizinhas como bexiga, reto,

musculatura e assoalho pélvico.^{5,6}

Linfonodos

Uma meta-análise de 24 estudos comparou a acurácia da TC e da ressonância magnética (RM) no estadiamento regional (acometimento de linfonodos ilíacos e obturatórios), e os resultados encontram-se na Tabela 1, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os métodos⁹ (NE 1).

Tabela 1. Acurácia da TC e RM na detecção de linfonodos positivos

	TC	RM
Sensibilidade	0,42	0,39
Especificidade	0,82	0,82

Ressonância magnética (RM)

A RM procura avaliar alteração em quatro itens para o estadiamento local da doença de alto risco: EEC (cápsula e feixes neurovasculares), VVSS, esfíncter urinário e colo vesical.

A Tabela 2 mostra os resultados de diversos trabalhos no estadiamento local do câncer de próstata.

Tabela 2. Sensibilidade e especificidade da RM no estadiamento local

Ref.	Ptes	Estad. local	EEC	VVSS+	Sens%	Espec%
10	356			V	63	97
11	175		V		69	95
12	51	V			60	63
			V		13	97
				V	59	84
13	54		V		80	97
				V	58	95
14	56		V		22	84
				V	23	93
15	56	V			97	58
			V		91	49
16	336		V		69	95

Ref. referências; EEC: extensão extracapsular; VVSS+: infiltração de vesículas seminais; V: variável avaliada; Sens: sensibilidade; Esp: especificidade

Em duas meta-análises publicadas demonstrou-se que a RM, mesmo com *turbo spin echo*, bobina endorretal e contraste, apresenta valor limitado no estadiamento local do câncer de próstata. A acurácia global foi de 71% no estadiamento (T2 versus T3)¹⁷ (NE 2). Isto está de acordo com uma segunda meta-análise¹⁸, é também dependente da interpretação de radiologista geniturinário, e é similar aos resultados obtidos em estudo prospectivo multi-institucional com o exame retal (72%) ou o USTR (69%).¹⁹ Um estudo recente mostrou um valor preditivo negativo de apenas 50% e 61% para EEC e VVSS+, respectivamente.²⁰

O uso atual da RM envolve uma combinação de imagens de alta resolução em T2 (T2W), que analisa sobretudo a anatomia prostática, e pelo menos 2 técnicas de RM funcionais, sendo conhecida como RM multiparamétrica (RMmp). A imagem de difusão (*diffusion weighed imaging*: DWI-MRI) e a espectroscopia (RMe) aumentam a especificidade na avaliação da lesão, enquanto a RM dinâmica com realce por contraste (*dynamic contrast enhanced*: DCE-MRI) aumenta a sensibilidade no diagnóstico, não sendo abordada nesta seção.

A DWI-MRI fornece informação sobre a agressividade tumoral, e correlaciona-se também com o volume tumoral. Um estudo que analisou pacientes submetidos a exame de RM com técnica T2W apenas, ou T2W + DWI, mostrou maior acurácia no diagnóstico de VVSS+ com a adição dos métodos (81% versus 69%, $p < 0,01$).²¹ A DW-MRI, no entanto, ainda não é de uso rotineiro no estadiamento do câncer da próstata de alto risco.⁸

A adição da espectroscopia a RM de 1,5 Tesla possibilita melhor estimativa do volume e agressividade tumoral, mas também não é de utilidade no estadiamento, devido à sua baixa resolução espacial, sendo sua maior utilidade no diagnóstico, na detecção da recidiva tumoral e no monitoramento da resposta ao tratamento.^{22,23} Outros autores, no entanto, julgam que a RMe fornece informação importante sobre o volume tumoral, e portanto sobre EEC e acometimento de feixes neurovasculares.^{24,25} A acurácia no diagnóstico de tumor órgão-confinado em trabalho retrospectivo com 613 pacientes foi maior quando a espectroscopia foi empregada juntamente com a RM com bobina

endorretal, mas a diferença não foi estatisticamente significativa, comparando-se com grupo em que se usou apenas a bobina.¹⁶ O método não é amplamente utilizado com esta finalidade e não existem na literatura grandes séries com estudos multi-institucionais.

Linfonodos

A eficácia da RM na detecção de linfonodos pélvicos metastáticos baseia-se na avaliação de seu tamanho (potencialmente positivos > 1 cm em seu menor eixo), e embora sua especificidade seja de cerca de 80%, sua sensibilidade é de 39%, próxima da TC (vide Tabela 1 acima)⁹ (NE 1). Na doença de alto risco, em que a possibilidade de linfonodos positivos pode chegar a 40%, tanto a RM como a TC devem ser realizadas.⁹

Doença óssea

A RM pode desempenhar papel importante na avaliação óssea de pacientes suspeitos de metástases, documentando lesões incharacterísticas visibilizadas na cintilografia óssea (CO), ou mesmo metástases não vistas pela CO, quando realizada a RM de corpo inteiro⁸ (NE 4). Um estudo prospectivo mostrou sensibilidade de 100% e especificidade de 88% na detecção de metástases ósseas com a RM de corpo inteiro nos tumores de alto risco, comparando com sensibilidade de 46% e especificidade de 32% da cintilografia óssea. A RM identificou metástases em 30% dos pacientes considerados negativos e em 47% dos exames duvidosos com outros métodos (cintilografia e radiografias localizadas).²⁶ (NE 3). Este estudo, no entanto, foi realizado com pequeno número de pacientes, devendo ser confirmado com estudos maiores.

Os guidelines da *European Society of Urogenital Radiology* recomendam tanto a cintilografia óssea ou a RM, não fazendo distinção entre os métodos²⁷ (NE 4).

Cintilografia óssea (CO)

Pacientes com tumores T1-T2 têm pequena probabilidade de diagnóstico de lesões ósseas com a CO.²⁸ Também é muito raro encontrar um exame positivo com PSA < 8,0 ng/ml e infrequente se o PSA é < 20,0 ng/ml.⁸ Quando o PSA for superior a

20 ng/ml, ou com GS \geq 8, e/ou em tumores localmente avançados (T3-T4), ou em pacientes com sintomas de doença óssea metastática deve-se realizar a CO^{29,30} (NE 2). Sua sensibilidade é de cerca de 70%.^{28,31}

PET-CT

O uso do PET-CT na doença de alto risco ainda não foi bem estabelecido, e sua maior utilidade parece ser no acompanhamento de pacientes com doença metastática.^{32,33}

Recomendações do CoBEU

- Além do toque e do PSA, o estadiamento clínico inicial do câncer de próstata de alto risco deve ser feito com a RMmp com bobina endorretal, quando disponível (NE 4; GR B).
- Na indisponibilidade da RMmp, a TC de pelve está indicada apenas nos pacientes com doença de alto risco e suspeita de extensão macroscópica extracapsular (NE 3; GR B).
- A CO e a RM óssea de corpo inteiro estão indicadas na detecção de metástases ósseas. O CoBEU recomenda a utilização inicial de CO pela facilidade de execução e baixo custo (NE 4; GR A).
- O CoBEU não encontrou evidências suficientes para indicar um exame de imagem útil na avaliação adequada dos linfonodos.

Referências

1. Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol*. 1999;161(2):494-8; discussion 498-9.
2. Prasad SM, Gu X, Lipsitz SR, Nguyen PL, Hu JC. Inappropriate utilization of radiographic imaging in men with newly diagnosed prostate cancer in the United States. *Cancer* 2012 Mar 1;118(5):1260-7. doi: 10.1002/cncr.26416. Epub 2011 Aug 5.
3. Egawa S, Kuwano S, Uchida T, Yokoyama E, Mashimo S, Koshihara K. Reassessment of the sonographic criterion of prostate cancer--nonspecificity of a hypoechoic lesion. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1993;84(8):1456-64.
4. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157(3):902-6.
5. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke P. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1471-1480.
6. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New horizons in prostate cancer imaging. *Eur J Radiol* 2009;70:212-226.
7. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D et al. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:21-30.
8. Pinto F, Totaro A, Palermo G et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. *Uro Intern* 2012;88:125-136.
9. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008 Apr;63(4):387-95. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18325358.
10. Sala E, Akin O, Moskowitz CS et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238:929-937.
11. Cornud F, Flam T, Chauveinc L et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224: 203-210.
12. Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L et al. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1998;159:915-919.
13. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87:66-69.
14. Perrotti M, Kaufman RP Jr, Jennings TA et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J Urol* 1996;156:106-109.
15. Presti JC, Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:103-108.
16. Wang L, Hricak H, Kattan MW et al. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiol* 2006;238(2):597-603.
17. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87(1):66-9.

18. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294-302.
19. Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE et al. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation* 2003;108:336-341.
20. Brajtbord JS, Lavery HJ, Nabizada-Pace F, Senaratne P, Samadi DB. Endorectal magnetic resonance imaging has limited clinical ability to preoperatively predict pT3 prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:1419-1424.
21. Kim CK, Choi D, Park BK, Kwon GY, Lim HK: Diffusion-weighted MR imaging for the evaluation of seminal vesicle invasion in prostate cancer: initial results. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:963-969.
22. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008;18:71-77.
23. Villeirs GM, Meerleer GO, Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol* 2011;77:340-345.
24. Nayyar R, Kumar R, Kumar V, Jagannathan NR, Gupta NP, Hemal AK. Magnetic resonance spectroscopic imaging: current status in the management of prostate cancer. *BJU Int* 2009;103:1614-1620.
25. Hricak H. MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer. *Br J Radiol* 2005;78:S103-S111.
26. Leucovet FE, Geukens D, Stainer A et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007;25:3281-3287.
27. Barentsz JO, Richenberg J, Clementes R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757.
28. Messiou C, Cook G, de Souza NM: Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br J Cancer* 2009;101:1225-1232.
29. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
30. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996;155(4):1348-51.
31. MRI or bone scan or both for staging of prostate cancer? *JCO* Dec 20, 2007:5837-5838.
32. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G et al. Assessment of malignant skeletal disease with 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:272-278.
33. James FV. PET scan for prostate cancer. *Indian J Cancer*. 2011 Jul-Sep;48(3):372. PMID: 21921345.

HÁ INDICAÇÃO DE PROSTATECTOMIA RADICAL NO CÂNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RISCO E LOCALMENTE AVANÇADO? SE SIM, PARA QUEM E COMO REALIZAR?

Pacientes portadores de tumores classificados clinicamente como de alto risco, segundo as várias definições já mostradas, apresentam variáveis clínicas e histopatológicas que devem ser consideradas na definição terapêutica.

A prostatectomia radical (PR) como monoterapia nos tumores localizados de alto risco tem indicação frequente, porém com resultados variáveis. Por outro lado, naqueles com neoplasia localmente avançada, sua aplicação é mais restrita e reservada para casos selecionados, após o reconhecimento de que a multimodalidade terapêutica apresenta melhores resultados quanto a progressão e sobrevida. Nessas condições, a cirurgia associada a radioterapia/medidas androgênio-supressoras, ou a radioterapia com neo/adjuvância hormonal tem a preferência da maioria dos autores.^{1,2}

Quando consideramos os fatores que definem isoladamente os tumores de alto risco pelos critérios de D'Amico, ou seja, estágio clínico >T2c, escore de Gleason (GS) ≥ 8 e PSA > 20 ng/ml, algumas considerações são importantes quanto à terapêutica.

É frequente a discordância entre os achados da biópsia prostática comparados aos da PR; trabalhos mostram diminuição do GS ≤ 8 em percentuais significativos (20-50%), quando comparados aos da peça cirúrgica. Merece destaque que nesses estudos a sobrevida livre de recorrência (SLR) em dez anos aumentou em cerca de 30%, quando ocorreu essa alteração histológica.³⁻⁵

A evolução dos pacientes submetidos a PR como monoterapia pode ser favorável, mesmo quando o GS ≥ 8 é mantido na patologia pós-operatória. Dados de literatura demonstram sobrevida livre de recorrência bioquímica (SLRB) após 5 e 10 anos entre 40-52% e 27-39%, respectivamente⁴⁻⁶ (NE 4).

Os resultados apresentados sugerem que a PR como monoterapia cura cerca de 1/3 dos pacientes com doença de alto risco e GS ≥ 8 , sobretudo naqueles com lesões confinadas e com subestadiamento patológico no pós-operatório.

Pacientes de alto risco por apresentarem PSA > 20 ng/ml antes do tratamento também podem evoluir satisfatoriamente com a PR, apesar de alguns autores como Freedland e cols. demonstrarem que esses níveis de PSA associam-se comumente a doença mais avançada, ou seja, com invasão capsular, vesículas seminais positivas (VVSS+), margens cirúrgicas positivas e comprometimento linfonodal.⁷ Yossepowitch e cols. reportaram SLPB em 5 e 10 anos em 56% e 47%, respectivamente, destacando que 33% apresentavam moléstia órgão-confinada.⁸ Hull e cols. mostraram evolução semelhante, 50% e 46%, respectivamente, em pacientes com PSA entre 20 e 49 ng/ml.^{8,9} Com relação à sobrevida câncer-específica (SCE), Gontero e cols. projetaram percentuais de 90,9%, 85,4% e 79,8% em homens com níveis de PSA de 20-50, 50,1-100 e > 100 ng/ml, respectivamente, destacando que alguns receberam tratamento neoadjuvante ou adjuvante.^{9,10}

Esses estudos sugerem que pacientes considerados de alto risco por apresentarem no pré-tratamento PSA > 20 ng/ml apresentam em proporção significativa doença órgão-confinada, e podem beneficiar-se da PR como monoterapia, ou ainda orientar tratamento complementar (NE 4).

Em relação aos tumores de alto risco > T2c, algumas séries recentes demonstram que pacientes pT3 tratados pela PR apresentam índices de SCE de 5 e 10 anos de 85% a 99% e 72% a 92%, respectivamente, destacando que a individualização terapêutica tem papel relevante nos resultados¹¹⁻¹⁴ (NE 4).

Estudo retrospectivo que incluiu 62/3.397 (1,8%) pacientes cT3 tratados pela PR por um único cirurgião com objetivo de avaliar índice de recorrência clínica/bioquímica, sobrevida livre de metástases e SCE faz as seguintes considerações. Destes, apenas 10% foram submetidos a neoadjuvância/adjuvância até progressão do PSA após seguimento médio de 13 anos. A SLRB após

15 anos foi de 49%, e a sobrevida livre de metástases e SCE foram de 73% e 84%, respectivamente. Dos pacientes com recorrência bioquímica, 46% receberam terapia complementar. Entre os pacientes que apresentaram tempo de duplicação do PSA (PSADT) \geq 9 meses (39%), nenhum morreu de CaP. Aqueles com PSADT $<$ 9 meses apresentaram risco de morte aumentado ($p = 0,004$). O fator mais significativo em prever óbito por Ca foi o comprometimento metastático linfonodal (HR: 9,22). Os autores concluem que em casos selecionados de pacientes com CaP localmente avançado, a PR como monoterapia promove controle neoplásico tardio na metade dos pacientes, com SCE de 84%. Destaca, ainda, que nos casos de recorrência bioquímica o PSADT é importante na determinação do risco de morte por CaP¹⁵ (NE 4). Esta informação é corroborada por outros autores.¹⁶⁻¹⁸

Com relação à infiltração linfonodal, estudo prospectivo randomizado mostrou que a terapia hormonal prolongada de início imediato pode aumentar significativamente a sobrevida global (SG) em homens com comprometimento linfonodal, devendo, portanto, ser empregada rotineiramente nesta situação clínica¹⁹ (NE 1).

A histopatologia tumoral nos tumores de alto risco foi avaliada em trabalho retrospectivo ($n = 83$) que subdividiu os pacientes tratados pela PR em dois grupos, conforme a histopatologia tumoral: T3G1-2 e T3G3. Estes dois grupos foram então comparados a grupo controle de 190 pacientes com tumores localizados, submetidos também a PR. Os resultados obtidos após 5 e 10 anos de seguimento foram respectivamente: SG – 75% e 60%, SCE – 85% e 72%, progressão clínica – 41% e 69%, recorrência local – 18% e 44%, e metástases a distância 31% e 50%. A interpretação foi que pacientes com tumores indiferenciados (G3) tiveram comportamento biológico mais agressivo como esperado. Por outro lado, aqueles com histologia mais favorável não apresentaram diferença significativa quando comparados ao grupo controle, fato que dá suporte ao emprego da PR como monoterapia, principalmente neste grupo de pacientes¹⁴ (NE 4).

A importância da seleção de pacientes T3 na evolu-

ção clínica pós-PR como tratamento único foi avaliada em estudo retrospectivo que incluiu 158 pacientes (cT3N0M0). Destes, 30 receberam no pós-operatório hormonioterapia, 18 fizeram radioterapia e os restantes PR exclusiva. Quanto aos achados cirúrgicos: pT3 (79%), entre os quais 25% com VVSS+, pT2 (13%) e pT4 (8%). A discordância do GS entre a biópsia e a peça cirúrgica foi acentuada. A análise multivariada mostrou que VVSS (+), linfonodos (+), margens cirúrgicas (+) e PSA $>$ 10 ng/mL (pré-op.) constituíram fatores prognósticos independentes. Os autores concluíram que a PR pode ser uma opção como monoterapia em pacientes selecionados²⁰ (NE 4).

Com relação à técnica cirúrgica a ser empregada na PR, embora existam controvérsias, a orientação básica é que a ressecção seja extensa, evitando margens comprometidas. Neste contexto, a preservação dos feixes neurovasculares em pacientes com tumores de alto risco e/ou localmente avançados deve ser considerada apenas no lado não comprometido, avaliado pelo exame retal e de imagem (vide seção específica).²¹⁻²³

A linfadenectomia pélvica deve ser sempre realizada, preferencialmente de forma estendida, com a finalidade de um melhor estadiamento regional, e até com possível potencial terapêutico, em casos de doença microscópica linfonodal. A linfadenectomia estendida envolve a remoção bilateral de linfonodos/tecidos adjacentes das veias ilíacas externas, fossas obturatórias e veias ilíacas internas. Embora não exista consenso sobre o número de linfonodos retirados para uma adequada linfadenectomia, estudos em autópsias sugerem que a remoção de pelo menos 20 seja o número ideal. Estudo recente de pacientes submetidos a PR entre parentes (SEER Database) revelou que a retirada de mais de 10 linfonodos está associada a menor risco de morte por câncer, mesmo quando são negativos para neoplasia. Destaque-se que a linfadenectomia estendida acrescenta morbidade operatória, com aumento de risco de linfocele, linfedema, trombose venosa e tromboembolismo. Estudo comparativo encontrou complicações em 19,8% dos casos e 8,2% após procedimento mais limitado.^{23,24} Outros autores apresentam resultados semelhantes.²⁵⁻²⁷

Recomendações do CoBEU

- A PR como monoterapia em tumores localizados de alto risco e localmente avançados deve ser considerada em casos selecionados. (NE 4)
- Quanto à técnica cirúrgica, cuja preferência é dependente do cirurgião, os aspectos relevantes a serem considerados são: linfadenectomia estendida e não realização de preservação de nervos no(s) lado(s) com suspeita de infiltração extracapsular. (NE 4)
- A adjuvância com radioterapia é recomendada nos casos de margens extensamente comprometidas ou VVSS +. (NE 4)
- A adjuvância com medidas de supressão androgênica é indicada em pacientes com infiltração linfonodal. (NE 1)

Referências

1. Freedland SJ, Partin AW, Hymphreys EB, Mangold LA, Walsh P. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109:1273-7.
2. Meng MV, Elking EP, Latini DM, Duchane J, Carroll PR. Treatment of patients with high-risk localized prostate cancer: results from cancer of prostate strategic urological research endeavor (CaPSURE). *J Urol* 2005;173:1557-61.
3. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:253-9.
4. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy. Long term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176:991-5.
5. Bastian PJ, Gonzalgo M, Aronson WJ et al. Clinical and pathologic outcomes after radical prostatectomy for prostate **cáncer** patients with preoperative Gleason sum of 8-10. *Cancer* 2006;107:1265-72.
6. Serni S, Masieri L, Minervini A et al. Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8-10 and influence of concomitant variables. *Urology* 2006;67:373-8.
7. Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC et al. The prostatic specific antigen era is alive and well. Prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174:1276-81.
8. Yossepowitch O, Eggener SC, Bianco FJ Jr et al. Radical prostatectomy for clinically localised high risk prostate cancer: critical analysis of risk assesment methods. *J Urol* 2007;178:493-9.
9. Hull JW, Rabbani F, Abbas F et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-34.
10. Gontero P, Spahn M, Tombal B et al. Isthere a prostate specific antigen upper limit for radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;108:1093-1100.
11. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zinckle H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15 – year outcome. *BJU Int* 2005;95:751-67.
12. Carver BS, Bianco FJ, ScardinoPT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;176:564-8.
13. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51:121-9.
14. Van den Olden D, Hope WC, Schroder FH. Progression and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-7.
15. Freedland SJ, Partin AW, Hymphreys EB, Mangold LA, Walsh P. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109:1273-7.
16. Ward JF, Blute ML, Slezak J, Bergstralh EJ, Zinckle H. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:1872-6.
17. D’Amico AV, Mol JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer – specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1376-83.
18. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Fine J. Validation of increasing prostate-specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation. *J Urol* 2004;171:2221-5.
19. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di’SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):472-9.
20. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38(4):372-9.
21. Bloch BN, Furmann-Haram E, Helbich TW et al. Prostate cancer: Accurate determination of extracapsular extension

with high spatial resolution dynamics contrast enhanced and T2 weighted MR imaging – Initial results. *Radiology* 2007;245:176-85.

22. Alkhasteb SS, Alibhai SM, Finelli A et al. Does nerve sparing radical prostatectomy increase the risk of positive surgical margins and biochemical progression? *Urol Ann* 2010;2:58-62.
23. Neller JR, Freedland SJ, Prest JC Jr et al. Impact of nerve sparing on surgical margins and biochemical recurrence results from the SEARCH Database Prostate Cancer. *Prostatic Dis* 2009;12:172-6.
24. Brigantti A, Chun FK, Salonia A et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:1006-13.
25. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R et al. Is limited lymphnode dissection and adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-18.
26. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer- therapeutic? *J Urol* 2008;179:408-13.
27. Joslyn SA and Konety BR. Impact of extend of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121-5.

QUAIS AS TÉCNICAS E DOSES DE RADIOTERAPIA UTILIZADAS NO CÂNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RISCO?

O CaP de alto risco deve ser preferencialmente tratado com radioterapia externa associado à hormonioterapia ou cirurgia.^{1,2}

A maioria dos estudos que avaliou a radioterapia externa em CaP de alto risco incluiu a vesícula seminal no campo de irradiação.³⁻⁷

A braquiterapia é tecnicamente mais difícil em tumores localmente avançados e de alto risco⁸, e é pouco utilizada.⁹ Não há estudos randomizados avaliando a associação da braquiterapia com a radioterapia externa *versus* a radioterapia externa isolada.

Radioterapia convencional *versus* conformacional

A radioterapia conformacional tem o potencial de diminuição absoluta de até 30% no risco de complicações e de aumentar o controle tumoral.^{10,11}

Dois estudos randomizados, com desenhos metodológicos semelhantes, compararam a radioterapia convencional com a conformacional nas doses de 64 a 66,3 Gy.^{12,13}

No primeiro estudo (*Royal Marsden prostate cancer*), com 225 pacientes, a toxicidade gastrointestinal (ex. proctite) foi menor no grupo tratado com radioterapia conformacional (5% vs. 15%, $p=0,01$).¹² A toxicidade vesical foi semelhante. (NE2)

Koper *et al.* (*Rotterdam trial*) também evidenciaram menor toxicidade anorectal (16% vs. 8%, $p<0,0001$).¹³ Como ocorreu no estudo citado anteriormente, a toxicidade urológica foi também semelhante. (NE2)

De maneira geral, a radioterapia conformacional é capaz de atingir doses mais altas do que a radioterapia convencional, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais.^{14,15}

Doses de Radioterapia

O esquema ideal para o tratamento curativo do CaP de alto risco ainda é incerto.¹⁶ Doses maiores

de radioterapia têm correlação direta com o controle da doença.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que, ao se usar a técnica tridimensional (3D) ou com intensidade modulada (IMRT), a dose de radiação oferecida deve ser superior a 78 Gy, e se a radioterapia convencional for utilizada, a dose total deve atingir 75,6-79,2 Gy.¹⁷

Um estudo randomizado prospectivo com 301 pacientes com CaP (T1b-T3) comparou radioterapia conformacional utilizada na dose de 70 Gy vs 78 Gy, e seguimento médio de 8,7 anos.¹⁸ Houve melhor sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB) ou clínica para o braço de 78 Gy (78%), em comparação ao braço de 70 Gy (59%) ($p=0,004$), e uma vantagem ainda maior foi observada em pacientes com o PSA inicial $>10\text{ng/ml}$ (78% vs 39%, $p=0,001$).¹⁸ (NE2)

Uma meta-análise publicada posteriormente (2009) confirmou estes dados.¹⁹ De maneira geral, houve redução absoluta da SLRB de 40%, independente do risco (IC 99%; OR: 0,60; 0,47-0,76). Em análise de subgrupo, evidenciou-se que altas doses de radioterapia foram superiores na prevenção de falha bioquímica mesmo em pacientes considerados de baixo risco (OR: 0,50; 0,25-0,96; $p=0,007$). Este estudo sugere que doses maiores devam ser oferecidas como padrão de tratamento para todos os pacientes, independente de sua classificação de risco. (NE1)

Uso do hipofracionamento *versus* convencional

Com relação ao fracionamento da dose, esquemas de hipofracionamento (frações $\geq 2,5$ Gy/dia) podem teoricamente manter doses bioequivalentes altas no tumor sem aumentar as toxicidades aguda e tardia, diminuindo o número de dias de tratamento (mais conveniente para os pacientes) e aumentando a capacidade de atendimento dos serviços.²⁰

Os estudos randomizados que avaliaram hipofracionamento (52,5-55 Gy) vs. doses de radioterapia

convencional (64-66 Gy) apresentaram resultados de eficácia díspares^{21,22}. Embora bastante utilizado este esquema, a comparação com doses maiores (78-80Gy) ainda é inicial.³

Apenas um estudo randomizado, com 168 pacientes, reportou os dados de eficácia comparando radioterapia hipofracionada com altas doses de radioterapia convencional (80 Gy). Neste estudo, houve maior SLRB a favor do grupo de hipofracionamento (HR: 0,354; 95%CI, 0,22–0,58; $p=0,004$)⁴(NE2). Não houve diferença na toxicidade gastrointestinal (GI) e genitourinária (GU) \geq grau II, em outro trabalho randomizado, sobre toxicidade precoce e tardia com o hipofracionamento³ (NE2).

Intensidade modulada (IMRT)

O uso de radioterapia com intensidade modulada permite que se atinjam doses \geq 80 Gy diretamente no tumor, preservando os tecidos vizinhos, o que decresce a toxicidade.²³

Uma revisão sistemática da literatura avaliou uso da IMRT para diversos tipos de câncer, entre eles, o CaP.²⁴ Foram incluídos 16 estudos (séries de casos) sobre CaP. Esta revisão evidenciou uma menor toxicidade GI e GU a favor da IMRT.²⁴ (NE1)

Não há estudos clínicos controlados comparando diretamente IMRT vs. radioterapia conformacional (3D-RCT). Ainda não há resultados definitivos sobre o impacto da IMRT na sobrevida global de pacientes com CaP de alto risco.²⁴

Radioterapia localizada da próstata ou da pelve total

A incidência de metástases linfonodais nos pacientes com câncer da próstata de alto risco pode chegar a 40%.²⁵

Dois estudos randomizados e prospectivos com radioterapia localizada ou pélvica total incluíram pacientes com CaP de alto risco.^{26,27}

O primeiro estudo (RTOG 94-13) randomizou 1323 pacientes (T1b-T4N0-xM0 e PSA < 100 ng/ml) para radioterapia pélvica total *versus* apenas da próstata.²⁷ A dose de radioterapia na próstata foi

de 70,2 Gy e na pelve de 50,4 Gy. Tanto a SLRB quanto a sobrevida global foram semelhantes, e os resultados foram confirmados em análise posterior^{27,28} (NE2).

Em 2007, outro estudo (GETUG-01) com 444 pacientes (T1b-T3N0-xM0) randomizados para radioterapia pélvica total *versus* apenas da próstata também não encontrou diferença na SLRB em 5 anos entre os dois grupos²⁶(NE2).

Apesar de algumas séries^{29,30} indicarem que possam existir vantagens na irradiação total da pelve, até o momento, não há dados de estudos randomizados que comprovem algum benefício (NE2).

Recomendações do CoBEU

Para os pacientes com neoplasia da próstata de alto risco, com indicação de radioterapia:

- A opção inicial deve ser pela radioterapia externa conformacional (NE2);
- O uso de radioterapia com intensidade modulada é opcional;
- As vesículas seminais devem ser incluídas no campo de radioterapia e a irradiação da pelve total não deve ser considerada tratamento padrão (NE2);
- Hipofracionamento ainda não deve ser considerado uma opção de tratamento padrão (NE2).

Referências

1. Akakura K, Isaka S, Akimoto S, Ito H, Okada K, Hachiya T, et al. Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology*. 1999 Aug;54(2):313-8.
2. del Regato JA, Trailins AH, Pittman DD. Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 May 20;26(2):197-201.
3. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 15;79(4):1013-21.
4. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional

- fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Sep 1;78(1):11-8.
5. Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, Arcangeli S, Gomellini S, Arcangeli G, et al. Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:117.
 6. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002 Jul 13;360(9327):103-6.
 7. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
 8. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/HealthProfessional/page7#Reference7.4>.
 9. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol.* 2009;327945.
 10. Austin-Seymour M, Caplan R, Russell K, Laramore G, Jacky J, Wootton P, et al. Impact of a multileaf collimator on treatment morbidity in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Dec 1;30(5):1065-71.
 11. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 May 1;62(1):3-19.
 12. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999 Jan 23;353(9149):267-72.
 13. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar 1;43(4):727-34.
 14. Tait DM, Nahum AE, Rigby L, Chow M, Mayles WP, Dearnaley DP, et al. Conformal radiotherapy of the pelvis: assessment of acute toxicity. *Radiother Oncol.* 1993 Nov;29(2):117-26.
 15. Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P. Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):123-6.
 16. Brenner DJ. Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Sep 1;48(2):315-6.
 17. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
 18. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1;70(1):67-74.
 19. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1405-18.
 20. Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, Willoughby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 GY at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 15;51(4):988-93.
 21. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6132-8.
 22. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1271-8.
 23. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000 Jun;55(3):241-9.
 24. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol.* 2008 Apr;9(4):367-75.
 25. Partin AW, Borland RN, Epstein JI, Brendler CB. Influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer with established capsular penetration. *J Urol.* 1993 Jul;150(1):142-6; discussion 6-8.
 26. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5366-73.
 27. Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):1904-11.
 28. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing

whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 1;69(3):646-55.

29. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M, 3rd. Identification of a high-risk clinically

localized prostate cancer subgroup receiving maximum benefit from whole-pelvic irradiation. *Cancer J Sci Am.* 1998 Nov-Dec;4(6):370-7.

30. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M, 3rd. Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Dec 1;42(5):1055-62.

HÁ INDICAÇÃO DE TRATAMENTO HORMONAL? SE SIM, QUANDO, PARA QUEM E POR QUANTO TEMPO?

Tratamento hormonal associado a radioterapia (RTX)

Desde os anos 70, o papel do bloqueio hormonal em conjunto com a RTX para tratar o adenocarcinoma de próstata de alto risco tem sido investigado. A hipótese mais aceita é a de que a regressão tumoral acentuada causada pela supressão tumoral proporcione um aumento da eficácia com diminuição dos efeitos adversos da radioterapia.¹

Atualmente já existem evidências suficientes demonstrando aumento de sobrevida global em favor do uso combinado de bloqueio hormonal (BH) e RTX. Todavia, o momento da sua introdução, a duração do tratamento e o tipo de bloqueio empregado ainda são controversos.

Crook e cols. compararam o efeito do uso do bloqueio hormonal neoadjuvante (BHN) por três *versus* oito meses previamente à radioterapia. Um total de 378 pacientes (47% com tumores localmente avançados) foi tratado por três ou oito meses com flutamida e goserrelina. O seguimento médio foi de 44 meses. A falha bioquímica após cinco anos foi de 61% e 62%, respectivamente, sem diferença estatística entre os grupos.²

O estudo RTOG 8610 foi projetado para avaliar o BH por dois meses antes e mais dois meses durante o tratamento radioterápico, comparado com a radioterapia isolada. Foram estudados 471 pacientes, sendo que 70% deles apresentavam estádios clínicos T3 e T4. Os pacientes foram tratados com flutamida (250 mg 3 vezes ao dia) e goserrelina (3,6 mg ao mês). Com um seguimento médio de 6,7 anos, houve aumento significativo da sobrevida global no grupo que recebeu BH (70% *versus* 52%). Porém, uma atualização deste estudo, com seguimento médio de 13,2 anos dos pacientes vivos que receberam BH não mostrou diferença significativa na sobrevida global de 10 anos, entre os dois grupos (43% *versus* 34%, $p = 0,12$).³

O estudo RTOG 9202 foi proposto para avaliar a importância do bloqueio androgênico adjuvante (BHA) por longo prazo após a radioterapia. O

estudo incluiu 1.554 pacientes que foram submetidos a radioterapia com BHN por quatro meses, e posteriormente a metade deles foi randomizada para continuar com bloqueio adjuvante por dois anos. O seguimento médio foi de 5,8 anos. Não houve diferença na sobrevida global entre os grupos. Porém, a análise de um subgrupo com escore de Gleason (GS) 8-10 mostrou sobrevida global significativamente melhor no grupo que recebeu BHA (81% *versus* 70,7%). Uma atualização publicada em 2008, com seguimento médio de 11,3 anos dos pacientes vivos, mostrou resultados semelhantes, com vantagem para o mesmo subgrupo quando recebeu BHA por dois anos (41,5% *versus* 31,9%; $p = 0,0061$).⁴

O estudo RTOG 8531, composto por 977 pacientes, foi projetado para comparar radioterapia seguida de BHA com goserrelina por tempo indeterminado ou até progressão da doença, *versus* somente radioterapia. Após um seguimento médio de 5,6 anos, o controle local da doença foi melhor com BHA (37% *versus* 23%, $p < 0,001$). A atualização deste estudo com seguimento médio de 7,3 anos mostrou aumento significativo da sobrevida global no grupo com BHA (53% *versus* 38%).

Na análise de subgrupo publicada após seguimento médio de 9,5 anos, nos pacientes vivos, a sobrevida livre de progressão após 5 anos, no subgrupo de pacientes com linfonodos positivos, foi de 54% contra 33%, a favor do grupo com BHA.⁵

Num estudo publicado por Bolla e cols., onde foram randomizados 415 pacientes para receber radioterapia isolada *versus* radioterapia com BHA por três anos, observou-se, após seguimento médio de 9,1 anos, sobrevida global em 10 anos de 39,8% e 58,1% ($p = 0,0004$), respectivamente. Nenhuma diferença foi observada em termos de complicações cardíacas em ambos os grupos.⁶

Denham e cols. testaram dois esquemas de BHA em comparação com radioterapia isolada. Para tanto, 802 pacientes foram randomizados para receber BHA por 3 meses, por 6 meses, ou radioterapia

isolada. Após 10,6 anos de seguimento médio, o grupo que recebeu 6 meses de BHA apresentou melhor sobrevida global (HR = 0,63, 0,48-0,83; $p = 0,0008$), não havendo diferença nos grupos que receberam 3 meses de BHA e que receberam radioterapia isolada.⁷

Numa meta-análise recente publicada por Sasse e cols., foi possível detectar que nos estudos onde se empregou BHA por menos de 6 meses em comparação com aqueles que utilizaram este tratamento por mais de 1 ano, houve maior ganho de sobrevida global no grupo de pacientes com tempo mais prolongado de BHA (HR = 0,61 *versus* HR = 0,79). Houve, no entanto, vantagem de sobrevida nos dois modelos, quando comparado ao grupo em que a radioterapia foi empregada isoladamente. Nessa mesma meta-análise, os autores não conseguiram detectar diferença na sobrevida global quando o bloqueio foi completo ou apenas central.⁸

Não há dúvida de que a radioterapia confere ganho de sobrevida global quando utilizada associada ao BH, quando comparada à radioterapia isolada nos pacientes portadores de carcinoma de próstata localmente avançado, porém o período a ser utilizado para se obter a máxima eficácia com menor efeito adverso ainda não está bem estabelecido.⁹

Tratamento hormonal associado a prostatectomia radical (PR)

O papel do bloqueio hormonal em conjunto com a PR nos pacientes com câncer prostático localmente avançado foi avaliado no estudo multicêntrico denominado *Early Prostate Cancer* (EPC). A bicalutamida foi utilizada após a cirurgia e os resultados foram comparados a outro grupo semelhante, porém sem o uso desta droga. O grupo que recebeu o antiandrogênico apresentou maior sobrevida livre de recidiva, porém sem diferença na sobrevida global.¹⁰

Um estudo europeu multicêntrico e prospectivo mais recente, com 172 pacientes com tumor de alto risco, utilizando bloqueio hormonal por três meses após a cirurgia, mostrou resultados semelhantes ao

estudo EPC, no grupo que recebeu o tratamento. Os autores sugerem que os pacientes portadores de pT3b com margem cirúrgica positiva devem receber rotineiramente bloqueio hormonal no pós-operatório.¹¹

Recomendações do CoBEU

- O bloqueio hormonal em conjunto com a RTX no tratamento do câncer prostático de alto risco deve ser rotineiramente empregado.
- O tempo a ser utilizado deve ser no mínimo de dois anos.
- O CoBEU recomenda o bloqueio androgênico simples, não havendo necessidade de cuidados especiais quanto a maior risco de efeitos cardiovasculares.
- Após a PR, o emprego de bloqueio hormonal em conjunto com a RTX deve ser considerado nos pacientes com alto risco de recidiva.

Referências

1. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(6):1085-1091.
2. Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Sep 1;60(1):15-23.
3. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-591.
4. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497-2504.
5. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation vs. radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology

- Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23(4):800–807.
6. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–1073.
 7. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–459.
 8. Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM, Macedo LT. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:54.
 9. D’Amico AV. Toward the optimal use of androgen suppression therapy in the radiotherapeutic management of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:8–9.
 10. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP on behalf of the Casodex Early Prostate Cancer Trialists’ Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2005;97:247-254.
 11. Schubert M, Joniau S, Gontero P, Kneitz S, Scholz CJ, Kneitz B et al. The role of adjuvant hormonal treatment after surgery for localized high-risk prostate cancer: Results of a matched multiinstitutional analysis. *Advances in Urology Volume 2012, Article ID 612707, 6 pages.*

FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RISCO

O câncer prostático de alto risco é definido por fatores pré-tratamento, que podem se alterar após a terapia cirúrgica, os quais aumentam a possibilidade de recidiva da doença e consequentemente o risco de morte.

A investigação de novos fatores prognósticos tem sido intensa na última década. Em 2009, Studiff e cols. analisaram 21.947 trabalhos sobre o tema, considerando a sobrevida global, a sobrevida câncer-específica, a recorrência clínica e a recorrência bioquímica. Estudos com casuística inferior a 200 pacientes ou com menos de 5 anos de seguimento foram excluídos, e somente 30 deles preencheram os critérios preestabelecidos.¹ Uma variedade de genes putativos (B-catenina, sequências repetidas no receptor androgênio, genótipo CYP3A4, ploidia tumoral, receptor de vitamina D, Ki 67, Bcl-2, p53, CD10 e outros) associados aos fatores clássicos relacionados ao PSA, ao escore de Gleason (GS), a porcentagem de câncer na peça cirúrgica, a porcentagem de tumor na biópsia e o volume tumoral foram avaliados. Somente os fatores clássicos relacionados à cinética do PSA, ao GS, ao estadiamento clínico “cT” e os achados da patologia dos pacientes submetidos a prostatectomia radical foram considerados e podem ser usados como fatores prognósticos de recorrência.¹

Nos últimos três anos a situação manteve-se inalterada, e novos estudos, a maioria retrospectivos, com pequeno número de pacientes e seguimento curto, foram publicados. Entretanto, os novos marcadores moleculares descritos até o momento não foram incorporados à prática clínica.²

Lin e cols., em estudo retrospectivo de 2005 com 205 pacientes, avaliaram quais fatores pré-operatórios estariam relacionados a recidivas de maior risco, analisadas através do tempo de duplicação do PSA (PSADT). A presença de GS \geq 8, pT3b e a recorrência antes de dois anos aumentou a chance dos pacientes apresentarem PSADT < 6 meses em: 3 vezes; 2,2 vezes e 1,9 vezes, respectivamente. A presença de margem cirúrgica positiva não se relacionou com a recidiva bioquímica de pior prognóstico.

Os pacientes que no pré-operatório apresentavam doença de alto risco pela classificação de D’Amico também apresentaram maior risco de recidivas com PSADT < 6 meses (NE 4).³

Um estudo prospectivo e randomizado conduzido pelo Southwest Oncology Group (SWOG 8794) analisou em 2007 os padrões de recorrência bioquímica e clínica nos pacientes submetidos a prostatectomia radical. O estudo concluiu que os pacientes que apresentavam os seguintes fatores de risco: invasão de vesícula seminal, extensão extraprostática ou margem cirúrgica positiva, quando submetidos a radioterapia (RTX) adjuvante apresentavam diminuição da recorrência clínica e bioquímica em dez anos. O maior benefício foi atingido nos pacientes que apresentavam valores de PSA pós-operatório inferiores a 0,2 ng/ml. Os pacientes nos quais os valores de PSA encontravam-se acima de 1 ng/ml foram os que menos se beneficiaram da terapêutica adjuvante (NE 1).⁴

O mesmo SWOG publicou em 2008 uma análise de subgrupo não planejada deste estudo SWOG-8794, com foco apenas nos pacientes que apresentavam invasão da vesícula seminal após a prostatectomia radical, e que submeteram-se à RTX adjuvante. Estes pacientes apresentaram maior sobrevida livre de recorrência bioquímica e intervalo de tempo maior até iniciar a hormonioterapia, quando comparados com o grupo controle. Nesse trabalho, a presença de tumor extraprostático e margens cirúrgicas positivas não influenciaram o resultado, não sendo detectada diferença entre a sobrevida livre de metástases e a recorrência clínica ou bioquímica. Apesar de tratar-se de estudo randomizado e prospectivo, existem críticas a trabalhos que fazem análise de subgrupos (NE 2).⁵

Ploussard e cols., em 2011, publicaram um estudo utilizando a estratificação de risco de D’Amico (T2c-T4c ou PSA > 20 ng/ml ou GS \geq 8). Quando apenas um dos fatores anteriores estava presente, a chance de recidiva era menor, já quando 2 critérios estavam presentes, a possibilidade de recidiva bioquímica era 1,5 vezes maior, e quando os 3 fatores

estavam presentes ao mesmo tempo, a chance de recidiva era 3,8 vezes maior. Foi realizada o mesmo tipo de análise em relação aos critérios anatomopatológicos: margem cirúrgica positiva, invasão de vesícula seminal e presença de extensão extraprostática. Quanto mais fatores presentes, mais precoce e maior a chance de recidiva bioquímica. Quando os 3 fatores estavam presentes, apenas 57% dos pacientes estavam livres de recorrência em 5 anos. Uma das principais limitações do estudo se deve ao mesmo ser retrospectivo e apresentar seguimento de apenas 5 anos (NE 4).⁶

Bonkhoff e cols. em 2012 documentaram que a presença do carcinoma intraductal foi um fator independente de recorrência bioquímica nos pacientes de risco intermediário e alto pela classificação de D'Amico, tratados com RTX isolada ou associada a hormonioterapia. Este estudo foi criticado devido ao fato de ser retrospectivo, e por ter empregado baixa dose de RTX (NE 4).⁷

Recomendações do CoBEU

Os seguintes fatores têm importância prognóstica: classificação de D'Amico (PSA > 20 ng/ml, GS \geq 8, estágio clínico \geq T2c), invasão de vesícula seminal, margens cirúrgicas comprometidas e tumor extraprostático.

- A recidiva tumoral precoce e de maior agressividade está relacionada ao número de fatores clínicos e anatomopatológicos presentes.
- A presença de carcinoma intraductal na biópsia prostática é fator independente de pior prognóstico.

- Não existem fatores moleculares prognósticos que devam ser incorporados à prática clínica hoje.

Referências

1. Sutcliffe P, Hummel S, Simposon E et al. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localized prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2009;(13):219.
2. Swanson GP, Quinn D. Using molecular markers to help predict who will fail after radical prostatectomy. *Prostate Cancer* 2011;2011:290160. Epub 2011 Apr 14. *Urol Oncol* 2011 Jul 18. [Epub ahead of print.]
3. Lin DD, Schultz D, Renshaw AA, Rubin MA, Richie JP, D'Amico AV. Predictors of short postoperative prostate-specific antigen doubling time for patients diagnosed during PSA era. *Urology* 2005 Mar;65(3):528-32.
4. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E et al.; SWOG 8794. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007 Jun 1;25(16):2225-9.
5. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E et al.; Southwest Oncology Group 8794. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2453-7; discussion 2458. Epub 2008 Oct 19.
6. Ploussard G, Masson-Lecomte A, Beauval JB, Ouzzane A, Bonniol R, Buge F et al. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer defined by preoperative criteria: Oncologic follow-up in national multicenter study in 813 patients and assessment of easy-to-use prognostic substratification. *Oncology* 2011;78(3):607-612.
7. Bonkhoff H, Wheeler TM, van der Kwast TH, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Cohen RJ. Intraductal carcinoma of the prostate: Precursor or aggressive phenotype of prostate cancer? *Prostate* 2012 Sep 4.

HÁ INDICAÇÃO DE QT E/OU NOVOS MEDICAMENTOS NO CÂNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RISCO? SE SIM, QUAIS, QUANDO E PARA QUEM?

Foram encontrados dois estudos randomizados sobre o uso de quimioterapia adjuvante no CaP de alto risco.^{1,2}

O estudo de Fizazi e cols. randomizou 443 pacientes para receberem hormonioterapia apenas *versus* hormonioterapia combinada com quatro ciclos de docetaxel e estramustina. Após três meses de tratamento, um maior número de pacientes no grupo que recebeu a quimioterapia teve diminuição do PSA para 0,2 ng/ml (34% *versus* 15%; $p < 0,001$). O grupo que recebeu quimioterapia não apresentou uma maior toxicidade, mas teve um maior impacto negativo na qualidade de vida.¹

O outro estudo randomizou 397 pacientes para castração química e radioterapia, com ou sem quimioterapia. O esquema de quimioterapia consistiu de quatro ciclos de paclitaxel, etoposídeo e estramustina. O estudo foi interrompido precocemente devido ao excesso de toxicidade, principalmente de eventos tromboembólicos.²

Um outro estudo avaliou o papel da quimioterapia neoadjuvante no CaP de risco intermediário e alto risco. Trinta e nove pacientes foram randomizados para receber supressão androgênica com ou sem quimioterapia, que consistiu em três ciclos de estramustina. Ambos os grupos receberam radioterapia conformacional após o tratamento. Os resultados mostraram que a sobrevida livre de recorrência, me-

didada pelo PSA, foi maior nos pacientes que receberam estramustina (61,2% *versus* 49,4%; $p < 0,04$). O pequeno tamanho da amostra impede que conclusões definitivas possam ser extraídas desse estudo.³

Recomendação do CoBEU

O uso de QT ou novos medicamentos para o CAP de alto risco deve ser restrito a estudos clínicos.

Referências

1. Fizazi K, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F et al. A phase III trial of docetaxel-estrामustine in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. *Eur J Cancer* 2012 Jan;48(2):209-17.
2. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, Sobczak ML, Asbell SO, Rajan R et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy *versus* long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Mar 1;73(3):672-8.
3. Hirano D, Nagane Y, Satoh K, Mochida J, Sugimoto S, Ichinose T et al. Neoadjuvant LHRH analog plus estramustine phosphate combined with three-dimensional conformal radiotherapy for intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomized study. *Int Urol Nephrol* 2010 Mar;42(1):81-8.

AUTORES

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 15.100

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.
Professor Livre-Docente de Urologia pela FMUSP.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

CRM-MG: 14.260

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG.

Marcus V. Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 37.913

Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia, Escola Paulista de Medicina, Unifesp.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

CRM-SP: 84.863

Oncologista, PhD, Presidente da Evidências Consultoria.

Rodolfo Borges dos Reis, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 67.294

Professor Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP-USP.

Tobias Engel Ayer Botrel, Oncologista Clínico, MD

CRM-MG: 38.303

Oncologista e Consultor de Medicina Baseada em Evidências.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 36.963

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp.
Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp.

Editora
PLANMARK

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

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

© 2012 Planmark Editora Ltda. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Planmark Editora Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. 2884



www.editoraplanmark.com.br



AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Access_net / SAC 0800 014 55 78
www.astrazeneca.com.br



Material destinado à classe médica

