

BMJ Best Practice

Câncer de próstata

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|------------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Classificação | 5 |
| Prevenção | 9 |
| Prevenção primária | 9 |
| Rastreamento | 9 |
| Diagnóstico | 11 |
| Caso clínico | 11 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 11 |
| Fatores de risco | 13 |
| Anamnese e exame físico | 14 |
| Exames diagnóstico | 16 |
| Diagnóstico diferencial | 20 |
| Critérios de diagnóstico | 21 |
| Tratamento | 23 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 23 |
| Visão geral do tratamento | 31 |
| Opções de tratamento | 35 |
| Novidades | 74 |
| Acompanhamento | 76 |
| Recomendações | 76 |
| Complicações | 77 |
| Prognóstico | 79 |
| Diretrizes | 81 |
| Diretrizes de diagnóstico | 81 |
| Diretrizes de tratamento | 82 |
| Recursos online | 85 |
| Referências | 86 |
| Aviso legal | 103 |

Resumo

- ◇ Segunda causa de mortalidade por câncer em homens nos EUA.
- ◇ Incomum em homens com menos de 50 anos de idade.
- ◇ O antígeno prostático específico e o exame de toque retal são ferramentas diagnósticas fundamentais usadas no rastreamento.
- ◇ O manejo pode ser expectante ou curativo.
- ◇ Nos EUA, a taxa de sobrevida de 5 anos, em geral, é de cerca de 100%, no caso de câncer de próstata em estágio local e regional, e de cerca de 30%, no caso de câncer de próstata de estágio distante (baseado em dados de 2007 a 2013).

Definição

Um tumor maligno de origem glandular, situado na próstata. É mais frequentemente observado em homens mais velhos; entre 2011 e 2015, a idade mediana quando do diagnóstico nos EUA foi de 66 anos.[1]

Epidemiologia

O câncer de próstata é a sexta maior causa de mortalidade por câncer nos EUA e a segunda maior causa de mortalidade por câncer entre homens nos EUA.[7] Adenocarcinoma de próstata é a neoplasia não cutânea mais comumente diagnosticada em homens nos EUA.

Estima-se que, em 2018, haverá 164,690 novos casos de câncer de próstata e 29,430 mortes por este tipo de câncer nos EUA.[7] Nos EUA, estima-se que o risco de desenvolver câncer de próstata ao longo da vida seja de 12%.[7]

Entre 2011 e 2015, a idade mediana na ocasião do diagnóstico de câncer de próstata foi de 66 anos.[1] A incidência anual ajustada à idade, durante o mesmo período, foi de 112.6 a cada 100,000 homens.[1] Entre homens brancos, a taxa de incidência foi de 105.7 em 100,000 e, entre homens hispânicos, de 91.8 em 100,000. A taxa de incidência mais alta foi observada em homens negros (178.3 em 100,000), e a mais baixa, entre índios norte-americanos/nativos do Alaska (54.8 em 100,000).[1]

Dados sobre a incidência mundial em 2012 indicam que a Austrália e a Nova Zelândia apresentam as maiores taxas de câncer de próstata.[8]

Etiologia

A etiologia exata do câncer de próstata é desconhecida. No entanto, vários fatores etiológicos foram sugeridos, incluindo:

- Dieta com alto teor de gordura. Uma dieta com alto teor de gordura foi proposta, pela primeira vez, como um possível fator contribuinte para o desenvolvimento do câncer de próstata depois que um estudo sobre imigrantes asiáticos que moram nos EUA mostrou que essa população apresentava maior incidência de câncer de próstata que seus semelhantes que moram no Japão ou na China.[9] [10] Mostrou-se que dietas com alto teor de gordura podem aumentar o risco relativo de câncer de próstata por um fator de 1.6 a 1.9.[11]
- Fatores genéticos. O agregado familiar em câncer de próstata foi relatado pela primeira vez nos anos 60.[12] Um grande estudo de controle de caso mostrou um risco 2 vezes mais elevado de câncer de próstata em homens com história familiar em um único parente de primeiro grau, um risco 5 vezes maior em caso de 2 parentes afetados e um risco relativo de 10.9 em caso de 3 parentes de primeiro grau com câncer de próstata.[13]

Há evidências conflitantes relacionadas ao impacto da influência hormonal na causa direta de câncer de próstata.

Nos EUA, homens negros têm a maior incidência de câncer de próstata de qualquer grupo étnico (178.3 em 100,000).[1] A razão é desconhecida.

Fisiopatologia

A neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grau é a entidade histológica amplamente considerada como a mais provável precursora de câncer de próstata invasivo.[14] A NIP é caracterizada pela proliferação celular nos dutos e nas glândulas preexistentes com alterações citológicas que mimetizam a neoplasia. A NIP está associada a anormalidades progressivas de fenótipo e genótipo que são intermediárias entre o epitélio prostático normal e o câncer. Em um estudo, 100 pacientes com NIP de alto grau foram comparados com 112 pacientes sem NIP.[15] O câncer de próstata foi identificado em 35% das biópsias subsequentes no grupo de NIP e em 13%, no grupo sem NIP. A NIP de alto grau, a idade do paciente e os níveis do antígeno prostático específico foram preditores muito importantes do câncer de próstata, sendo que a NIP apresenta uma razão de risco de 14.93.

O câncer de próstata costuma se disseminar pela superfície capsular da glândula e pode invadir as vesículas seminais, o tecido periprostático e, conseqüentemente, o colo vesical. A disseminação posterior pode ser para os espaços perineurais, vasos linfáticos e sanguíneos, o que resulta em metástases hematológicas. Em um estudo de autópsia de 1589 homens com câncer de próstata realizado entre 1967 e 1995, as metástases hematológicas estavam presentes em 35% dos pacientes, com o envolvimento mais frequente de ossos (90%), pulmão (46%), fígado (25%), pleura (21%) e adrenais (13%).[16]

Classificação

Sistema de estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8ª edição)[2]

A classificação do estadiamento do AJCC inclui informações sobre o tumor primário (T) (avaliação clínica [cT] e patológica [pT]), envolvimento de linfonodos regionais (N) (avaliação clínica [cN] e patológica [pN]), metástases (M), nível sérico do antígeno prostático específico (PSA) e histologia/biópsia do tumor primário (com base no sistema de classificação da International Society of Urologic Pathologists [ISUP] e índice de Gleason) para classificar os pacientes com câncer de próstata em um dos seguintes grupos de estágio prognóstico: estágio I, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC, IVA ou IVB.

Tumor primário (categoria T):

- Clínico (cT)
 - TX: tumor primário não pode ser avaliado
 - T0: nenhuma evidência de tumor primário
 - T1: tumor clinicamente inaparente, não palpável
 - T1a: achado histológico incidental do tumor em ≤5% do tecido removido
 - T1b: achado histológico incidental do tumor em >5% do tecido removido
 - T1c: tumor identificado por biópsia de agulha, encontrado em um ou ambos os lados, mas não palpável
 - T2: tumor palpável e confinado na próstata
 - T2a: o tumor envolve ≤50% de um lado
 - T2b: o tumor envolve >50% de um lado, mas não ambos os lados

- T2c: o tumor envolve ambos os lados
- T3: tumor de extraprostático que não é fixo ou não invade estruturas adjacentes
 - T3a: extensão extraprostática (unilateral ou bilateral)
 - T3b: o tumor invade a(s) vesícula(s) seminal(is)
- T4: o tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes, além das vesículas seminais, tais como o esfíncter externo, reto, bexiga, músculos levantadores e/ou parede pélvica
- Patológico (pT)
 - T2: confinado ao órgão
 - T3: extensão extraprostática
 - T3a: extensão extraprostática (unilateral ou bilateral) ou invasão microscópica do colo vesical
 - T3b: o tumor invade a(s) vesícula(s) seminal(is)
 - T4: o tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes, além das vesículas seminais, tais como o esfíncter externo, reto, bexiga, músculos levantadores e/ou parede pélvica

Linfonodos regionais (N):

- Clínico (cN)
 - NX: os linfonodos regionais não foram avaliados
 - N0: sem metástases linfonodais regionais
 - N1: metástase nos linfonodos regionais
- Patológico (pN)
 - pNX: nódulos regionais não amostrados
 - pN0: nenhum nódulo regional positivo
 - pN1: metástase nos linfonodos regionais

Metástase à distância (M):

- M0: sem metástase à distância
- M1: metástase à distância
 - M1a: linfonodo(s) não regional(is)
 - M1b: ossos
 - M1c: outros locais com ou sem doença óssea

PSA sérico (microgramas/L [nanogramas/mL]):

- <10
- 10 a 19
- ≥20
- Qualquer valor

Histologia (grupo de classificação da ISUP/índice de Gleason):

- Grupo de grau 1 (índice de Gleason ≤ 6 [padrão de Gleason: $\leq 3+3$])
- Grupo de grau 2 (índice de Gleason 7 [padrão de Gleason: $3+4$])
- Grupo de grau 3 (índice de Gleason 7 [padrão de Gleason: $4+3$])
- Grupo de grau 4 (índice de Gleason 8 [padrão de Gleason: $4+4$; $3+5$; $5+3$])
- Grupo de grau 5 (índice de Gleason 9 ou 10 [padrão de Gleason: $4+5$; $5+4$; $5+5$])

CrITÉRIOS para os grupos de estágio de prognóstico do AJCC:*

- Grupo em estágio I:
 - cT1a-c ou cT2a ou pT2; N0; M0; PSA <10 ; e grupo de grau 1
- Grupo de estágio IIA:
 - cT1a-c ou cT2a; N0; M0; PSA 10 a 19; e grupo de grau 1
 - pT2; N0; M0; PSA 10 a 19; e grupo de grau 1
 - cT2b-c; N0; M0; PSA <20 ; e grupo de grau 1
- Grupo de estágio IIB:
 - T1 a T2; N0; M0; PSA <20 ; e grupo de grau 2
- Grupo de estágio IIC:
 - T1 a T2; N0; M0; PSA <20 ; e grupo de estágio 3 ou 4
- Grupo de estágio IIIA:
 - T1 a T2; N0; M0; PSA ≥ 20 ; e grupo de grau 1 a 4
- Grupo de estágio IIIB:
 - T3 a T4; N0; M0; qualquer PSA; e grupo de grau 1 a 4
- Grupo de estágio IIIC:
 - Qualquer T; N0; M0; qualquer PSA; e grupo de grau 5
- Grupo de estágio IVA:
 - Qualquer T; N1; M0; qualquer PSA; e qualquer grupo de grau
- Grupo de estágio IVB:
 - Qualquer T; qualquer N; M1; qualquer PSA; e qualquer grupo de estágio

*Se o PSA ou o grupo de grau não estiverem disponíveis, o grupo de estágio deverá ser determinado pela categoria T e/ou pelo PSA ou grupo de grau, conforme disponíveis.

Grupos de risco de MD Anderson/D'Amico[3] [4]

- Baixo risco: T1-T2a, índice de Gleason ≤ 6 e um PSA ≤ 10 microgramas/L (≤ 10 nanogramas/mL)

- Risco intermediário: T2b (MD Anderson T2b/T2c) e/ou índice de Gleason 7 e/ou PSA de 10 a 20 microgramas/L (10 a 20 nanogramas/mL)
- Risco intermediário baixo: $\leq 50\%$ de biópsias positivas
- Risco intermediário alto: $> 50\%$ de biópsias positivas
- Alto risco: $\geq T2c$ (MD Anderson T3-T4) e/ou índice de Gleason 8 a 10 ou PSA > 20 microgramas/L (> 20 nanogramas/mL)

Grupos de risco do Memorial Sloan-Kettering/Seattle[5]

- Baixo risco: T1-T2a, índice de Gleason ≤ 6 e um PSA ≤ 10 microgramas/L (≤ 10 nanogramas/mL)
- Risco intermediário: $\geq T2c$ ou superior ou índice de Gleason 7 a 10 ou PSA > 10 microgramas/L (> 10 nanogramas/mL)
- Alto risco: 2 a 3 fatores de risco intermediário

Grupos de risco de NCCN[6]

- Risco muito baixo: T1c, índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1, PSA < 10 microgramas/L (< 10 nanogramas/mL), < 3 amostras de biópsia positivas e $\leq 50\%$ de câncer em qualquer amostra, e densidade de PSA < 0.15 micrograma/L/g (< 0.15 nanograma/mL/g)
- Baixo risco: T1-T2a e índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1 e PSA < 10 microgramas/L (< 10 nanogramas/mL)
- Risco intermediário favorável: T2b/T2c ou índice de Gleason 7 (3+4)/grupo de grau 2 ou PSA 10 a 20 microgramas/L (10 a 20 nanogramas/mL) e porcentagem de amostras de biópsias positivas $< 50\%$
- Risco intermediário desfavorável: T2b/T2c ou índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2 ou índice de Gleason 4+3 (7)/grupo de grau 3 ou PSA de 10 a 20 microgramas/L (10 a 20 nanogramas/mL)
- Alto risco: T3a ou índice de Gleason 8/grupo de grau 4 ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5 ou PSA > 20 microgramas/L (> 20 nanogramas/mL)
- Risco muito alto: T3b/T4 ou padrão primário de Gleason 5 ou > 4 amostras com índice de Gleason de 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5

Prevenção primária

Alguns autores revelaram uma redução de 25% no risco de câncer de próstata em homens tratados com a finasterida, um inibidor da 5-alfa-redutase (5-ARI).^[20] O 5-ARI reduz o risco de câncer de próstata, mas pode aumentar o risco de doença de alto grau em homens que estão se submetendo a rastreamento regular para câncer de próstata usando o antígeno prostático específico (PSA) e o exame de toque retal. Os efeitos são consistentes em raça, história familiar e idade, mas limitados a homens com valores de antígeno prostático específico (PSA) inicial <4 microgramas/L (<4 nanogramas/mL).

Outro ensaio clínico randomizado e controlado investigou o efeito da dutasterida no risco do câncer de próstata. Em geral, nos anos de 1 a 4, entre 6706 homens que se submeteram à biópsia por agulha, havia 220 tumores com um índice de Gleason de 7 a 10 entre 3299 homens no grupo da dutasterida e 233 entre 3407 homens no grupo do placebo ($P = 0.81$). Durante os anos de 3 a 4, havia 12 tumores com um índice de Gleason de 8 a 10 no grupo da dutasterida, se comparado com somente 1 no grupo do placebo ($P = 0.003$). A terapia com dutasterida, se comparada com o placebo, resultou na redução da taxa de retenção urinária aguda (1.6% versus 6.7%, uma redução relativa de 77.3%). A incidência de efeitos adversos foi similar a dos estudos com terapia de dutasterida para hiperplasia prostática benigna, exceto que neste estudo, em comparação com estudos prévios, a incidência relativa da categoria composta de insuficiência cardíaca foi maior no grupo de dutasterida que no grupo de placebo (0.7% [30 homens] versus 0.4% [16 homens]).^[21]

Não é claro o impacto do 5-ARI nas taxas absolutas ou relativas de câncer de próstata em homens que não passam por rastreamento regular. As informações são inadequadas para avaliar o impacto do 5-ARI na mortalidade.^[22] Neste ponto, parece que a dutasterida e a finasterida não previnem o câncer de próstata, mas regredem temporariamente o tamanho dos tumores com baixo potencial letal. Esses medicamentos diminuem os níveis de PSA e, assim, podem oferecer aos homens uma sensação falsa de segurança que, por sua vez, atrasa o diagnóstico apropriado possibilitando a ocorrência da doença de grau mais alto.

Uma dieta com baixo teor de gordura ajuda a reduzir o risco de evoluir para câncer de próstata. Uma diminuição significativa no PSA foi observada em alguns estudos usando uma dieta vegana com baixo teor de gordura, bebida de soja ou suplemento com licopeno. Embora não seja frequentemente relatado como um endpoint, um aumento significativo no PSA foi observado em um estudo com suplemento de licopeno. Os estudos foram limitados pela confiabilidade no biomarcador secundário PSA, tamanho da amostra e duração do estudo.^[23] Não há evidência de que os suplementos de vitamina C e E ou selênio reduzam o risco de câncer de próstata.^{[24] [25] [26] [27] [28]} Da mesma forma, não foi demonstrado que polivitamínicos reduzem o risco de câncer de próstata.^[29] Devem ser realizados ensaios clínicos bem desenhados para aumentar o conhecimento, replicar os achados e avaliar o impacto das intervenções na dieta e de suplementos alimentares na recorrência e morbidades associadas ao tratamento.^[23]

Rastreamento

As recomendações de rastreamento variam. A American Cancer Society recomenda que os homens tenham uma “conversa de rastreamento” consciente sobre o câncer de próstata com o médico, ao chegarem aos 50 anos.^[30] Homens afro-americanos e com história familiar de câncer de próstata devem começar a discutir o rastreamento aos 45 anos, e os de alto risco (mais de um parente de primeiro grau em idade jovem), aos 40 anos. Todos os homens devem conhecer os riscos e benefícios do rastreamento na época apropriada, para que possam tomar decisões conscientes sobre como agir.^{[63] [64]} A American Urological Association fez uma revisão de suas diretrizes de rastreamento, e elas agora são semelhantes às diretrizes da American Cancer Society.^[31]

A US Preventive Services Task Force (USPSTF) publicou a recomendação de que os clínicos discutam, com homens de 55 a 69 anos de idade, as possíveis vantagens e desvantagens do rastreamento periódico do câncer de próstata baseado no antígeno prostático específico (PSA).^[65] Segundo a recomendação, a decisão sobre fazer ou não o rastreamento do câncer de próstata deve ser individualizada. A USPSTF não recomenda o rastreamento rotineiro em homens com idade igual ou superior a 70 anos. Não há nenhuma recomendação específica para afro-americanos ou para pessoas com história familiar de câncer de próstata. No entanto, a USPSTF ressalta que, ao tomar a decisão sobre o rastreamento, pacientes e médicos devem levar em consideração a história familiar, etnia, comorbidades clínicas, opinião do paciente sobre as

vantagens e desvantagens do rastreamento e resultados específicos do tratamento e outras necessidades de saúde.

O ensaio clínico de rastreamento de câncer de próstata, pulmões, colorretal e ovariano (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian [PLCO]), realizado nos EUA, constatou que a mortalidade por câncer de próstata era muito baixa e não diferia significativamente entre os pacientes que foram rastreados e os que não foram.[66] Por outro lado, o estudo randomizado europeu sobre rastreamento do câncer de próstata (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [ERSPC]) constatou uma redução na mortalidade por câncer de próstata no rastreamento baseado no PSA, em comparação com a ausência de rastreamento.[67] No entanto, o rastreamento foi associado a alto risco de diagnóstico exagerado.[67] Uma reanálise dos estudos PLCO e ERSPC (que levou em conta as diferenças de intensidade no rastreamento entre os estudos) concluiu que, em ambos os estudos, o rastreamento reduziu a mortalidade por câncer de próstata.[68]

Os resultados do estudo Finnish Prostate Cancer Screening Trial indicam que o rastreamento do câncer de próstata diminui a incidência de câncer de próstata avançado.[69] Entretanto, quando comparado ao braço de controle, o câncer de próstata detectado no braço de rastreamento apresentou com maior frequência ser localizado e de baixo grau devido ao aumento no diagnóstico. Os resultados de mortalidade obtidos no estudo de rastreamento randomizado Goteborg sobre o câncer de próstata baseado em população concluíram que os benefícios do rastreamento do câncer de próstata se comparam de modo favorável a outros programas de rastreamento de câncer.[70]

Para pessoas com alto risco (por exemplo, homens afro-americanos ou pessoas com história familiar de câncer de próstata), a razão de risco/benefício do rastreamento é desconhecida, mas pode ser mais favorável que na população geral. Em todos os casos, recomenda-se a discussão individualizada dos riscos e benefícios do rastreamento.

No Reino Unido, o NHS desenvolveu uma ferramenta de decisão para ajudar os pacientes a decidir se desejam realizar o teste de rastreamento do PSA. [\[NHS RightCare: prostate specific antigen testing decision aid\]](#)

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco de 65 anos se apresenta ao clínico geral com estado normal de saúde. Ele relata noctúria (1 episódio por noite) e micção com intervalos de 3 horas durante o dia. Ele nega incontinência, hematúria, disúria, frequência aumentada ou urgência urinária. Não apresenta queixas gastrointestinais. O exame físico revela uma próstata lisa e simétrica, com um volume aproximado de 40 mL.

Caso clínico #2

Um homem negro de 60 anos se apresenta ao clínico geral com queixas de dificuldade para urinar. Ele descreve um baixo fluxo urinário e uma sensação de micção incompleta. Ele descreve noctúria (5 episódios por noite) e que está tomando um alfabloqueador para isso com mínima melhora. Ele diz que pode ficar cerca de 60 a 90 minutos sem urinar. Ele nega sensibilidade suprapúbica, disúria ou hematúria. Ele nega também qualquer dor lombar ou queixas gastrointestinais. O exame retal revela uma próstata de aproximadamente 60 mL, assimétrica, com um nódulo grande de 2 centímetros na base direita.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os pacientes frequentemente se apresentam, após o rastreamento de rotina, com exame de toque retal (ETR) e antígeno prostático específico (PSA). Como alternativa, os pacientes podem apresentar sintomas e sinais de obstrução urológica. A biópsia de próstata (biópsia com agulha guiada por ultrassonografia transretal (USTR) ou fusão de exame de ressonância magnética (RM) e USTR) confirma o diagnóstico e ajuda na classificação. O estadiamento é determinado usando os estudos de imagem e biópsias, quando indicado.

Avaliação clínica

Os aspectos principais na história incluem um histórico familiar de câncer de próstata e um foco específico nos sintomas geniturinários, indicando potencialmente uma obstrução urinária (por exemplo, frequência, noctúria e hesitação). A hematúria e a disúria podem ser queixas em estágio mais avançado da doença. Raramente, o paciente pode manifestar sintomas sistêmicos de malignidade, inclusive perda de peso/anorexia, dor óssea, letargia e linfonodos palpáveis.

No exame físico da próstata, o tamanho total da glândula deve ser avaliado, além da consistência, simetria e presença de qualquer nódulos e indurações palpáveis. O tamanho normal da próstata é semelhante ao de uma noz.

Antígeno prostático específico (PSA)

O PSA é uma serina protease produzida pela próstata e secretada no líquido seminal onde está envolvida na liquefação do coágulo seminal. É também encontrado circulando no sangue na sua forma livre ou ligado às proteínas plasmáticas. Os níveis séricos do PSA podem ser elevados em pacientes com câncer de próstata; no entanto, outras condições não malignas (por exemplo, prostatite e hiperplasia prostática benigna) também podem aumentar os níveis PSA.

Nos EUA, o rastreamento do PSA pode ser feito em homens com idade superior a 50 anos, com expectativa de vida de, pelo menos, 10 anos (de acordo com as recomendações da American Cancer Society), mas as decisões são individualizadas após discussões sobre riscos e benefícios.[30] [31] O exame do PSA é geralmente combinado com o de ETR como parte do rastreamento, pois cerca de 25% dos homens diagnosticados com câncer de próstata têm PSA normal.[32]

O PSA total é o exame inicial preferido (ou seja, a soma das formas livre e ligada). Um valor de PSA total normal varia de 0 a 4 microgramas/L (0 a 4 nanogramas/mL); contudo, o nível máximo de normalidade pode variar de acordo com idade e etnia.[33] Níveis elevados de PSA precisam ser correlacionados com a idade do paciente, pois, normalmente, o PSA aumenta com a idade, independentemente da presença de câncer. Homens com níveis de PSA acima da média para sua faixa etária apresentam risco mais alto de câncer de próstata agressivo. Por outro lado, homens com 60 anos ou mais com PSA <1 micrograma/L (<1 nanograma/mL) ou homens com 75 anos ou mais com PSA <3 microgramas/L (<3 nanogramas/mL) apresentam risco muito mais baixo para câncer de próstata agressivo.[34]

Um aumento de 0.75 micrograma/L/ano (0.75 nanograma/mL/ano) no PSA pode ser um sinal de câncer, mesmo que ocorra dentro do intervalo normal.[35]

Em certas circunstâncias, pode ser útil medir a porcentagem de PSA livre: por exemplo, em homens com biópsias de próstata previamente negativas e cujo nível do PSA esteja entre 4 e 10 microgramas/L (4 e 10 nanogramas/mL).[36] Um PSA livre <10% sugere presença de câncer agressivo.

Embora não seja a prática de rotina, alguns médicos usam o tempo de duplicação do PSA (TDPSA) e a velocidade do PSA (VPSA) no contexto de pré-tratamento para prognosticar a resposta ao tratamento. Em um estudo, o TDPSA pré-operatório menor que 18 meses foi associado a um risco 5.79 vezes mais elevado de mortalidade específica do câncer após uma prostatectomia radical.[37] No mesmo estudo, a VPSA também foi significativamente associada à progressão bioquímica, progressão clínica e mortalidade específica do câncer. Atualmente, a VPSA é usada com mais frequência no contexto de pré-tratamento, ao passo que o TDPSA geralmente é reservado para monitoramento do PSA ao longo do acompanhamento do câncer.[38] Vários estudos avaliaram a VPSA e o TDPSA; entretanto, há controvérsias quanto ao valor desses exames como adjuvante para a avaliação do PSA de rotina.[39] [40]

Avaliações laboratoriais e patológicas

A biópsia de próstata é o primeiro passo na investigação e no diagnóstico do câncer de próstata se o rastreamento revelar PSA elevado e/ou ETR anormal sugestivos de câncer de próstata. As diretrizes sugerem considerar biópsia em homens com nível de PSA >3 microgramas/L (>3 nanogramas/mL).[6] [34] A biópsia com agulha guiada por ultrassonografia transretal (USTR) é o método mais comum de obtenção de amostras para a biópsia da próstata. No entanto, a biópsia guiada por fusão de RM-USTR está se tornando cada vez mais disponível. A biópsia do tipo RM-USTR detecta o câncer de próstata clinicamente significativo em um número maior de homens em comparação com a biópsia padrão guiada por ultrassonografia.[41] [42] Isso é obtido com menos biópsias em menos homens, associado a uma redução no diagnóstico de câncer clinicamente não significativo.

Durante a biópsia, são obtidas de 10 a 12 amostras (5 ou 6 para cada lado). Geralmente, o laudo patológico comenta sobre a presença de neoplasia intraepitelial prostática ou carcinoma, o índice de Gleason e o percentual de cada amostra positiva, além da presença de invasão perineural.

Na presença de um biópsia negativa e PSA elevado, um acompanhamento rigoroso com ETR e PSA deve ser realizado nos 6 a 12 meses após a biópsia negativa. Técnicas de imagem mais avançadas, como RNM multiparamétrica, também podem ser úteis em guiar a seleção de pacientes para repetição da biópsia.[6] [43]

Juntamente com a biópsia, o hemograma completo de rotina, os testes da função hepática, a função renal e os níveis de testosterona são exames iniciais recomendados que ajudam no manejo.

Exames por imagem

Se for realizado um diagnóstico de câncer da próstata em um paciente assintomático com uma expectativa de vida de 5 anos, não são necessárias investigações ou tratamentos adicionais até aparecerem os sintomas, a menos que uma doença de alto risco esteja presente.[6] Se for realizado um diagnóstico de câncer de próstata em um paciente com uma expectativa de vida maior que 5 anos ou se a doença estiver sintomática, então são recomendados exames de imagem.

Uma cintilografia óssea deve ser solicitada em um paciente com cT1 e PSA >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL) ou cT2 e PSA >10 microgramas/L (>10 nanogramas/mL), índice de Gleason ≥ 8 ou doença em cT3 ou cT4 e quando o paciente estiver sintomático.[6] As radiografias simples devem ser realizadas para correlacionar os achados na cintilografia óssea.

Uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) pélvica (dependendo da preferência e disponibilidade da instituição) deve ser solicitada para o estágio clínico T3, T4 ou T1-T2 com risco de envolvimento de linfonodos >10% (por exemplo, com nomograma de Partin).[44] [Prostate cancer: the Partin tables] Para facilitar o diagnóstico, esses exames também devem ser considerados em pacientes com PSA elevado que tenham tido várias biópsias guiadas por USTR negativas.[45]

Na doença mais avançada, especialmente na presença de doença metastática em um osso que sustenta peso, a avaliação cirúrgica ortopédica é necessária para determinar se a estabilização cirúrgica é necessária.

Em comparação com os exames de imagem tradicionais, demonstrou-se que a tomografia por emissão de pósitrons/TC com fluoreto de sódio ^{18}F melhora a sensibilidade e a especificidade para detectar metástases ósseas e que a colina radiomarcada detecta doenças metastáticas e recorrentes mais precocemente.[46]

Fatores de risco

Fortes

idade >50 anos

- Entre os fatores de risco conhecidos do câncer de próstata, a idade é o mais importante.[17]
- Dados de autópsia indicam que 70% dos homens com mais de 80 anos de idade e 40% dos homens com mais de 50 anos de idade apresentam evidência patológica de câncer de próstata.[18]

etnia negra

- Por razões desconhecidas, a incidência de câncer de próstata nos EUA é a mais alta entre homens negros.[1] Os homens negros têm probabilidade duas vezes maior de morrer dessa doença, em comparação com homens brancos.[1]

descendentes norte-americanos ou europeus norte-ocidentais

- A incidência é notoriamente maior nas populações norte-americanas e europeias norte-ocidentais e menor nas asiáticas, africanas, e da América Central e do Sul.[19]

história familiar de câncer de próstata

- Um grande estudo de controle de caso mostrou um risco 2 vezes mais elevado de câncer de próstata em homens com história familiar em um único parente de primeiro grau, um risco 5 vezes maior em caso de 2 parentes afetados e um risco relativo de 10.9 em caso de 3 parentes de primeiro grau com câncer de próstata.[13]

alimentação com alto teor de gordura

- Dietas com alto teor de gordura podem aumentar o risco relativo de câncer de próstata por um fator de 1.6 a 1.9.[11]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores incluem idade acima de 50 anos, etnia negra e história familiar de câncer de próstata.

antígeno prostático específico (PSA) elevado (comum)

- Achado mais frequentemente apresentado. Níveis elevados de PSA precisam ser correlacionados com a idade do paciente, pois, normalmente, o PSA aumenta com a idade, independentemente da presença de câncer.

Outros fatores de diagnóstico**noctúria (comum)**

- Não é muito comum em doença de baixo risco. Se presente, pode ser uma indicação de estágio T mais alto ou hiperplasia prostática benigna.

polaciúria (comum)

- Não é muito comum em doença de baixo risco. Se presente, pode ser uma indicação de estágio T mais alto ou hiperplasia prostática benigna.

hesitação urinária (comum)

- Não é muito comum em doença de baixo risco. Se presente, pode ser uma indicação de estágio T mais alto ou hiperplasia prostática benigna.

disúria (comum)

- Não é muito comum em doença de baixo risco. Se presente, pode ser uma indicação de estágio T mais alto ou hiperplasia prostática benigna.

exame de toque retal anormal (comum)

- Menos comum, desde que o rastreamento por antígeno prostático específico tenha sido amplamente adotado.
- Próstata nodular, assimétrica.

hematúria (incomum)

- Não é muito comum em doença de baixo risco. Caso estiver presente, pode ser uma indicação de estágio T mais alto ou outro problema no trato urinário não relacionado.

perda de peso/anorexia (incomum)

- Associada à doença metastática avançada.

letargia (incomum)

- Associada à doença metastática avançada.

dor óssea (incomum)

- Associada à doença metastática avançada.

linfonodos palpáveis (incomum)

- Associada à doença metastática avançada.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|---|---|
| <p>antígeno prostático específico (PSA) sérico</p> <ul style="list-style-type: none"> Os níveis séricos do PSA podem ser elevados em pacientes com câncer de próstata; no entanto, outras condições não malignas (por exemplo, prostatite e hiperplasia prostática benigna) também podem aumentar os níveis PSA. Nos EUA, o rastreamento do PSA pode ser feito em homens com idade superior a 50 anos, com expectativa de vida de, pelo menos, 10 anos (de acordo com as recomendações da American Cancer Society), mas as decisões são individualizadas após discussões sobre riscos e benefícios.[30] [31] O exame do PSA é geralmente combinado com o de exame de toque retal como parte do rastreamento, pois cerca de 25% dos homens diagnosticados com câncer de próstata têm PSA normal.[32] O PSA total é o exame inicial preferido (ou seja, a soma das formas livre e ligada). Um valor de PSA normal varia de 0 a 4 microgramas/L (0 a 4 nanogramas/mL); contudo, o nível máximo de normalidade pode variar de acordo com a idade e etnia. Níveis elevados de PSA precisam ser correlacionados com a idade do paciente, pois, normalmente, o PSA aumenta com a idade, independentemente da presença de câncer. Homens com níveis de PSA acima da média para sua faixa etária apresentam risco mais alto de câncer de próstata agressivo. Um aumento de 0.75 micrograma/L/ano (0.75 nanograma/mL/ano) no PSA pode ser um sinal de câncer, mesmo que ocorra dentro do intervalo normal.[35] Em certas circunstâncias, pode ser útil medir a porcentagem de PSA livre: por exemplo, em homens com biópsias de próstata previamente negativas e cujo nível do PSA esteja entre 4 e 10 microgramas/L (4 e 10 nanogramas/mL).[36] Um PSA livre <10% sugere presença de câncer agressivo. Embora não seja a prática de rotina, alguns médicos usam o tempo de duplicação do PSA (TDPSA) e a velocidade do PSA (VPSA) no contexto de pré-tratamento para prognosticar a resposta ao tratamento. Em um estudo, o TDPSA pré-operatório menor que 18 meses foi associado a um risco 5.79 vezes mais elevado de mortalidade específica do câncer após uma prostatectomia radical.[37] No mesmo estudo, a VPSA também foi significativamente associada à progressão bioquímica, progressão clínica e mortalidade específica do câncer. Atualmente, a VPSA é usada com mais frequência no contexto de pré-tratamento, ao passo que o TDPSA geralmente é reservado para monitoramento do PSA ao longo do acompanhamento do câncer.[38] Vários estudos avaliaram a VPSA e o TDPSA; entretanto, há controvérsias quanto ao valor desses exames como adjuvante para a avaliação do PSA de rotina.[39] [40] | <p>>4 microgramas/L (>4 nanogramas/mL)</p> |
| <p>testosterona</p> <ul style="list-style-type: none"> Exame inicial em pacientes para os quais se considera privação androgênica.[47] | <p>normal</p> |

| Exame | Resultado |
|--|---|
| TFHs <ul style="list-style-type: none"> Exame inicial em pacientes para os quais se considera terapia de privação androgênica, devido ao risco de hepatite. | normal |
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Exame inicial em pacientes para os quais se considera privação androgênica. Pode ser necessária a transfusão sanguínea na anemia sintomática. | normal, exceto em doença metastática avançada |
| função renal <ul style="list-style-type: none"> Exame inicial em pacientes para os quais se considera privação androgênica. O resultado anormal dos testes da função renal pode indicar doença mais localmente avançada, com o tumor provocando obstrução dos ureteres, resultando em insuficiência renal. | normal, exceto em doença avançada localmente, provocando obstrução |
| biópsia de próstata <ul style="list-style-type: none"> Biópsias com agulha guiada por ultrassonografia transretal (USTR) ou fusão de RNM e USTR podem ser usadas para confirmar o diagnóstico e ajudar na classificação. A biópsia com agulha guiada por USTR é o método mais comum. No entanto, a biópsia guiada por fusão de RM-USTR está se tornando cada vez mais disponível. A biópsia do tipo RM-USTR detecta o câncer de próstata clinicamente significativo em um número maior de homens em comparação com a biópsia padrão guiada por ultrassonografia.[41] [42] Isso é obtido com menos biópsias em menos homens, associado a uma redução no diagnóstico de câncer clinicamente não significativo. Durante a biópsia, são obtidas de 10 a 12 amostras (5 ou 6 para cada lado). Geralmente, o laudo patológico comenta sobre a presença de neoplasia intraepitelial prostática ou carcinoma, o índice de Gleason e o percentual de cada amostra positiva, além da presença de invasão perineural. Na classificação de estadiamento do câncer TNM da American Joint Commission, o índice de Gleason e o sistema de classificação da International Society of Urologic Pathologists (ISUP) são usados em conjunto para classificar as biópsias de câncer de próstata.[2] O índice de Gleason consiste na soma de duas escalas de 1 a 5 que indicam o grau de diferenciação das linhagens celulares predominantes do tumor.[48] O sistema de classificação da ISUP foi mais recentemente modificado e estratifica os tumores de câncer de próstata em grupos de grau (1-5) com base no índice de Gleason (o grau 1 corresponde ao índice de Gleason ≤6; o grau 2, ao índice de Gleason 3+4, o grau 3, ao índice de Gleason 4+3; o grau 4, ao índice de Gleason 8; e o grau 5, ao índice de Gleason 9 ou 10).[49] [50] | células malignas detectadas em uma ou mais amostras de biópsia (atribuídas ao grupo de grau 1 a 5) |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|--|---|
| cintilografia óssea <ul style="list-style-type: none"> Devido ao baixo risco de metástases ósseas em pacientes com doença em estágio inicial, a capacidade de detecção por meio de cintilografia óssea é baixa, a menos que o antígeno prostático específico (PSA) seja >20 microgramas/L (20 nanogramas/mL).^[51] Uma cintilografia óssea deve ser solicitada em um paciente com cT1 e PSA >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL) ou cT2 e PSA >10 microgramas/L (>10 nanogramas/mL), índice de Gleason ≥8 ou doença em cT3 ou cT4 e quando o paciente estiver sintomático.^[6] | positiva |
| radiografias simples <ul style="list-style-type: none"> As radiografias simples devem ser usadas para correlacionar qualquer achado positivo na cintilografia óssea. | lesões líticas ou blásticas |
| tomografia computadorizada (TC) pélvica <ul style="list-style-type: none"> Realizada se o paciente apresentar doença em estágio clínico T3/T4 ou T1/T2, com risco de envolvimento de linfonodos >10% (por exemplo, avaliado com o nomograma de Partin).^[6] ^[44] ^[Prostate cancer: the Partin tables] Para facilitar o diagnóstico, também deve ser considerada em pacientes com antígeno prostático específico elevado que tenham tido várias biópsias guiadas por ultrassonografia transretal negativas.^[45] A função primária da TC no câncer de próstata é avaliar o tamanho da próstata e a presença de linfonodos pélvicos aumentados. A doença intraprostática, a extensão extracapsular ou o envolvimento da vesícula seminal não podem ser avaliados com precisão pela TC, pois esta carece de resolução suficiente em tecidos moles. | próstata aumentada e/ou linfonodos pélvicos aumentados |
| ressonância nuclear magnética (RNM) pélvica/RNM endorretal <ul style="list-style-type: none"> Realizada se o paciente apresentar doença em estágio clínico T3/T4 ou T1/T2, com risco de envolvimento de linfonodos >10% (por exemplo, avaliado com o nomograma de Partin).^[6] ^[44] ^[Prostate cancer: the Partin tables] Realizada na presença de doença de risco alto ou intermediário e se o achado da doença fora da próstata alterar a decisão de manejo (isto é, descartar cirurgia ou adicionar privação androgênica à radioterapia). Para facilitar o diagnóstico, também deve ser considerada em pacientes com antígeno prostático específico elevado que tenham tido várias biópsias guiadas por ultrassonografia transretal negativas.^[45] Em imagens axiais ponderadas em T1, a próstata observa-se homogênea e a anatomia zonal não é facilmente diferenciada. Contudo, permite identificar a doença linfonodal e óssea. Em imagens axiais ponderadas em T2, a anatomia zonal da próstata é nitidamente visualizada. A zona periférica é, normalmente, de intensidade de sinal alta. Ao contrário do tumor, que aparece com intensidade de sinal baixa. | a lesão intraprostática suspeita na imagem ponderada em T2 ou o linfonodo aumentado ou a lesão óssea observada na imagem ponderada em T1 |

Novos exames

| Exame | Resultado |
|--|---|
| biomarcadores urinários <ul style="list-style-type: none"> A detecção do câncer de próstata na urina é tecnicamente viável, como demonstram vários estudos à prova de princípio, mas poucos marcadores foram validados em múltiplos conjuntos grandes de amostras.[52] | detecção de biomarcadores específicos |
| biomarcadores séricos <ul style="list-style-type: none"> Os biomarcadores genéticos podem ajudar no rastreamento da doença, melhorar a discriminação prognóstica e melhorar a predição da resposta ao tratamento. Porém, a maioria dos marcadores não foi validada de forma prospectiva para fornecer informações prognósticas ou preditivas úteis nem melhoras nos parâmetros clinicopatológicos já em uso.[53] | detecção de biomarcadores específicos |
| tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC com fluoreto de sódio 18F e PET/TC com colina 11C <ul style="list-style-type: none"> Em comparação com os exames de imagem tradicionais, foi demonstrado que a tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC melhora a sensibilidade e a especificidade para detectar metástases ósseas e foi demonstrado que a colina radiomarcada detecta doença metastática e recorrente mais precocemente.[46] | detecção de metástases ósseas |
| ensaio do antígeno de câncer de próstata 3 (PCA3) <ul style="list-style-type: none"> Detecta o PCA3 na urina. O PCA3 é um ácido ribonucleico (RNA) não codificado de tecido específico que é superexpresso no câncer de próstata. Ele parece ser mais útil para determinar quais homens com biópsias prévias negativas devem repeti-la (isto é, aqueles com escore PCA3 >35).[54] [55] Foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para uso em homens com 50 anos de idade ou mais que tenham tido, pelo menos, uma biópsia de próstata negativa anterior e para quem é recomendada uma biópsia de repetição. No entanto, seu uso ainda não foi amplamente adotado. Uma revisão sistemática concluiu que o uso do PCA3 no câncer de próstata não agrega nenhum benefício clínico em combinação com exames existentes, tomografias e critérios clínicos.[56] | Escore de PCA3 >35 |
| Fusões de gene TMPRSS2-ERG <ul style="list-style-type: none"> Fusões de gene TMPRSS2-ERG são comumente encontradas no câncer de próstata.[54] [57] Seu uso como biomarcador do câncer de próstata está sendo investigado. | detecção de fusões de gene TMPRSS2-ERG |

| Exame | Resultado |
|--|--|
| índice de saúde da próstata (PHI) <ul style="list-style-type: none"> • Fornece a estratificação de risco para o câncer de próstata, combinando medidas do antígeno prostático específico (PSA) livre, PSA total e uma forma precursora do PSA a partir de um exame de sangue. • Foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA como auxílio para optar por uma biópsia de repetição em homens com níveis de PSA entre 4 e 10 microgramas/L (4 e 10 nanogramas/mL). Uma revisão sistemática concluiu que o uso do PHI no câncer de próstata não agrega nenhum benefício clínico em combinação com exames existentes, tomografias e critérios clínicos.[56] | escore de baixo risco para câncer de próstata: 0 a 20; escore de risco moderado: 21–39.9; escore de alto risco: ≥40 |
| Teste de 4Kscore <ul style="list-style-type: none"> • Mede os níveis plasmáticos de quatro proteínas caliceínas derivadas da próstata (antígeno prostático específico total [PSA], PSA livre, PSA intacto e caliceína humana 2) para avaliar o risco de câncer de próstata agressivo (índice de Gleason ≥7).[58] [59] [60] • O 4Kscore não foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA. | baixo risco: <7.5%; risco moderado: 7.5% a 19.9%; alto risco: ≥20% |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---------------------------------------|--|--|
| Hiperplasia prostática benigna | <ul style="list-style-type: none"> • Com frequência, os sintomas em um paciente com hiperplasia prostática benigna (HPB) podem ser idênticos aos de um paciente com câncer de próstata em estágio avançado. • Normalmente, na HPB, a próstata se encontra mais flexível, sem nódulos palpáveis. Nódulos endurecidos sugerem malignidade. | <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de próstata positiva é o teste mais específico e sensível para diferenciar entre câncer de próstata e HPB. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---------------------------|--|---|
| Prostatite crônica | <ul style="list-style-type: none"> A prostatite crônica se manifesta por um período de duração longo, de mais de 3 meses a vários anos, com sintomas de polaciúria, disúria, dispareunia no sexo masculino e, ocasionalmente, hematospermia. Esse último sintoma deve ser diferenciado do carcinoma prostático. | <ul style="list-style-type: none"> O exame microscópico das secreções prostáticas obtidas pode revelar a presença de leucócitos indicativos de inflamação. O antígeno prostático específico (PSA) sérico, normalmente, é discretamente elevado na prostatite crônica. Nos casos de alta suspeita clínica de prostatite crônica, pode ser útil tratar o paciente com um ciclo de antibióticos e repetir o PSA para avaliar a resposta, antes de recomendar a biópsia de próstata para descartar câncer de próstata. |

Critérios de diagnóstico

Índice de Gleason[48]

O índice de Gleason é usado para classificar tumores da próstata obtidos em biópsia. A amostra de biópsia positiva recebe uma pontuação de 1 a 5, com base no grau de diferenciação estrutural do tumor.

O índice de Gleason é obtido ao atribuir um grau primário ao grau predominante presente e um grau secundário ao segundo grau mais predominante; por exemplo, um tumor com células de grau 3 e 2 equivale ao índice de Gleason 5. Os índices de Gleason abaixo de 6 são raramente registrados nos casos atuais.

- Tumor de baixo grau: índice de Gleason ≤ 6
- Tumor de grau intermediário: índice de Gleason 7
- Tumor de alto grau: índice de Gleason 8 a 10

Sistema de classificação da International Society of Urologic Pathologists (ISUP)[49] [50]

O sistema de classificação da ISUP estratifica os tumores de câncer de próstata nos seguintes grupos de grau com base no índice de Gleason:

- O grupo de grau 1 corresponde ao índice de Gleason ≤ 6
- O grupo de grau 2 corresponde ao índice de Gleason 7 (3+4)
- O grupo de grau 3 corresponde ao índice de Gleason 7 (4+3)
- O grupo de grau 4 corresponde ao índice de Gleason 8
- O grupo de grau 5 corresponde aos índices de Gleason 9 ou 10

Índice de sintomas da American Urological Association (AUA)[61]

Ele é usado como um instrumento de classificação de sintomas na avaliação inicial de pacientes.

É uma série autoadministrada de 7 perguntas quantificando objetivamente os sintomas urinários. Quando o sistema AUA for usado, os sintomas deverão ser classificados como:

- Leve (0 a 7)
- Moderado (8 a 19)
- Grave (20 a 35).

Essa ferramenta pode ser usada como um fator para guiar a seleção de tratamento e um referencial para acompanhamento, após o tratamento.^[62]

[VIDEO: Escore de sintomas prostáticos]

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento pode consistir em observação, vigilância ativa (também conhecida como conduta expectante), terapia de privação androgênica (TPA), radioterapia por feixe externo (EBRT), braquiterapia, prostatectomia radical ou uma combinação de 2 ou mais destas modalidades.

A decisão do tratamento depende dos fatores abaixo:

- O grupo de risco no qual o paciente foi incluído no diagnóstico (isto é, risco muito baixo, baixo, intermediário, alto ou muito alto). Recomenda-se basear-se nas diretrizes sobre risco da National Comprehensive Cancer Network e nas diretrizes da American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology[6] [71]
- A sobrevida projetada para o paciente (normalmente, se mais de 10 anos ou não) se baseia na idade e nas comorbidades. A International Society of Geriatric Oncology recomenda que homens com idade superior a 70 anos sejam rastreados quanto a comorbidades potencialmente reversíveis, condições que possam limitar a expectativa de vida (e, portanto, afetar as recomendações de tratamento) e a presença de demência. As recomendações indicam o uso dos instrumentos G8 e Mini-COG como ferramentas de rastreamento para avaliar o estado de saúde; achados anormais devem suscitar uma avaliação mais aprofundada antes de estabelecer as recomendações finais de tratamento[72]
- Preferências do paciente (efeitos colaterais do tratamento em comparação com a convivência com o câncer)

Os nomogramas fornecem melhores estimativas de risco individualizadas relacionadas à doença, que facilitam as decisões relacionadas ao manejo. Dentre as ferramentas preditivas atualmente disponíveis, os nomogramas apresentam maior precisão e melhores características discriminativas para prever os desfechos em pacientes com câncer de próstata.[73]

Observação e vigilância ativa

A observação envolve o monitoramento da evolução da doença a fim de administrar uma terapia paliativa quando os sintomas surgirem ou quando houver uma alteração nos achados clínicos ou nos níveis do antígeno prostático específico (PSA) (ou seja, >100 microgramas/L [>100 nanogramas/mL]) que sugiram iminência dos sintomas.[6]

A vigilância ativa envolve o monitoramento com o uso adicional de biópsias da próstata até que os sintomas ou sinais da doença se tornem clinicamente evidentes com a expectativa de administrar o tratamento definitivo (por exemplo, radioterapia, prostatectomia radical ou TPA) se houver progressão da doença.

Em ambas as abordagens, o PSA e o exame de toque retal são verificados/realizados não mais do que a cada 6 meses e 12 meses, respectivamente, salvo se clinicamente indicado.[6] Para uma vigilância ativa, repita a biópsia da próstata no máximo a cada 12 meses, salvo se clinicamente indicado.[6] Considere uma ressonância nuclear magnética multiparamétrica se houver suspeita de câncer anterior e/ou agressivo quando o PSA aumentar e as biópsias sistemáticas da próstata forem negativas.

Terapia de privação androgênica (TPA)

A TPA pode ser obtida por castração cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou terapia com antagonista ou agonista de hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) com ou sem antiandrogênio.[74]

Ao iniciar o agonista de LHRH em pacientes com doença metastática, é importante iniciar a terapia antiandrogênica não esteroideal (por exemplo, bicalutamida) alguns dias antes da terapia do agonista do LHRH e 1 semana após o começo, para prevenir os sintomas relacionados ao pico de testosterona. O uso de um antiandrogênio não esteroideal antes de um agonista de LHRH em pacientes sem doença metastática ainda não foi estudado formalmente; portanto, os padrões de prática variam. O tamoxifeno profilático é fornecido para a redução de eventos na mama induzidos pela bicalutamida e não parece afetar o controle da doença com base na supressão de PSA.[75]

Os antagonistas do LHRH (por exemplo, degarelix) bloqueiam os receptores de LHRH na hipófise, resultando em uma redução significativa no LH circulante e, conseqüentemente, na diminuição da síntese de testosterona.[76]

Radioterapia por feixe externo (EBRT)

A EBRT aplica a radiação no tecido canceroso, com precisão. Normalmente, é administrada diariamente (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas. No entanto, os dados sugerem que o hipofracionamento (ou seja, ciclos mais curtos de tratamento ao longo de 4 a 6 semanas usando doses diárias maiores (>2-4 Gy) de radiação, mas doses totais menores (56-72 Gy)) pode produzir resultados equivalentes aos dos programas de tratamento tradicionais.[77] Se a escolha for a radiação por feixe externo, hipofracionamento poderá ser usado para reduzir a duração do tratamento, embora essa abordagem possa aumentar o risco de efeitos colaterais gastrointestinais e/ou geniturinários.[78]

A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

Braquiterapia

Pode-se administrar braquiterapia (taxa de dose baixa ou alta) como monoterapia, ou com EBRT e TPA (ou seja, reforço com braquiterapia), de acordo com o risco.[6] [79]

A braquiterapia de baixa taxa de dose envolve o implante transperineal permanente de fontes radioativas na glândula prostática sem nenhuma incisão. A dose de radiação mais alta é confinada à próstata e a um pequeno volume do tecido adjacente. A intensidade da radiação diminui com o tempo e depende da meia-vida do isótopo usado.

A braquiterapia com alta taxa de dose envolve a colocação transperineal de cateteres de tratamento, pelos quais uma fonte radioativa individual é roboticamente aplicada, de forma temporária, em várias posições fixas para alcançar uma dose conformacional de radiação na próstata. No final do tratamento, os cateteres são removidos, e o tratamento é repetido várias vezes até se obter a dose curativa para a próstata.

Prostatectomia radical

A prostatectomia radical é uma opção (dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia) quando o tumor apresenta-se confinado à próstata; os linfonodos podem ser ressecados dependendo dos preditores do nomograma. Classicamente, a próstata é completamente removida por excisão da uretra na junção prostatomembranosa. Além disso, a próstata e a cápsula prostática, as vesículas seminais, a ampola e o canal deferente também são removidos. Entre as 2 abordagens

clássicas (retropúbica e perineal), a abordagem retropúbica é preferida por muitos urologistas, pois facilita o acesso para a ressecção de linfonodos pélvicos.

As prostatectomias radicais com assistência laparoscópica e robótica são abordagens mais recentes que envolvem 4 pequenas incisões no abdome, através das quais a próstata é removida, teoricamente poupando os nervos que seriam danificados com mais facilidade por uma abordagem retropúbica ou perineal.[80] [81] Uma revisão Cochrane constatou que a prostatectomia radical com assistência laparoscópica ou robótica pode reduzir o período de internação e o número de transfusões de sangue, em comparação com a prostatectomia radical com cirurgia aberta. No entanto, as melhoras em termos de resultados oncológicos (por exemplo, recorrência ou sobrevida) foram inconclusivas.[82] As complicações parecem ser semelhantes entre os procedimentos.

Dados de longo prazo indicam que a prostatectomia radical em homens com câncer de próstata clinicamente localizado está associada a uma menor incidência de progressão da doença do que o monitoramento ativo[83] ou a observação.[84] A prostatectomia radical não se mostrou associada a nenhuma redução significativa da mortalidade por todas as causas ou específica do câncer de próstata em comparação com a observação.[84] A prostatectomia radical não se mostrou associada ao aumento da frequência de eventos adversos em comparação com a observação.[84]

Pacientes submetidos à prostatectomia radical nos quais se tenham constatado margens positivas (sem linfonodos positivos) podem receber tratamento adjuvante com EBRT[85] [86] ou observação. Se forem encontrados linfonodos positivos (independentemente do estado da margem), pode-se então administrar tratamento adjuvante com TPA[87] ou manter a observação.

Doença de muito baixo risco

Para doenças de muito baixo risco, todos os critérios a seguir devem ser atendidos:[6]

- Tumor T1c
- PSA <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL)
- Índice de Gleason ≤6/grupo de grau 1
- Menos de 3 amostras de biópsia prostáticas positivas, ≤50% de câncer em qualquer amostra
- Densidade do PSA <0.15 micrograma/L/g (<0.15 nanograma/mL/g).

A opção de tratamento para pacientes com doença de muito baixo risco e expectativa de vida inferior a 10 anos é a observação. Se a expectativa de vida for de 10 a 20 anos, a opção de tratamento será a vigilância ativa. Para pacientes com expectativa de vida de 20 anos ou mais, as opções são: [88] [89] [90]

- Vigilância ativa
- EBRT
- Braquiterapia
- Prostatectomia radical com ou sem dissecação de linfonodos pélvicos (com base na avaliação do nomograma), dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia.

O principal objetivo do tratamento em pacientes com doença de muito baixo risco e expectativa de vida de 20 anos ou mais é a cura.

Doença de baixo risco

Para doenças de baixo risco, todos os critérios a seguir devem ser atendidos:

- Tumor T1/T2a
- Índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1
- PSA < 10 microgramas/L (< 10 nanogramas/mL).

A opção de tratamento para pacientes com doença de baixo risco e expectativa de vida inferior a 10 anos é a observação. Se a expectativa de vida for de 10 anos ou mais, as opções de tratamento incluirão:[88] [89] [90]

- Vigilância ativa
- EBRT
- Braquiterapia
- Prostatectomia radical com ou sem dissecação de linfonodos pélvicos (com base na avaliação do nomograma), dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia.

O principal objetivo do tratamento em pacientes com doença de baixo risco e expectativa de vida de 10 anos ou mais é a cura.

Doença de risco intermediário favorável ou desfavorável

Em caso de doença de risco intermediário favorável, os pacientes apresentam uma das seguintes condições além de uma amostra de biópsia positiva $< 50\%$:

- Tumor T2b-c
- Índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2
- PSA entre 10 e 20 microgramas/L (10-20 nanogramas/mL).

As opções de tratamento para pacientes com doença de risco intermediário favorável são geralmente iguais às dos pacientes com doença de baixo risco,[88] [89] [90] exceto pelo fato de que a EBRT ou a braquiterapia podem ser oferecidas àqueles com expectativa de vida inferior a 10 anos. A cura é o principal objetivo do tratamento para estes pacientes.

Em caso de doença de risco intermediário desfavorável, os pacientes apresentam uma ou mais das seguintes condições:[6]

- Tumor T2b-c
- Índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2, ou índice de Gleason 4+3 (7)/grupo de grau 3
- PSA entre 10 e 20 microgramas/L (10 e 20 nanogramas/mL).

As opções de tratamento para pacientes com doença de risco intermediário desfavorável e expectativa de vida inferior a 10 anos são:

- EBRT com ou sem TPA (com ou sem reforço de braquiterapia)
- Observação.

Se a expectativa de vida for de 10 anos ou mais, as opções de tratamento serão:

- EBRT com ou sem TPA (com ou sem reforço de braquiterapia)
- Prostatectomia radical com ou sem dissecação de linfonodos pélvicos (com base na avaliação do nomograma), dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia.

Não há nenhuma abordagem padrão para o tratamento de pacientes com doença de risco intermediário. São poucos os estudos clínicos randomizados que já compararam a eficácia entre os tratamentos primários. É difícil avaliar a eficácia e os danos comparativos de tratamentos de câncer de próstata

localizado, devido às limitações das evidências.[91] A escolha do tratamento pode também ser influenciada pelo fato de o paciente acreditar que haverá perda ou diminuição da atividade sexual e pequeno risco de incontinência urinária, caso a intervenção cirúrgica seja a terapia escolhida. O desfecho adverso da radioterapia também foi claramente documentado.[92]

O fracionamento convencional (ou seja, 1.8-2 Gy por fração) é recomendado se a EBRT for escolhida, pois o hipofracionamento não demonstrou segurança nem eficácia equivalentes em comparação com o fracionamento convencional em pacientes com doença de risco intermediário.[93] [94]

A TPA (por exemplo, antagonista ou agonista de LHRH ou antiandrogênio não esteroidal) pode ser administrada antes, durante e depois da EBRT.[95] [96] [97] A terapia hormonal neoadjuvante está associada a benefícios clínicos significativos, quando administrada com EBRT, e melhora o desfecho patológico antes da prostatectomia, mas tem valor mínimo antes da prostatectomia radical.[98] No entanto, em pacientes com cânceres de risco intermediário e de baixo volume ou naqueles com comorbidades clínicas em que é preferível evitar a TPA (por exemplo, história de doença cardiovascular ou osteoporose), é adequado optar pela EBRT de altas doses, isolada.[6] Há evidências que sugerem que a TPA de longo prazo pode ser benéfica; no entanto, a duração ideal permanece controversa e não é uma abordagem comumente adotada.[99] [100]

A radiação com altas doses no tecido da próstata e periprostático é recomendada para pacientes candidatos à radioterapia com TPA.[101] [102] [103] [104] [105] Deve-se também considerar a irradiação pélvica em pacientes com doença de risco intermediário.[6]

Doença de alto risco ou risco muito alto

Em caso de doença de alto risco, os pacientes apresentam uma das seguintes condições:

- T3a
- Índice de Gleason 8/grupo de grau 4, ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5
- PSA >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL).

Em caso de doença de risco muito alto, os pacientes apresentam uma das seguintes condições:

- T3b-T4
- Padrão primário de Gleason 5
- >4 amostras com índice de Gleason 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5.

As opções de tratamento para pacientes com doença de risco alto ou muito alto são:

- EBRT com braquiterapia e/ou TPA
- Prostatectomia radical, que pode ser considerada em apenas determinados pacientes (por exemplo, doença de baixo volume sem fixação à musculatura pélvica ou ao esqueleto), dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia.

A cura é o principal objetivo do tratamento em pacientes com doença de risco alto ou muito alto.

A TPA com um agonista de LHRH pode ser administrada antes, durante e após o início da EBRT, por um total de 2 a 3 anos.[106] [107] [108] [109] [110] Entretanto, a duração ideal da TPA para esses pacientes permanece controversa.[111] Uma melhora significativa na sobrevida livre de doença é demonstrada por uma maior duração da TPA em pacientes com doença de alto risco.[108] [111] [112] O uso de radioterapia combinada com o tratamento endócrino aumenta significativamente alguns sintomas relacionados ao tratamento (por exemplo, dor ao urinar e incômodo urinário e intestinal geral), embora

nenhum seja grave. Contudo, devido ao considerável benefício de sobrevida proporcionado pelo tratamento combinado, o aumento dos sintomas parece aceitável e tem pouco efeito extra na qualidade de vida após 4 anos, se comparado com o tratamento endócrino isolado.[\[113\]](#) [\[114\]](#) [\[115\]](#) [\[116\]](#) [\[117\]](#) A adição de quimioterapia à base de docetaxel à radioterapia com TPA pode melhorar a sobrevida livre de recidiva, mas não foi demonstrada nenhuma melhora na sobrevida global.[\[118\]](#)

A radiação com altas doses no tecido da próstata e periprostático é recomendada para pacientes candidatos à radioterapia com TPA.[\[101\]](#) [\[102\]](#) [\[103\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#) Pode-se também considerar a irradiação pélvica em pacientes com doença de risco alto ou muito alto.[\[6\]](#)

A TPA isolada pode ser usada como opção de possível tratamento em pacientes com doença de alto risco localmente avançada cuja expectativa de vida seja inferior a 10 anos. Além disso, a TPA isolada pode ser usada em pacientes que não são bons candidatos à cirurgia ou à radioterapia definitiva devido a comorbidades clínicas. As comorbidades clínicas de exclusão podem incluir a doença inflamatória intestinal ou a irradiação pélvica prévia. A TPA de forma intermitente, em vez de contínua, pode ser considerada, embora haja controvérsias quanto ao fato de essa abordagem ter um impacto positivo na qualidade de vida.[\[119\]](#) [\[120\]](#) [\[121\]](#)

Doença metastática

Os principais objetivos do tratamento da doença metastática são o prolongamento da sobrevida, além de preservar a qualidade de vida, e a palição dos sintomas que podem surgir por depósitos de tumores metastáticos.

Doença metastática sensível a hormônios:

- O uso de docetaxel com TPA em pacientes com doença metastática sensível a hormônios demonstrou benefícios de sobrevida significativamente melhores, sem impactos negativos sobre a qualidade de vida no longo prazo, e deve ser considerado em pacientes aptos.[\[122\]](#) [\[123\]](#) [\[124\]](#) [\[125\]](#) [\[126\]](#)
- Os resultados do estudo CHAARTED mostraram que um PSA ≤ 0.2 micrograma/L (≤ 0.2 nanograma/mL) em 7 meses pode ser prognóstico de maior sobrevida global com TPA, independentemente da administração de docetaxel.[\[127\]](#)
- A adição de antiandrogênicos nova geração (por exemplo, abiraterona) à TPA em homens com doença metastática sensível a hormônios recém-diagnosticada demonstrou melhorar a sobrevida e a qualidade de vida (sobretudo, no longo prazo) em comparação com a TPA isolada.[\[126\]](#) [\[128\]](#) [\[129\]](#) [\[130\]](#) Estes medicamentos mais recentes podem ser menos tóxicos do que o docetaxel e estão rapidamente se tornando o tratamento padrão para estes pacientes.
- Pacientes não indicados para o uso de docetaxel ou antiandrogênicos de nova geração (por exemplo, abiraterona) devem receber TPA (antiandrogênios não esteroidais associados a ao agonista ou antagonista de LHRH) isolada, que pode ser usada de forma contínua ou intermitente.[\[131\]](#) [\[132\]](#)
- No tratamento com um agonista ou antagonista de LHRH na ausência de docetaxel, demonstrou-se que a adição de um bifosfonato de primeira geração (por exemplo, etidronato, clodronato) melhora a sobrevida global em homens com câncer de próstata metastático.[\[133\]](#)
- A radioterapia em doses paliativas pode ser aplicada nos locais de metástase óssea dolorosa. A radiação pode incluir um único tratamento ou um período mais prolongado de 1 ou 2 semanas, dependendo da toxicidade do tecido normal e da comodidade do paciente. Radiação também

pode ser aplicada na pelve, se não tratada previamente, em doses paliativas para aliviar sintomas obstrutivos ou sangramento.

Doença metastática resistente à castração:

- Pacientes assintomáticos (ou minimamente sintomáticos) podem ser tratados com terapia hormonal (por exemplo, abiraterona, enzalutamida, cetozonazol) ou um regime à base de docetaxel, se não utilizado anteriormente no processo da doença.[134] O cetozonazol pode causar lesão hepática grave e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetozonazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetozonazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[135] O uso desse medicamento é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se for usado, as funções hepática e adrenal devem ser monitoradas antes e durante o tratamento com cetozonazol.
- Os esquemas à base de docetaxel permanecem o padrão de tratamento atual para pacientes sintomáticos.[136] [137] Os pacientes não aptos para esquemas à base de docetaxel (por exemplo, aqueles com contraindicações ao docetaxel ou que já receberam tratamento anterior com esquemas à base de docetaxel) podem ser tratados com mitoxantrona, abiraterona ou enzalutamida.[138] Dados sugerem benefício à enzalutamida no ambiente de pré-quimioterapia em doença metastática resistente à castração.[139] A questão ainda é como organizar de melhor forma esses novos medicamentos, e o ensaio em andamento Alliance está investigando a combinação da abiraterona e da enzalutamida em uma tentativa de maximizar o benefício de sobrevida.[140]
- Pacientes que não respondem à quimioterapia podem ser tratados com abiraterona, mitoxantrona ou cabazitaxel.[6]
- O Sipuleucel-T é recomendado para pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos com doença metastática resistente à castração e capacidade funcional de 0-1 segundo o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (deambulante e capaz de executar trabalhos leves ou sedentários). Não é recomendado para pacientes com doença visceral e expectativa de vida inferior a 6 meses.[141] ou pacientes com metástases hepáticas.
- A radioterapia sistêmica (por exemplo, com os emissores de partículas beta estrôncio e samário) pode ser indicada em homens com metástases ósseas sintomáticas sem metástase visceral. Nesse cenário, a radioterapia sistêmica demonstrou reduzir a necessidade de radiação focal subsequente em localizações metastáticas individuais. Esta é administrada por via intravenosa e pode ser usada juntamente com outras terapias sistêmicas, particularmente com a TPA. O principal efeito colateral da radioterapia sistêmica é a toxicidade da medula óssea, especialmente trombocitopenia; por isso, a contagem sanguínea deve ser monitorada após a administração. Por esse motivo, os emissores de partículas beta geralmente são evitados em homens que recebem quimioterapia. O Rádio-223 é um calcimimético que se concentra no osso e proporciona radiação diretamente nas metástases ósseas, emitindo partículas alfa. Demonstrou eficácia tanto na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto quanto no prolongamento da sobrevida geral do paciente.[142] No entanto, está associado a efeitos adversos incluindo anemia, neutropenia, trombocitopenia, dor óssea e efeitos gastrointestinais adversos. Há também relatos de aumento do risco de fraturas e mortes quando usado em combinação com a abiraterona associada à prednisolona.[143] [144] A European Medicines Agency definiu as seguintes restrições ao uso de rádio-223: restringir o uso aos pacientes que tenham recebido dois tratamentos anteriores para câncer de próstata metastático ou quem não possam receber outros tratamentos; não usar com

abiraterona e prednisolona (essa combinação é contraindicada); não usar com outras terapias oncológicas sistêmicas (exceto terapia hormonal); e não usar em pacientes assintomáticos ou com baixo número de metástases ósseas osteoblásticas.[143] [144] Deve-se realizar uma avaliação minuciosa do risco de fraturas antes, durante e depois do tratamento com rádio-223. Bifosfonatos ou o denosumabe devem ser considerados antes de iniciar ou retomar o tratamento com rádio-223 para aumentar a resistência dos ossos.[143] [144]

Proteção contra eventos relacionados ao esqueleto:

- Uma revisão Cochrane que avaliou o uso de bifosfonatos no câncer de próstata, no cenário de doença metastática óssea, concluiu que esses medicamentos provavelmente reduzem a incidência de eventos relacionados ao esqueleto e a progressão da doença, mas podem estar associadas a aumento do risco de comprometimento renal e náuseas.[145]
- O denosumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe o ligante RANK, é um agente direcionado ao osso que demonstrou ser superior ao bifosfonato ácido zoledrônico na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com câncer avançado que apresentam metástases ósseas. “É recomendado como primeira linha em alguns países, inclusive nos EUA.[146]
- Em junho de 2018, foi emitido um alerta de segurança de medicamentos, referente ao denosumabe, pela Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), com sede no Reino Unido, após relatos de uma análise combinada de quatro estudos de fase 3 que mostram aumento no risco de novas malignidades primárias com o uso do denosumabe, em comparação com o ácido zoledrônico (incidência cumulativa em 1 ano de 1.1% x 0.6%, respectivamente) quando usado para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com malignidades avançadas com acometimento ósseo.[147] Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou combinações de câncer.
- Os bifosfonatos orais ou intravenosos são uma alternativa ao denosumabe. Os bifosfonatos orais de primeira geração (por exemplo, etidronato, clodronato) melhoram a sobrevida global em homens com câncer de próstata metastático.[133] Bifosfonatos intravenosos (por exemplo, ácido zoledrônico) são recomendados no contexto de doença metastática resistente à castração para reduzir o número de eventos relacionados ao esqueleto e para aumentar a densidade mineral óssea.[141]
- O toremifeno, um modulador seletivo de receptor estrogênico, é uma alternativa ao denosumabe e bifosfonatos. Estudos randomizados mostraram que ele diminuiu significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais em homens que recebem TPA para câncer de próstata.[148] [149] Em um estudo, ele também melhorou significativamente a densidade mineral óssea, os marcadores de renovação óssea e os perfis lipídicos.[148]

Terapia de resgate

O principal objetivo da terapia de resgate em pacientes com doença não metastática localizada/ localmente avançada é a cura.

Principais opções de tratamento após a prostatectomia:

- A opção de tratamento primário após a prostatectomia radical é a radioterapia por feixe externo de resgate.[150] [151]
- A falha de PSA após a prostatectomia não tem uma definição única aceita, sendo usados os valores entre 0.2 e 0.4 micrograma/L (0.2 e 0.4 nanograma/mL). Entretanto, foi demonstrado que o

tratamento de resgate precoce com radioterapia por feixe externo resulta em melhores desfechos. A sobrevida livre de progressão, a sobrevida livre de metástase e a sobrevida global melhoram com a radioterapia por feixe externo logo após a prostatectomia para margens positivas e doença T3.[85] [152]

- Existem 2 definições de falha do PSA após a radioterapia por feixe externo definitiva: 1) a definição de falha bioquímica da American Society for Therapeutic Radiation Oncology são 3 aumentos consecutivos no PSA após o nadir do PSA pós-tratamento retroceder até ao ponto intermediário entre o nadir e o primeiro aumento; 2) a definição de Phoenix é o nadir do PSA +2.[153]
- Há várias opções de terapia de resgate após a radioterapia por feixe externo primária, inclusive braquiterapia de resgate,[154] crioterapia de resgate, ultrassonografia focada de alta intensidade ou ablação hormonal.[155] A braquiterapia de resgate oferece a capacidade de visar sementes na região para tratar localmente a doença recorrente. Tradicionalmente, a prostatectomia de resgate[156] e a crioterapia de resgate[157] têm sido limitadas pela toxicidade relacionada ao tratamento.
- O tratamento de primeira escolha para a falha após a terapia de resgate ou após a terapia primária na ausência de opções de resgate é a ablação hormonal. Há controvérsias sobre quando iniciar a terapia de ablação hormonal nesse contexto. Um ensaio clínico randomizado sugere uma vantagem de sobrevida para privação de androgênio imediata em relação à tardia para falha bioquímica.[158] Ao determinar o tempo ideal para iniciar a terapia de ablação hormonal, os possíveis efeitos colaterais do tratamento devem ser ponderados em relação a fatores como velocidade de progressão da doença, estimada pelo tempo de duplicação do PSA, e a outras comorbidades. Essa decisão deve ser tomada juntamente com o urologista, oncologista clínico ou rádio-oncologista do paciente. Um ensaio clínico randomizado sugere uma vantagem de sobrevida para privação de androgênio imediata em relação à tardia para falha bioquímica.[158]

[VIDEO: Cateterismo uretral masculino - Vídeo de demonstração]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Agudo (resumo) | | | |
|-----------------------------|------------------------------------|----|--------------------------------|
| doença de muito baixo risco | | | |
| ■ | sobrevida estimada <10 anos | 1a | observação |
| ■ | Sobrevida estimada de 10 a 20 anos | 1a | vigilância ativa |
| ■ | sobrevida estimada ≥20 anos | 1a | vigilância ativa |
| | | 1a | braquiterapia |
| | | 1a | radioterapia por feixe externo |

| Agudo (resumo) | | |
|--|---------|--|
| | 1a | prostatectomia radical ± dissecação dos linfonodos |
| doença de baixo risco | | |
| ■ sobrevida estimada <10 anos | 1a | observação |
| ■ sobrevida estimada ≥10 anos | 1a | vigilância ativa |
| | 1a | braquiterapia |
| | 1a | radioterapia por feixe externo |
| | 1a | prostatectomia radical ± dissecação dos linfonodos |
| doença de risco intermediário favorável | | |
| ■ sobrevida estimada <10 anos | 1a | observação |
| | 1a | braquiterapia |
| | 1a | radioterapia por feixe externo |
| ■ sobrevida estimada ≥10 anos | 1a | vigilância ativa |
| | 1a | braquiterapia |
| | 1a | radioterapia por feixe externo |
| | 1a | prostatectomia radical ± dissecação dos linfonodos |
| doença de risco intermediário desfavorável | | |
| ■ sobrevida estimada <10 anos | 1a | observação |
| | 1a | radioterapia por feixe externo ± terapia de privação androgênica |
| | adjunto | reforço com braquiterapia |
| ■ sobrevida estimada ≥10 anos | 1a | radioterapia por feixe externo ± terapia de privação androgênica |
| | adjunto | reforço com braquiterapia |
| | 1a | prostatectomia radical ± dissecação dos linfonodos |

| Agudo | | (resumo) |
|---|----|---|
| doença de alto risco ou risco muito alto | | |
| ■ baixo volume sem fixação do tumor à musculatura pélvica ou ao esqueleto | 1a | prostatectomia radical associada a dissecação dos linfonodos pélvicos |
| | 1a | radioterapia por feixe externo associada a reforço com braquiterapia |
| | 1a | radioterapia por feixe externo associada a terapia de privação androgênica |
| | 1a | radioterapia por feixe externo associada ao reforço com braquiterapia associado a terapia de privação androgênica |
| | 2a | terapia de privação androgênica isolada |
| ■ grande volume e/ou fixação do tumor à musculatura pélvica ou ao esqueleto | 1a | radioterapia por feixe externo associada ao reforço com braquiterapia ± terapia de privação androgênica |
| | 2a | terapia de privação androgênica isolada |

| Em curso | | (resumo) |
|---|---------|--|
| doença metastática | | |
| | 1a | terapia de privação androgênica ± docetaxel ou abiraterona |
| | mais | denosumabe ou bifosfonato ou toremifeno |
| | adjunto | radioterapia sistêmica |
| | adjunto | radioterapia por feixe externo |
| | 2a | terapia hormonal ou quimioterapia |
| | adjunto | denosumabe ou bifosfonato ou toremifeno |
| | 3a | sipuleucel-T |
| | adjunto | denosumabe ou bifosfonato ou toremifeno |
| não metastático: pós-prostatectomia radical com margens positivas e sem linfonodos positivos | | |
| | 1a | radioterapia |
| | 1a | observação |
| não metastático: pós-prostatectomia radical com linfonodos positivos (com ou sem margens positivas) | | |

| Em curso | | (resumo) |
|----------|---------------------------------|------------|
| 1a | terapia de privação androgênica | |
| 1a | observação | |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

doença de muito baixo risco

| | | |
|--|------------------|--|
| <p>■ sobrevida estimada <10 anos</p> | <p>1a</p> | <p>observação</p> <p>» Para doenças de muito baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1c, antígeno prostático específico (PSA) <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL), índice de Gleason ≤6/grupo de grau 1, menos de 3 amostras de biópsia de próstata positivas, ≤50% de câncer em cada amostra e densidade de PSA <0.15 micrograma/L/g (<0.15 nanograma/mL/g).[6]</p> <p>» A opção de tratamento para pacientes com doença de muito baixo risco e expectativa de vida inferior a 10 anos é a observação. Esta envolve o monitoramento da evolução da doença a fim de administrar uma terapia paliativa quando os sintomas surgirem ou quando houver uma alteração nos achados clínicos ou nos níveis do PSA (ou seja, >100 microgramas/L [>100 nanogramas/mL]) que sugiram iminência dos sintomas.</p> <p>» O PSA deve ser verificado no máximo a cada 6 meses, a menos que clinicamente indicado, e um exame de toque retal deve ser realizado no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado.</p> |
| <p>■ Sobrevida estimada de 10 a 20 anos</p> | <p>1a</p> | <p>vigilância ativa</p> <p>» Para doenças de muito baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1c, antígeno prostático específico (PSA) <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL), índice de Gleason ≤6/grupo de grau 1, menos de 3 amostras de biópsia de próstata positivas, ≤50% de câncer em cada amostra e densidade de PSA <0.15 micrograma/L/g (<0.15 nanograma/mL/g).[6]</p> <p>» A opção de tratamento para pacientes com doença de muito baixo risco e expectativa de vida de 10 a 20 anos é a vigilância ativa. Esta envolve o monitoramento com o uso adicional de biópsias da próstata até que os sintomas ou sinais da doença se tornem clinicamente evidentes com a expectativa de administrar o tratamento definitivo (por exemplo, radioterapia por feixe externo, braquiterapia ou</p> |

Agudo

■ **sobrevida estimada ≥ 20 anos**

1a

prostatectomia radical) se houver progressão da doença.

» O PSA deve ser verificado no máximo a cada 6 meses, a menos que clinicamente indicado. O exame de toque retal deve ser realizado no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado. Repita a biópsia da próstata no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado. Considere uma ressonância nuclear magnética multiparamétrica da próstata se houver suspeita de um câncer anterior e/ou agressivo quando o PSA aumentar e as biópsias sistemáticas da próstata forem negativas.

vigilância ativa

» Para doenças de muito baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1c, antígeno prostático específico (PSA) <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL), índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1, menos de 3 amostras de biópsia de próstata positivas, $\leq 50\%$ de câncer em cada amostra e densidade de PSA <0.15 micrograma/L/g (<0.15 nanograma/mL/g).[6]

» Os tratamentos definitivos (por exemplo, radioterapia por feixe externo, braquiterapia ou prostatectomia radical) podem ser adiados, e os pacientes, monitorados, dependendo do desejo do paciente de evitar os efeitos colaterais relacionados ao tratamento.[159] [160] [161]

» A vigilância ativa envolve o monitoramento com o uso adicional de biópsias da próstata até que os sintomas ou sinais da doença se tornem clinicamente evidentes com a expectativa de administrar o tratamento definitivo se houver progressão da doença.

» O PSA deve ser verificado no máximo a cada 6 meses, a menos que clinicamente indicado. O exame de toque retal deve ser realizado no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado. Repita a biópsia da próstata no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado. Considere uma ressonância nuclear magnética multiparamétrica da próstata se houver suspeita de um câncer anterior e/ou agressivo quando o PSA aumentar e as biópsias sistemáticas da próstata forem negativas.

1a

braquiterapia

» Para doenças de muito baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1c, antígeno prostático específico (PSA) <10 microgramas/

Agudo

L (<10 nanogramas/mL), índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1, menos de 3 amostras de biópsia de próstata positivas, $\leq 50\%$ de câncer em cada amostra e densidade de PSA <0.15 micrograma/L/g (<0.15 nanograma/mL/g).[6]

» A braquiterapia é administrada em regime de alta ou baixa taxa de dose.

» A braquiterapia de baixa taxa de dose envolve o implante transperineal permanente de fontes radioativas na glândula prostática sem nenhuma incisão. A dose de radiação mais alta é confinada à próstata e a um pequeno volume do tecido adjacente. A intensidade da radiação diminui com o tempo e depende da meia-vida do isótopo usado.

» A braquiterapia com alta taxa de dose envolve a colocação transperineal de cateteres de tratamento, pelos quais uma fonte radioativa individual é roboticamente colocada, de forma temporária, em várias posições fixas para alcançar uma dose conformacional de radiação na próstata. No final do tratamento, os cateteres são removidos e o tratamento é repetido várias vezes para se obter a dose curativa para a próstata.

1a radioterapia por feixe externo

» Para doenças de muito baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1c, antígeno prostático específico (PSA) <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL), índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1, menos de 3 amostras de biópsia de próstata positivas, $\leq 50\%$ de câncer em cada amostra e densidade de PSA <0.15 micrograma/L/g (<0.15 nanograma/mL/g).[6]

» A radioterapia por feixe externo é tradicionalmente administrada diariamente (de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Os dados sugerem que o hipofracionamento (ou seja, ciclos mais curtos de tratamento ao longo de 4 a 6 semanas usando doses diárias maiores (>2-4 Gy) de radiação, mas doses totais menores (56-72 Gy)) pode produzir resultados equivalentes aos dos programas de tratamento tradicionais.[77] Se a escolha for a EBRT, o hipofracionamento poderá ser usado a fim de reduzir a duração do tratamento, embora esta abordagem possa aumentar o

Agudo

risco de efeitos colaterais gastrointestinais e/ou geniturinários.[78]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

1a **prostatectomia radical ± dissecação dos linfonodos**

» Para doenças de muito baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1c, antígeno prostático específico (PSA) <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL), índice de Gleason ≤6/grupo de grau 1, menos de 3 amostras de biópsia de próstata positivas, ≤50% de câncer em cada amostra e densidade de PSA <0.15 micrograma/L/g (<0.15 nanograma/mL/g).[6]

» A prostatectomia radical é uma opção (dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia) quando o tumor está confinado à próstata; os linfonodos podem ser ressecados dependendo dos preditores do nomograma. Classicamente, a próstata é completamente removida por excisão da uretra na junção prostatomembranosa. Além disso, a próstata e a cápsula prostática, as vesículas seminais, a ampola e o canal deferente também são removidos. Entre as 2 abordagens clássicas (retropúbica e perineal), a abordagem retropúbica é preferida por muitos urologistas, pois facilita o acesso para a dissecação de linfonodos pélvicos.

» As prostatectomias radicais com assistência laparoscópica e robótica são abordagens mais recentes que envolvem quatro pequenas incisões no abdome, através das quais a próstata é removida, teoricamente poupando os nervos que seriam mais facilmente danificados por uma abordagem retropúbica ou perineal.[80] [81] Uma revisão Cochrane constatou que a prostatectomia radical com assistência laparoscópica ou robótica pode reduzir o período de internação e o número de transfusões de sangue, em comparação com a prostatectomia radical com cirurgia aberta. No entanto, as melhoras em termos de resultados oncológicos (por exemplo, recorrência ou sobrevida) foram inconclusivas.[82] As complicações parecem ser semelhantes entre os procedimentos.

Agudo

- » Foi relatada uma redução absoluta no risco de morte 10 anos após a prostatectomia radical, embora os resultados sejam limitados a pacientes com 65 anos de idade ou menos.[159] [160] [161] Um ensaio clínico relatou não existir redução na mortalidade atribuível a todas as causas ou na mortalidade específica por câncer de próstata em homens com câncer de próstata localizado tratados com prostatectomia radical em comparação com a observação.[162]
- » Se existirem margens positivas no momento da cirurgia (sem linfonodos positivos), as opções incluirão a radioterapia por feixe externo adjuvante[85] ou a observação.
- » Se existirem linfonodos positivos no momento da cirurgia (com ou sem margens positivas), as opções de tratamento incluirão o tratamento adjuvante com terapia de privação androgênica[87] ou observação.

doença de baixo risco

■ sobrevida estimada <10 anos

1a

observação

- » Para doenças de baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1/T2a, índice de Gleason ≤6/grupo de grau 1 e antígeno prostático específico (PSA) <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL).[6]
- » A opção de tratamento para pacientes com doença de baixo risco e expectativa de vida inferior a 10 anos é a observação. Esta envolve o monitoramento da evolução da doença a fim de administrar uma terapia paliativa quando os sintomas surgirem ou quando houver uma alteração nos achados clínicos ou nos níveis do PSA (ou seja, >100 microgramas/L [>100 nanogramas/mL]) que sugiram iminência dos sintomas.
- » O PSA deve ser verificado no máximo a cada 6 meses, a menos que clinicamente indicado, e um exame de toque retal deve ser realizado no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado.

■ sobrevida estimada ≥10 anos

1a

vigilância ativa

- » Para doenças de baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1/T2a, índice de Gleason ≤6/grupo de grau 1 e antígeno prostático específico <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL).[6]

Agudo

» Os tratamentos definitivos (por exemplo, radioterapia por feixe externo, braquiterapia ou prostatectomia radical) podem ser adiados, e os pacientes, monitorados, dependendo do desejo do paciente de evitar os efeitos colaterais relacionados ao tratamento.^{[159] [160] [161]}

» A vigilância ativa envolve o monitoramento com o uso adicional de biópsias da próstata até que os sintomas ou sinais da doença se tornem clinicamente evidentes com a expectativa de administrar o tratamento definitivo se houver progressão da doença.

» O PSA deve ser verificado no máximo a cada 6 meses, a menos que clinicamente indicado. O exame de toque retal deve ser realizado no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado. Repita a biópsia da próstata no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado. Considere uma ressonância nuclear magnética multiparamétrica da próstata se houver suspeita de um câncer anterior e/ou agressivo quando o PSA aumentar e as biópsias sistemáticas da próstata forem negativas.

1a braquiterapia

» Para doenças de baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1/T2a, índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1 e antígeno prostático específico <10 microgramas/L (<10 nanogramas/mL).^[6]

» A braquiterapia é administrada em regime de alta ou baixa taxa de dose.

» A braquiterapia de baixa taxa de dose envolve o implante transperineal permanente de fontes radioativas na glândula prostática sem nenhuma incisão. A dose de radiação mais alta é confinada à próstata e a um pequeno volume do tecido adjacente. A intensidade da radiação diminui com o tempo e depende da meia-vida do isótopo usado.

» A braquiterapia com alta taxa de dose envolve a colocação transperineal de cateteres de tratamento, pelos quais uma fonte radioativa individual é roboticamente colocada, de forma temporária, em várias posições fixas para alcançar uma dose conformacional de radiação na próstata. No final do tratamento, os cateteres são removidos e o tratamento é repetido várias vezes para se obter a dose curativa para a próstata.

1a radioterapia por feixe externo

Agudo

» Para doenças de baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1/T2a, índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1 e antígeno prostático específico < 10 microgramas/L (< 10 nanogramas/mL).^[6]

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) é tradicionalmente administrada diariamente (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Os dados sugerem que o hipofracionamento (ou seja, ciclos mais curtos de tratamento ao longo de 4 a 6 semanas usando doses diárias maiores (> 2 -4 Gy) de radiação, mas doses totais menores (56-72 Gy)) pode produzir resultados equivalentes aos dos programas de tratamento tradicionais.^[77] Se a escolha for a EBRT, o hipofracionamento poderá ser usado a fim de reduzir a duração do tratamento, embora esta abordagem possa aumentar o risco de efeitos colaterais gastrointestinais e/ou geniturinários.^[78]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

1a prostatectomia radical ± dissecação dos linfonodos

» Para doenças de baixo risco, os critérios a seguir devem ser atendidos: T1/T2a, índice de Gleason ≤ 6 /grupo de grau 1 e antígeno prostático específico < 10 microgramas/L (< 10 nanogramas/mL).^[6]

» A prostatectomia radical é uma opção (dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia) quando o tumor apresenta-se confinado à próstata; os linfonodos podem ser ressecados dependendo dos preditores do nomograma. Classicamente, a próstata é completamente removida por excisão da uretra na junção prostatomembranosa. Além disso, a próstata e a cápsula prostática, as vesículas seminais, a ampola e o canal deferente também são removidos. Entre as 2

Agudo

abordagens clássicas (retropúbica e perineal), a abordagem retropúbica é preferida por muitos urologistas, pois facilita o acesso para a ressecção de linfonodos pélvicos.

» As prostatectomias radicais com assistência laparoscópica e robótica são abordagens mais recentes que envolvem quatro pequenas incisões no abdome, através das quais a próstata é removida, teoricamente poupando os nervos que seriam mais facilmente danificados por uma abordagem retropúbica ou perineal.[80] [81] Uma revisão Cochrane constatou que a prostatectomia radical com assistência laparoscópica ou robótica pode reduzir o período de internação e o número de transfusões de sangue, em comparação com a prostatectomia radical com cirurgia aberta. No entanto, as melhoras em termos de resultados oncológicos (por exemplo, recorrência ou sobrevida) foram inconclusivas.[82] As complicações parecem ser semelhantes entre os procedimentos.

» Foi relatada uma redução absoluta no risco de morte 10 anos após a prostatectomia radical, embora os resultados sejam limitados a pacientes com 65 anos de idade ou menos.[159] [160] [161] Um ensaio clínico relatou não existir redução na mortalidade atribuível a todas as causas ou na mortalidade específica por câncer de próstata em homens com câncer de próstata localizado tratados com prostatectomia radical em comparação com a observação.[162]

» Se existirem margens positivas no momento da cirurgia (sem linfonodos positivos), as opções incluirão a radioterapia por feixe externo adjuvante[85] [86] ou observação.

» Se existirem linfonodos positivos no momento da cirurgia (com ou sem margens positivas), as opções de tratamento incluirão o tratamento adjuvante com terapia de privação androgênica[87] ou observação.

doença de risco intermediário favorável

■ **sobrevida estimada <10 anos**

1a

observação

» Para doenças de risco intermediário favorável, os critérios a seguir devem ser atendidos (além de amostras de biópsia positivas <50%): T2b, ou índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2 ou antígeno prostático específico (PSA) entre 10 e 20 microgramas/L (10 e 20 nanogramas/mL).[6]

Agudo

» Os tratamentos definitivos (por exemplo, braquiterapia ou radioterapia por feixe externo) podem ser adiados, e os pacientes são observados, dependendo da sobrevida estimada do paciente (por exemplo, <10 anos) e da preferência por evitar os efeitos colaterais relacionados ao tratamento.[159] [160] [161]

» A observação envolve o monitoramento da evolução da doença a fim de administrar uma terapia paliativa quando os sintomas surgirem ou quando houver uma alteração nos achados clínicos ou nos níveis do PSA (ou seja, >100 microgramas/L [>100 nanogramas/mL]) que sugiram iminência dos sintomas.

» O PSA deve ser verificado no máximo a cada 6 meses, a menos que clinicamente indicado, e um exame de toque retal deve ser realizado no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado.

1a braquiterapia

» Para doenças de risco intermediário favorável, os critérios a seguir devem ser atendidos (além de amostras de biópsia positivas <50%): T2b, ou índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2 ou antígeno prostático específico entre 10 e 20 microgramas/L (10 e 20 nanogramas/mL).[6]

» A braquiterapia é administrada em regime de alta ou baixa taxa de dose.

» A braquiterapia de baixa taxa de dose envolve o implante transperineal permanente de fontes radioativas na glândula prostática sem nenhuma incisão. A dose de radiação mais alta é confinada à próstata e a um pequeno volume do tecido adjacente. A intensidade da radiação diminui com o tempo e depende da meia-vida do isótopo usado.

» A braquiterapia com alta taxa de dose envolve a colocação transperineal de cateteres de tratamento, pelos quais uma fonte radioativa individual é roboticamente colocada, de forma temporária, em várias posições fixas para alcançar uma dose conformacional de radiação na próstata. No final do tratamento, os cateteres são removidos e o tratamento é repetido várias vezes para se obter a dose curativa para a próstata.

1a radioterapia por feixe externo

» Para doenças de risco intermediário favorável, os critérios a seguir devem ser atendidos (além de amostras de biópsia positivas <50%): T2b,

Agudo

ou índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2 ou antígeno prostático específico entre 10 e 20 microgramas/L (10 e 20 nanogramas/mL).[6]

» A radioterapia por feixe externo é tradicionalmente administrada diariamente (de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Os dados sugerem que o hipofracionamento (ou seja, ciclos mais curtos de tratamento ao longo de 4 a 6 semanas usando doses diárias maiores (>2-4 Gy) de radiação, mas doses totais menores (56-72 Gy)) pode produzir resultados equivalentes aos dos programas de tratamento tradicionais.[77] Se a escolha for a EBRT, o hipofracionamento poderá ser usado a fim de reduzir a duração do tratamento, embora esta abordagem possa aumentar o risco de efeitos colaterais gastrointestinais e/ou geniturinários.[78]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

■ **sobrevida estimada ≥ 10 anos**

1a

vigilância ativa

» Para doenças de risco intermediário favorável, os critérios a seguir devem ser atendidos (além de amostras de biópsia positivas <50%): T2b, ou índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2 ou antígeno prostático específico entre 10 e 20 microgramas/L (10 e 20 nanogramas/mL).[6]

» Os tratamentos definitivos (por exemplo, braquiterapia, radioterapia por feixe externo ou prostatectomia radical) podem ser adiados, e os pacientes, monitorados, dependendo do desejo do paciente de evitar os efeitos colaterais relacionados ao tratamento.[159] [159] [161]

» A vigilância ativa envolve o monitoramento com o uso adicional de biópsias da próstata até que os sintomas ou sinais da doença se tornem clinicamente evidentes com a expectativa de administrar o tratamento definitivo se houver progressão da doença.

Agudo

» O PSA deve ser verificado no máximo a cada 6 meses, a menos que clinicamente indicado. O exame de toque retal deve ser realizado no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado. Repita a biópsia da próstata no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado. Considere uma ressonância nuclear magnética multiparamétrica da próstata se houver suspeita de um câncer anterior e/ou agressivo quando o PSA aumentar e as biópsias sistemáticas da próstata forem negativas.

1a braquiterapia

» Para doenças de risco intermediário favorável, os critérios a seguir devem ser atendidos (além de amostras de biópsia positivas <50%): T2b, ou índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2 ou antígeno prostático específico entre 10 e 20 microgramas/L (10 e 20 nanogramas/mL).^[6]

» A braquiterapia é administrada em regime de alta ou baixa taxa de dose.

» A braquiterapia de baixa taxa de dose envolve o implante transperineal permanente de fontes radioativas na glândula prostática sem nenhuma incisão. A dose de radiação mais alta é confinada à próstata e a um pequeno volume do tecido adjacente. A intensidade da radiação diminui com o tempo e depende da meia-vida do isótopo usado.

» A braquiterapia com alta taxa de dose envolve a colocação transperineal de cateteres de tratamento, pelos quais uma fonte radioativa individual é roboticamente colocada, de forma temporária, em várias posições fixas para alcançar uma dose conformacional de radiação na próstata. No final do tratamento, os cateteres são removidos e o tratamento é repetido várias vezes para se obter a dose curativa para a próstata.

1a radioterapia por feixe externo

» Para doenças de risco intermediário favorável, os critérios a seguir devem ser atendidos (além de amostras de biópsia positivas <50%): T2b, ou índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2 ou antígeno prostático específico entre 10 e 20 microgramas/L (10 e 20 nanogramas/mL).^[6]

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) é tradicionalmente administrada diariamente (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

Agudo

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Os dados sugerem que o hipofracionamento (ou seja, ciclos mais curtos de tratamento ao longo de 4 a 6 semanas usando doses diárias maiores (>2-4 Gy) de radiação, mas doses totais menores (56-72 Gy)) pode produzir resultados equivalentes aos dos programas de tratamento tradicionais.[77] Se a escolha for a EBRT, o hipofracionamento poderá ser usado a fim de reduzir a duração do tratamento, embora esta abordagem possa aumentar o risco de efeitos colaterais gastrointestinais e/ou geniturinários.[78]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

1a **prostatectomia radical ± dissecação dos linfonodos**

» Para doenças de risco intermediário favorável, os critérios a seguir devem ser atendidos (além de amostras de biópsia positivas <50%): T2b, ou índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2 ou antígeno prostático específico entre 10 e 20 microgramas/L (10 e 20 nanogramas/mL).[6]

» A prostatectomia radical é uma opção (dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia) quando o tumor apresenta-se confinado à próstata; os linfonodos podem ser ressecados dependendo dos preditores do nomograma. Classicamente, a próstata é completamente removida por excisão da uretra na junção prostatomembranosa. Além disso, a próstata e a cápsula prostática, as vesículas seminais, a ampola e o canal deferente também são removidos. Entre as 2 abordagens clássicas (retropúbica e perineal), a abordagem retropúbica é preferida por muitos urologistas, pois facilita o acesso para a ressecção de linfonodos pélvicos.

» As prostatectomias radicais com assistência laparoscópica e robótica são abordagens mais recentes que envolvem quatro pequenas incisões no abdome, através das quais a próstata é removida, teoricamente poupando

Agudo

os nervos que seriam mais facilmente danificados por uma abordagem retropúbica ou perineal.[80] [81] Uma revisão Cochrane constatou que a prostatectomia radical com assistência laparoscópica ou robótica pode reduzir o período de internação e o número de transfusões de sangue, em comparação com a prostatectomia radical com cirurgia aberta. No entanto, as melhoras em termos de resultados oncológicos (por exemplo, recorrência ou sobrevida) foram inconclusivas.[82] As complicações parecem ser semelhantes entre os procedimentos.

» Foi relatada uma redução absoluta no risco de morte 10 anos após a prostatectomia radical, embora os resultados sejam limitados a pacientes com 65 anos de idade ou menos.[159] [160] [161] Um ensaio clínico relatou não existir redução na mortalidade atribuível a todas as causas ou na mortalidade específica por câncer de próstata em homens com câncer de próstata localizado tratados com prostatectomia radical em comparação com a observação.[162]

» Se existirem margens positivas no momento da cirurgia (sem linfonodos positivos), as opções incluirão a radioterapia por feixe externo adjuvante[85] ou a observação.

» Se existirem linfonodos positivos no momento da cirurgia (com ou sem margens positivas), as opções de tratamento incluirão o tratamento adjuvante com terapia de privação androgênica[87] ou manter a observação.

doença de risco intermediário desfavorável

■ **sobrevida estimada <10 anos**

1a

observação

» Para doenças de risco intermediário desfavorável, pelo menos um dos seguintes critérios deve ser atendido: T2b-c; índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2, ou índice de Gleason 4+3 (7)/grupo de grau 3; antígeno prostático específico (PSA) de 10 a 20 microgramas/L (10 a 20 nanogramas/mL).[6]

» Os tratamentos definitivos (por exemplo, radioterapia por feixe externo com ou sem terapia de privação androgênica [com ou sem reforço de braquiterapia]) podem ser adiados, e os pacientes observados, dependendo da sobrevida estimada do paciente (por exemplo, <10 anos) e da preferência por evitar os efeitos

Agudo

colaterais relacionados ao tratamento.[159] [160] [161]

» A observação envolve o monitoramento da evolução da doença a fim de administrar uma terapia paliativa quando os sintomas surgirem ou quando houver uma alteração nos achados clínicos ou nos níveis do PSA (ou seja, >100 microgramas/L [>100 nanogramas/mL]) que sugiram iminência dos sintomas.

» O PSA deve ser verificado no máximo a cada 6 meses, a menos que clinicamente indicado, e um exame de toque retal deve ser realizado no máximo a cada 12 meses, a menos que clinicamente indicado.

1a radioterapia por feixe externo ± terapia de privação androgênica

Opções primárias

» radiação por feixe externo

OU

» radiação por feixe externo

--E--

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou gosserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou gosserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **gosserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

» Para doenças de risco intermediário desfavorável, pelo menos um dos seguintes critérios deve ser atendido: T2b-c; índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2, ou índice de Gleason 4+3 (7)/grupo de grau 3; antígeno

Agudo

prostático específico de 10 a 20 microgramas/L (10 a 20 nanogramas/mL).^[6]

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) é normalmente administrada diariamente (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Se for escolhida a EBRT, o fracionamento convencional (ou seja, 1.8-2 Gy por fração) é recomendado, pois o hipofracionamento não demonstrou segurança nem eficácia equivalentes em comparação com o fracionamento convencional nestes pacientes.^{[93] [94]}

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

» A terapia de privação androgênica (TPA) (por exemplo, com antagonista ou agonista de hormônio liberador de hormônio luteinizante ou antiandrogênio não esteroide) pode ser administrada antes, durante e depois da EBRT.^{[95] [96] [97]}

» A TPA pode ter vários efeitos sinérgicos quando combinada com a radioterapia.^[163] e a terapia hormonal neoadjuvante está associada a benefícios clínicos significativos.^[98] No entanto, em pacientes com cânceres de risco intermediário e de baixo volume ou naqueles com comorbidades clínicas em que é preferível evitar a TPA (por exemplo, história de doença cardiovascular ou osteoporose), é adequado optar pela EBRT de altas doses, isolada.^[6]

adjunto reforço com braquiterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com risco intermediário desfavorável e doença de alto volume podem se submeter também ao reforço com braquiterapia, usando a abordagem de baixa taxa de dose ou alta taxa de dose, se houver dúvida sobre

Agudo

■ **sobrevida estimada ≥ 10 anos**

1a

a possibilidade de obter o controle local com a radioterapia por feixe externo.[164]

radioterapia por feixe externo \pm terapia de privação androgênica

Opções primárias

» **radiação por feixe externo**

OU

» **radiação por feixe externo**

--E--

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

» Para doenças de risco intermediário desfavorável, pelo menos um dos seguintes critérios deve ser atendido: T2b-c; índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2, ou índice de Gleason 4+3 (7)/grupo de grau 3; antígeno prostático específico de 10 a 20 microgramas/L (10 a 20 nanogramas/mL).[6]

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) é normalmente administrada diariamente (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

Agudo

» Se for escolhida a EBRT, o fracionamento convencional (ou seja, 1.8-2 Gy por fração) é recomendado, pois o hipofracionamento não demonstrou segurança nem eficácia equivalentes em comparação com o fracionamento convencional nestes pacientes.[93] [94]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

» A terapia de privação androgênica (TPA) (por exemplo, com antagonista ou agonista de hormônio liberador de hormônio luteinizante ou antiandrogênio não esteroide) pode ser administrada antes, durante e depois da EBRT.[95] [96] [97]

» A TPA pode ter vários efeitos sinérgicos quando combinada com a radioterapia.[163] e a terapia hormonal neoadjuvante está associada a benefícios clínicos significativos.[98] No entanto, em pacientes com cânceres de risco intermediário e de baixo volume ou naqueles com comorbidades clínicas em que é preferível evitar a TPA (por exemplo, história de doença cardiovascular ou osteoporose), é adequado optar pela EBRT de altas doses, isolada.[6]

adjunto reforço com braquiterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com risco intermediário desfavorável e doença de alto volume podem se submeter também ao reforço com braquiterapia, usando a abordagem de baixa taxa de dose ou alta taxa de dose, se houver dúvida sobre a possibilidade de obter o controle local com a radioterapia por feixe externo.[164]

1a prostatectomia radical ± dissecação dos linfonodos

» Para doenças de risco intermediário desfavorável, pelo menos um dos seguintes critérios deve ser atendido: T2b-c; índice de Gleason 3+4 (7)/grupo de grau 2, ou índice de Gleason 4+3 (7)/grupo de grau 3; antígeno prostático específico de 10 a 20 microgramas/L (10 a 20 nanogramas/mL).[6]

Agudo

» A prostatectomia radical é uma opção (dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia) quando o tumor apresenta-se confinado à próstata; os linfonodos podem ser ressecados dependendo dos preditores do nomograma. Classicamente, a próstata é completamente removida por excisão da uretra na junção prostatomembranosa. Além disso, a próstata e a cápsula prostática, as vesículas seminais, a ampola e o canal deferente também são removidos. Entre as 2 abordagens clássicas (retropúbica e perineal), a abordagem retropúbica é preferida por muitos urologistas, pois facilita o acesso para a ressecção de linfonodos pélvicos.

» As prostatectomias radicais com assistência laparoscópica e robótica são abordagens mais recentes que envolvem quatro pequenas incisões no abdome, através das quais a próstata é removida, teoricamente poupando os nervos que seriam danificados com mais facilidade por uma abordagem retropúbica ou suprapúbica.[80] [81] Uma revisão Cochrane constatou que a prostatectomia radical com assistência laparoscópica ou robótica pode reduzir o período de internação e o número de transfusões de sangue, em comparação com a prostatectomia radical com cirurgia aberta. No entanto, as melhoras em termos de resultados oncológicos (por exemplo, recorrência ou sobrevida) foram inconclusivas.[82] As complicações parecem ser semelhantes entre os procedimentos.

» Se existirem margens positivas no momento da cirurgia (sem linfonodos positivos), as opções incluirão a radioterapia por feixe externo adjuvante[85] [86] ou observação.

» Se existirem linfonodos positivos no momento da cirurgia (com ou sem margens positivas), as opções de tratamento incluirão o tratamento adjuvante com terapia de privação androgênica[87] ou manter a observação.

doença de alto risco ou risco muito alto

- **baixo volume sem fixação do tumor à musculatura pélvica ou ao esqueleto**

1a

prostatectomia radical associada a dissecação dos linfonodos pélvicos

» A doença de alto risco é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3a; índice de Gleason 8/grupo de grau 4 ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5; ou antígeno

Agudo

prostático específico >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL).[6]

» A doença de risco muito alto é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3b/T4; padrão primário de Gleason 5; ou >4 amostras com índice de Gleason de 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5.[6]

» A prostatectomia radical associada à dissecação de linfonodos pélvicos pode ser considerada em apenas determinados pacientes (por exemplo, doença de baixo volume sem fixação do tumor à musculatura pélvica ou ao esqueleto), dependendo da preferência do paciente e da adequação à cirurgia.[6]

1a radioterapia por feixe externo associada a reforço com braquiterapia

Opções primárias

» radiação por feixe externo

--E--

» braquiterapia

» A doença de alto risco é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3a; índice de Gleason 8/grupo de grau 4 ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5; ou antígeno prostático específico >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL).[6]

» A doença de risco muito alto é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3b/T4; padrão primário de Gleason 5; ou >4 amostras com índice de Gleason de 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5.[6]

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) é normalmente administrada diariamente (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Se for escolhida a EBRT, o fracionamento convencional (ou seja, 1.8-2 Gy por fração) é recomendado, pois o hipofracionamento não demonstrou segurança nem eficácia equivalentes em comparação com o fracionamento convencional nestes pacientes.[93] [94]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas

Agudo

formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

» Os pacientes também devem receber um reforço com braquiterapia, seja com a abordagem de baixa taxa de dose ou com a de alta taxa de dose.[164]

1a radioterapia por feixe externo associada a terapia de privação androgênica

Opções primárias

» radiação por feixe externo

--E--

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

» A doença de alto risco é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3a; índice de Gleason 8/grupo de grau 4 ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5; ou antígeno prostático específico >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL).[6]

» A doença de risco muito alto é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3b/T4; padrão primário de Gleason 5; ou >4 amostras com índice de Gleason de 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5.[6]

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) é normalmente administrada diariamente (por

Agudo

exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Se for escolhida a EBRT, o fracionamento convencional (ou seja, 1.8-2 Gy por fração) é recomendado, pois o hipofracionamento não demonstrou segurança nem eficácia equivalentes em comparação com o fracionamento convencional nestes pacientes.[93] [94]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

» A terapia de privação androgênica (TPA) pode ser administrada antes, durante e após o início da EBRT, por um total de 2 a 3 anos.[106] [107] [108] [109] [110] Entretanto, a duração ideal da TPA para esses pacientes permanece controversa.[111] Uma melhora significativa na sobrevida livre de doença é demonstrada por uma duração mais longa de privação androgênica no subgrupo de pacientes com doença de alto risco.[108] [111] [112] O uso de radioterapia combinada com o tratamento endócrino aumenta significativamente alguns sintomas relacionados ao tratamento (por exemplo, dor ao urinar e incômodo urinário e intestinal geral), embora nenhum seja grave. Contudo, devido ao considerável benefício de sobrevida proporcionado pelo tratamento combinado, o aumento dos sintomas parece aceitável e tem pouco efeito extra na qualidade de vida após 4 anos, se comparado com o tratamento endócrino isolado.[113] [114] [115] [116] [117]

» A TPA pode ter vários efeitos sinérgicos quando combinada com a radioterapia.[115] [163]

1a radioterapia por feixe externo associada ao reforço com braquiterapia associado a terapia de privação androgênica

Opções primárias

» radiação por feixe externo

Agudo

--E--

» braquiterapia

--E--

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

» A doença de alto risco é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3a; índice de Gleason 8/grupo de grau 4 ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5; ou antígeno prostático específico >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL).[6]

» A doença de risco muito alto é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3b/T4; padrão primário de Gleason 5; ou >4 amostras com índice de Gleason de 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5.[6]

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) é normalmente administrada diariamente (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Se for escolhida a EBRT, o fracionamento convencional (ou seja, 1.8-2 Gy por fração) é recomendado, pois o hipofracionamento não demonstrou segurança nem eficácia equivalentes em comparação com o

Agudo

fracionamento convencional nestes pacientes.[93] [94]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

» Os pacientes também devem receber um reforço com braquiterapia, seja com a abordagem de baixa taxa de dose ou com a de alta taxa de dose.[164]

» A terapia de privação androgênica (TPA) pode ser administrada antes, durante e após o início da EBRT, por um total de 2 a 3 anos.[106] [107] [108] [109] [110] Entretanto, a duração ideal da TPA para esses pacientes permanece controversa.[111] Uma melhora significativa na sobrevida livre de doença é demonstrada por uma duração mais longa de privação androgênica no subgrupo de pacientes com doença de alto risco.[108] [111] [112] O uso de radioterapia combinada com o tratamento endócrino aumenta significativamente alguns sintomas relacionados ao tratamento (por exemplo, dor ao urinar e incômodo urinário e intestinal geral), embora nenhum seja grave. Contudo, devido ao considerável benefício de sobrevida proporcionado pelo tratamento combinado, o aumento dos sintomas parece aceitável e tem pouco efeito extra na qualidade de vida após 4 anos, se comparado com o tratamento endócrino isolado.[113] [114] [115] [116] [117]

» A TPA pode ter vários efeitos sinérgicos quando combinada com a radioterapia.[115] [163]

2a terapia de privação androgênica isolada

Opções primárias

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

Agudo

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

» A doença de alto risco é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3a; índice de Gleason 8/grupo de grau 4 ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5; ou antígeno prostático específico >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL).[6]

» A doença de risco muito alto é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3b/T4; padrão primário de Gleason 5; ou >4 amostras com índice de Gleason de 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5.[6]

» Quando possível, pacientes com alto risco de câncer de próstata local devem receber radioterapia por feixe externo (EBRT) associada a tratamento endócrino.[114]

» No entanto, a terapia de privação androgênica (TPA) isolada pode ser usada como uma opção de possível tratamento em pacientes com doença de alto risco localmente avançada cuja expectativa de vida seja inferior a 10 anos. Além do mais, ela pode ser uma opção em um paciente que não é um candidato cirúrgico devido a comorbidades clínicas nem um candidato para radioterapia definitiva em virtude de uma condição predisponente (por exemplo, doença inflamatória intestinal ou irradiação pélvica prévia) que pode aumentar de forma inaceitável o risco de toxicidades adversas graves.[117]

» A TPA de forma intermitente, em vez de contínua, pode ser considerada, embora haja controvérsias quanto ao fato de essa abordagem ter um impacto positivo na qualidade de vida.[119] [120] [121]

■ **grande volume e/ou fixação do tumor à musculatura pélvica ou ao esqueleto**

1a

radioterapia por feixe externo associada ao reforço com braquiterapia ± terapia de privação androgênica

Opções primárias

Agudo

» radiação por feixe externo

--E--

» braquiterapia

OU

» radiação por feixe externo

--E--

» braquiterapia

--E--

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

» A doença de alto risco é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3a; índice de Gleason 8/grupo de grau 4 ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5; ou antígeno prostático específico >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL).^[6]

» A doença de risco muito alto é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3b/T4; padrão primário de Gleason 5; ou >4 amostras com índice de Gleason de 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5.^[6]

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) é normalmente administrada diariamente (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante 7 a 8 semanas.

» Homens com sintomas urinários iniciais significativos podem não ser bons candidatos

Agudo

para essa forma de terapia devido ao aumento do risco de obstrução urinária.

» Se for escolhida a EBRT, o fracionamento convencional (ou seja, 1.8-2 Gy por fração) é recomendado, pois o hipofracionamento não demonstrou segurança nem eficácia equivalentes em comparação com o fracionamento convencional nestes pacientes.[93] [94]

» A radioterapia de intensidade modulada e a radioterapia guiada por imagem são novas formas de EBRT que estão sendo mais usadas, pois permitem uma administração altamente confinada de radiação que minimiza a dose nos tecidos normais (bexiga, reto e intestino delgado), portanto, possivelmente diminuindo a toxicidade dessas estruturas.

» Os pacientes também devem receber um reforço com braquiterapia, seja com a abordagem de baixa taxa de dose ou com a de alta taxa de dose.[164]

» A terapia de privação androgênica (TPA) pode ser administrada antes, durante e após o início da EBRT, por um total de 2 a 3 anos.[106] [107] [108] [109] [110] Entretanto, a duração ideal da TPA para esses pacientes permanece controversa.[111] Uma melhora significativa na sobrevida livre de doença é demonstrada por uma duração mais longa de privação androgênica no subgrupo de pacientes com doença de alto risco.[108] [111] [112] O uso de radioterapia combinada com o tratamento endócrino aumenta significativamente alguns sintomas relacionados ao tratamento (por exemplo, dor ao urinar e incômodo urinário e intestinal geral), embora nenhum seja grave. Contudo, devido ao considerável benefício de sobrevida proporcionado pelo tratamento combinado, o aumento dos sintomas parece aceitável e tem pouco efeito extra na qualidade de vida após 4 anos, se comparado com o tratamento endócrino isolado.[113] [114] [115] [116] [117]

» A TPA pode ter vários efeitos sinérgicos quando combinada com a radioterapia.[115] [163]

2a terapia de privação androgênica isolada

Opções primárias

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes

Agudo

do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

» A doença de alto risco é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3a; índice de Gleason 8/grupo de grau 4 ou índice de Gleason 4+5 (9)/grupo de grau 5; ou antígeno prostático específico >20 microgramas/L (>20 nanogramas/mL).[6]

» A doença de risco muito alto é definida por, pelo menos, um destes critérios: T3b/T4; padrão primário de Gleason 5; ou >4 amostras com índice de Gleason de 8 a 10/grupo de grau 4 ou 5.[6]

» A terapia de privação androgênica (TPA) isolada pode ser usada como uma opção de possível tratamento em pacientes com doença de alto risco localmente avançada cuja expectativa de vida seja inferior a 10 anos. Além do mais, ela pode ser uma opção em um paciente que não é um candidato cirúrgico devido a comorbidades clínicas nem um candidato para radioterapia definitiva em virtude de uma condição predisponente (por exemplo, doença inflamatória intestinal ou irradiação pélvica prévia) que pode aumentar de forma inaceitável o risco de toxicidades adversas graves.[117]

» A TPA de forma intermitente, em vez de contínua, pode ser considerada, embora haja controvérsias quanto ao fato de essa abordagem ter um impacto positivo na qualidade de vida.[119] [120] [121]

Em curso

doença metastática

1a terapia de privação androgênica ± docetaxel ou abiraterona

Opções primárias

» **docetaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

--E--

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **acetato de abiraterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-e-

» **prednisolona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes

Em curso

do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

--E--

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

--E--

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

» Se um paciente sensível a hormônio apresentar metástases viscerais e/ou >3 metástases ósseas, deve ser considerada a combinação de docetaxel ou abiraterona com terapia de privação androgênica (TPA) (agonista ou antagonista do hormônio liberador

Em curso

de hormônio luteinizante [LHRH]).[122] [123] [124] [125] [126] [128] [129] [130]

» Pacientes não indicados para o uso de docetaxel ou abiraterona devem receber TPA isolada, que pode ser usada de forma contínua ou intermitente.

» Ao iniciar o agonista de LHRH, é importante instituir uma terapia antiandrogênica não esteroideal (por exemplo, bicalutamida) alguns dias antes da terapia do agonista do LHRH e 1 semana após o começo, para prevenir os sintomas relacionados ao pico de testosterona. Isso é especialmente importante em pacientes com metástases na coluna, pois um pico pode precipitar a compressão da medula espinhal em pacientes com doença epidural existente.

» O tamoxifeno profilático é fornecido para a redução de eventos na mama induzidos pela bicalutamida e não parece afetar o controle da doença com base na supressão do antígeno prostático específico.[75]

mais

denosumabe ou bifosfonato ou toremifeno

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **denosumabe**: 120 mg por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas

Opções secundárias

» **etidronato dissódico**: 7.5 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias consecutivos; ou 20 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 30 dias

OU

» **clodronato dissódico**: 1600-3200 mg/dia por via oral administrados em dose única ou em 2 doses fracionadas

OU

» **toremifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

» Esses medicamentos são recomendados na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas.

» Uma revisão Cochrane que avaliou o uso de bifosfonatos no câncer de próstata, no

Em curso

cenário de doença metastática óssea, concluiu que esses medicamentos provavelmente reduzem a incidência de eventos relacionados ao esqueleto e a progressão da doença, mas podem estar associadas a aumento do risco de comprometimento renal e náuseas.[145]

» O denosumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe o ligante RANK, é um agente direcionado ao osso que demonstrou ser superior ao bifosfonato ácido zoledrônico na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com câncer avançado que apresentam metástases ósseas.[146]

» Em junho de 2018, foi emitido um alerta de segurança de medicamentos, referente ao denosumabe, pela Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), com sede no Reino Unido, após relatos de uma análise combinada de quatro estudos de fase 3 que mostram aumento no risco de novas malignidades primárias com o uso do denosumabe, em comparação com o ácido zoledrônico (incidência cumulativa em 1 ano de 1.1% x 0.6%, respectivamente) quando usado para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com malignidades avançadas com acometimento ósseo.[147] Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou combinações de câncer.

» Os bifosfonatos orais ou intravenosos são uma alternativa ao denosumabe. Um bifosfonato de primeira geração (por exemplo, clodronato dissódico, etidronato dissódico) melhora a sobrevida global em homens com câncer de próstata metastático.[133]

» O toremifeno, um modulador seletivo de receptor estrogênico, é uma alternativa ao denosumabe e bifosfonatos. Estudos randomizados mostraram que ele diminuiu significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais em homens que recebem terapia de privação androgênica para câncer de próstata.[148] [149] Em um estudo, ele também melhorou significativamente a densidade mineral óssea, os marcadores de renovação óssea e os perfis lipídicos.[148]

adjunto radioterapia sistêmica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

» Pode ser indicada em homens com metástases ósseas sintomáticas. Nesse cenário, a radioterapia sistêmica (por exemplo, com os emissões de partículas beta estrôncio e samário) demonstrou reduzir a necessidade de radiação focal subsequente em localizações metastáticas individuais.

» A radioterapia sistêmica é administrada por via intravenosa e pode ser administrada juntamente com outras terapias sistêmicas, em particular com a terapia de privação androgênica.

» O efeito colateral principal desses agentes é a toxicidade na medula óssea, sobretudo trombocitopenia, por isso a contagem sanguínea deve ser monitorada após a administração. Devido a esse efeito colateral, esses agentes geralmente são evitados em homens que recebem quimioterapia ou em homens com metástases viscerais.

» O Rádio-223 é um calcimimético que se concentra no osso e proporciona radiação diretamente nas metástases ósseas, emitindo partículas alfa. Demonstrou eficácia tanto na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto quanto no prolongamento da sobrevida geral do paciente.[142] No entanto, está associado a efeitos adversos incluindo anemia, neutropenia, trombocitopenia, dor óssea e efeitos gastrointestinais adversos. Há também relatos de aumento do risco de fraturas e mortes quando usado em combinação com a abiraterona associada à prednisolona.[143] [144] A European Medicines Agency definiu as seguintes restrições ao uso de rádio-223: restringir o uso aos pacientes que tenham recebido dois tratamentos anteriores para câncer de próstata metastático ou quem não possam receber outros tratamentos; não usar com abiraterona e prednisolona (essa combinação é contraindicada); não usar com outras terapias oncológicas sistêmicas (exceto terapia hormonal); e não usar em pacientes assintomáticos ou com baixo número de metástases ósseas osteoblásticas.[143] [144] Deve-se realizar uma avaliação minuciosa do risco de fraturas antes, durante e depois do tratamento com rádio-223. Bifosfonatos ou o denosumabe devem ser considerados antes de iniciar ou retomar o tratamento com rádio-223 para aumentar a resistência dos ossos.[143] [144] No Reino Unido, esses medicamentos são recomendados apenas para homens que já receberam docetaxel ou se o docetaxel for contraindicado ou inadequado.[165]

Em curso

adjunto radioterapia por feixe externo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia em doses paliativas pode ser aplicada nos locais de metástase óssea dolorosa. A radiação pode incluir um único tratamento ou um período mais prolongado de 1 ou 2 semanas, dependendo da toxicidade do tecido normal e da comodidade do paciente. A radiação também pode ser usada para tratar a pele, em um ambiente paliativo para aliviar sintomas obstrutivos ou sangramento.

2a terapia hormonal ou quimioterapia**Opções primárias**

» **docetaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-e-

» **prednisolona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **acetato de abiraterona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **cetoconazol**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

Opções secundárias

» **enzalutamida**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **mitoxantrona**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **cabazitaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

Em curso

» Atualmente, a quimioterapia é usada no quadro de câncer de próstata resistente à castração (CRPC) metastático.

» A escolha do agente depende se o paciente é sintomático ou assintomático, e se já recebeu tratamento anterior com esquemas com base em docetaxel.[166]

» Pacientes assintomáticos (ou minimamente sintomáticos) podem ser tratados com terapia hormonal (por exemplo, abiraterona, enzalutamida, cetoconazol).[134] [167] Esquemas com base em docetaxel também podem ser considerados, se não tiverem sido oferecidos previamente no processo da doença. O cetoconazol pode causar lesão hepática grave e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[135] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se for usado, as funções hepática e adrenal devem ser monitoradas antes e durante o tratamento com cetoconazol.

» Os esquemas com base em docetaxel permanecem o padrão de tratamento atual para pacientes sintomáticos com CRPC metastático.[136] [137] Os pacientes não aptos para esquemas com base em docetaxel (por exemplo, aqueles com contraindicações ao docetaxel ou que já receberam tratamento anterior com esquemas com base em docetaxel) podem ser tratados com mitoxantrona, abiraterona ou enzalutamideno.[138] Dados sugerem um benefício à enzalutamida no ambiente de pré-quimioterapia em doença metastática resistente à castração.[139] A questão ainda é como organizar de melhor forma esses novos medicamentos, e o ensaio em andamento Alliance está investigando a combinação da abiraterona e da enzalutamida em uma tentativa de maximizar o benefício de sobrevida.[140]

» Os esquemas alternativos para a ausência de resposta à quimioterapia preferencial incluem abiraterona, mitoxantrona ou cabazitaxel.[6]

adjunto denosumabe ou bifosfonato ou toremifeno

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **denosumabe**: 120 mg por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas

Opções secundárias

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa uma vez ao mês

OU

» **toremifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

» Esses medicamentos são recomendados na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas.

» Uma revisão Cochrane que avaliou o uso de bifosfonatos no câncer de próstata, no cenário de doença metastática óssea, concluiu que esses medicamentos provavelmente reduzem a incidência de eventos relacionados ao esqueleto e a progressão da doença, mas podem estar associadas a aumento do risco de comprometimento renal e náuseas.[145]

» O denosumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe o ligante RANK, é um agente direcionado ao osso que demonstrou ser superior ao bifosfonato ácido zoledrônico na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com câncer avançado que apresentam metástases ósseas.[146] Um ensaio clínico demonstrou atraso no desenvolvimento de doença metastática após tratamento com denosumabe em comparação com placebo em homens com câncer de próstata resistente à castração.[168]

» Em junho de 2018, foi emitido um alerta de segurança de medicamentos, referente ao denosumabe, pela Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), com sede no Reino Unido, após relatos de uma análise combinada de quatro estudos de fase 3 que mostram aumento no risco de novas malignidades primárias com o uso do denosumabe, em comparação com o ácido zoledrônico (incidência cumulativa em 1 ano de 1.1% x 0.6%, respectivamente) quando usado para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com malignidades avançadas com acometimento ósseo.[147]

Em curso

Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou combinações de câncer.

» Bifosfonatos intravenosos (por exemplo, ácido zoledrônico) são recomendados no contexto de doença metastática resistente à castração para reduzir o número de eventos relacionados com o sistema esquelético e para aumentar a densidade mineral óssea.[169]

» O toremifeno, um modulador seletivo de receptor estrogênico, é uma alternativa ao denosumabe e bifosfonatos. Estudos randomizados mostraram que ele diminuiu significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais em homens que recebem terapia de privação androgênica para câncer de próstata.[148] [149] Em um estudo, ele também melhorou significativamente a densidade mineral óssea, os marcadores de renovação óssea e os perfis lipídicos.[148]

3a

sipuleucel-T**Opções primárias**

» **sipuleucel-T**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Imunoterapia celular autóloga ativa, tratamento alternativo de primeira linha para doença metastática resistente à castração. Recomendada para pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos com capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1. Não é recomendada para pacientes com doença visceral e expectativa de vida abaixo de 6 meses.[141] ou em pacientes com metástases hepáticas.

adjunto

denosumabe ou bifosfonato ou toremifeno

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **denosumabe**: 120 mg por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas

Opções secundárias

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa uma vez ao mês

OU

Em curso

» **toremifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

» Esses medicamentos são recomendados na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas.

» Uma revisão Cochrane que avaliou o uso de bifosfonatos no câncer de próstata, no cenário de doença metastática óssea, concluiu que esses medicamentos provavelmente reduzem a incidência de eventos relacionados ao esqueleto e a progressão da doença, mas podem estar associadas a aumento do risco de comprometimento renal e náuseas.[145]

» O denosumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe o ligante RANK, é um agente direcionado ao osso que demonstrou ser superior ao bifosfonato ácido zoledrônico na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com câncer avançado que apresentam metástases ósseas.[146] Um ensaio clínico demonstrou atraso no desenvolvimento de doença metastática após tratamento com denosumabe em comparação com placebo em homens com câncer de próstata resistente à castração.[168]

» Em junho de 2018, foi emitido um alerta de segurança de medicamentos, referente ao denosumabe, pela Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), com sede no Reino Unido, após relatos de uma análise combinada de quatro estudos de fase 3 que mostram aumento no risco de novas malignidades primárias com o uso do denosumabe, em comparação com o ácido zoledrônico (incidência cumulativa em 1 ano de 1.1% x 0.6%, respectivamente) quando usado para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em adultos com malignidades avançadas com acometimento ósseo.[147] Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou combinações de câncer.

» Bifosfonatos intravenosos (por exemplo, ácido zoledrônico) são recomendados no contexto de doença metastática resistente à castração para reduzir o número de eventos relacionados com o sistema esquelético e para aumentar a densidade mineral óssea.[169]

» O toremifeno, um modulador seletivo de receptor estrogênico, é uma alternativa ao denosumabe e bifosfonatos. Estudos randomizados mostraram que ele diminuiu

Em curso

significativamente a incidência de novas fraturas vertebrais em homens que recebem terapia de privação androgênica para câncer de próstata.[148] [149] Em um estudo, ele também melhorou significativamente a densidade mineral óssea, os marcadores de renovação óssea e os perfis lipídicos.[148]

não metastático: pós-prostatectomia radical com margens positivas e sem linfonodos positivos

1a radioterapia

» A radioterapia por feixe externo (EBRT) adjuvante pode reduzir significativamente o risco de recidiva do antígeno prostático específico (PSA) e recorrência da doença.[85] [86]

» Cintilografia óssea, tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética, biópsia ou tempo de duplicação de PSA devem ser considerados para descartar a doença metastática antes da EBRT adjuvante.[6]

1a observação

» Se a observação for continuada após a prostatectomia com margens positivas, o antígeno prostático específico (PSA) deve ser monitorado a cada 3 meses e deve ser iniciada a radioterapia de resgate (isto é, modalidade de tratamento como radioterapia, não administrada anteriormente) antes do nível de PSA de pré-resgate de 0.5 micrograma/L (0.5 nanograma/mL).[170]

não metastático: pós-prostatectomia radical com linfonodos positivos (com ou sem margens positivas)

1a terapia de privação androgênica

Opções primárias

» **bicalutamida**: 50 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

-ou-

» **flutamida**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 10 dias, iniciando 3 dias antes do agonista de LHRH (leuprorrelina ou goserrelina)

--E--

» **leuprorrelina**: 3.75 mg por via subcutânea/intramuscular uma vez ao mês; ou 11.25 mg por via subcutânea a cada 3 meses

-ou-

Em curso

» **goserrelina**: (implante mensal) 3.6 mg por via subcutânea a cada 28 dias; (implante trimestral) 10.8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas

-ou-

» **degarelix**: 240 mg por via subcutânea como dose de ataque, seguidos por 80 mg a cada 28 dias, iniciando 28 dias após a dose de ataque

» A privação androgênica pode ser obtida por orquiectomia bilateral ou terapia com antagonista ou agonista de hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH).[74] [87]

» É importante instituir uma terapia antiandrogênica não esteroide (por exemplo, bicalutamida) alguns dias antes da terapia do agonista do LHRH e 1 semana após o começo, para prevenir os sintomas relacionados ao pico de testosterona.

1a observação

» Se um paciente com linfonodos positivos decidir pela observação, devem ser realizados um teste de antígeno prostático específico (PSA) e exame físico (incluindo o exame de toque retal) a cada 3 a 6 meses.[6]

» Se o PSA não diminuir nem aumentar em 2 avaliações consecutivas, deverá ser considerada a privação androgênica com um agonista do hormônio liberador de hormônio luteinizante.

Novidades

Pembrolizumabe

O pembrolizumabe é um inibidor de checkpoints de anticorpos anti-proteína de morte celular programada 1. Ele age bloqueando as vias que causam a tolerância ao tumor.[171] O pembrolizumabe recebeu rápida aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de pacientes com tumores sólidos metastáticos ou irressecáveis identificados como tendo um biomarcador denominado como alto para instabilidade de microssatélite (IMS-H) ou deficiente em reparo de erro de pareamento (dMMR).[172] Esta aprovação foi exclusiva, pois é a primeira vez que a FDA aprova um tratamento de câncer com base na presença de um biomarcador de tumor em vez de na localização do tumor no corpo. Ensaios de fase I e II sobre a eficácia do pembrolizumabe para o câncer de próstata estão atualmente em andamento.[173] [174] [175]

Apalutamida

A apalutamida é um inibidor competitivo do receptor de androgênio. Em um estudo de fase II envolvendo homens com câncer de próstata não metastático resistente à castração com alto risco de desenvolver doença metastática (como indicado pelo tempo de duplicação de antígeno prostático específico <10 meses), a adição de apalutamida à terapia de privação androgênica atrasou significativamente o tempo até metástase e progressão sintomática em comparação com placebo e terapia de privação androgênica.[176] A FDA aprovou a apalutamida para o tratamento de homens com câncer de próstata metastático resistente à castração.

Reposição de androgênio

Apesar da crença difundida de que a reposição de testosterona é contraindicada em homens com câncer de próstata suspeito ou conhecido, não há evidências convincentes de que seja prejudicial a normalização dos níveis séricos de testosterona em homens com níveis baixos, mas não de castração. Nas poucas séries de caso disponíveis que descrevem a reposição de testosterona após o tratamento de câncer de próstata, não foram observados casos de progressão química ou clínica.[177]

Crioterapia

Guiadas por ultrassonografia, hastes de metal especiais são inseridas no períneo e dentro da próstata. O gás argônio altamente purificado é usado para resfriar as pontas das hastes e congelar o tecido adjacente, matando o câncer de próstata. Um cateter preenchido com líquido morno evita que a uretra congele. A impotência ocorre em até 90% dos casos. O método foi estudado como terapia de resgate após a falha do tratamento primário,[157] mas também está sendo estudado agora no tratamento primário do câncer de próstata confinado ao órgão.[178] [179] Evidências limitadas dificultam a determinação dos benefícios relativos dessa modalidade.[180] Estudos randomizados são necessário para avaliar completamente o potencial total da crioterapia em homens com essa doença.[181]

Ultrassonografia focada de alta intensidade (HIFU)

Na terapia com HIFU, os feixes da ultrassonografia de alta intensidade são precisamente focados no tecido doente, aumentando a temperatura no alvo em até 65 °C a 85 °C, destruindo o tecido doente por necrose coagulativa. Esse tratamento está sendo estudado atualmente nos EUA e na Europa. Há vários estudos na Ásia mostrando um benefício potencial da HIFU no câncer de próstata localizado, mas isso não é um padrão de tratamento aceito atualmente.[181] [182] [183] [184]

Terapia fotodinâmica vascular alvo (TFDVA)

Em um estudo de fase III envolvendo 413 homens com câncer de próstata de baixo risco, a incidência de biópsia negativa para câncer de próstata foi maior entre aqueles que receberam TFDVA com o fotossensibilizador padeliporfina em comparação com a vigilância ativa (49% versus 14%) aos 24 meses.[185] A TFDVA com padeliporfina também resultou em tempo protelado até a progressão. Os efeitos

adversos mais comuns incluem disúria, hematúria e disfunção erétil. A TFDVA com padeliporfina é aprovada na Europa para homens com câncer de próstata de baixo risco, unilateral, não tratado anteriormente com um expectativa de vida de, pelo menos, 10 anos.[186]

Quimioterapia para doenças não metastáticas localmente avançadas

Um ensaio clínico de fase III europeu de grandes dimensões concluiu o recrutamento, e os primeiros resultados sobre a adição de docetaxel-estramustina à radiação associada à privação androgênica foram relatados. Esse ensaio clínico melhorou a sobrevida livre de recidiva com a adição de quimioterapia, mas é necessário um acompanhamento mais longo para avaliar o impacto na sobrevida global e na sobrevida livre de metástases.[118]

Inibidores da 5-alfa redutase

Um estudo clínico randomizado de fase III demonstrou uma taxa menor de progressão do câncer de próstata comprovado por biópsia em homens com câncer de próstata de baixo risco em vigilância ativa recebendo dutasterida em comparação com placebo. Portanto, esse medicamento pode vir a ser um adjuvante útil em homens sob vigilância ativa.[187]

Radioterapia hipofracionada

As evidências sugerem que o câncer de próstata pode responder melhor a doses diárias mais altas de radioterapia (ou seja, >2 Gy). Ensaios clínicos de segmento único indicam que essa abordagem é segura, tendo um ensaio clínico demonstrado superioridade com hipofracionamento. No entanto, o segmento padrão usou doses bem abaixo daquelas que seriam consideradas doses de tratamento padrão. Outros ensaios clínicos, que utilizaram doses mais elevadas no segmento padrão, sugerem que as 2 abordagens são equivalentes. O hipofracionamento pode oferecer uma vantagem, pois exige menos tempo do paciente, uma vez que compreende menos sessões de tratamento. Estão em curso ensaios clínicos de ultra-hipofracionamento (ou seja, que proporcionam o tratamento em 4-5 frações).[188]

Recomendações

Monitoramento

Em um paciente que foi tratado de forma definitiva, o antígeno prostático específico (PSA) deve ser verificado a cada 6 a 12 meses por 5 anos e, depois desse período, anualmente; e um exame de toque retal (ETR) deve ser realizado com periodicidade anual para avaliar sinais de recorrência local ou distante. Alguns médicos buscam um monitoramento mais rigoroso, com novo estadiamento completo do paciente, por exames de sangue e imagem em cada intervalo anual, durante os primeiros 5 anos após o tratamento definitivo.

A ressonância nuclear magnética multiparamétrica parece ter excelentes resultados na detecção de recorrência local em pacientes submetidos à prostatectomia radical com um PSA <1.5 micrograma/L (<1.5 nanograma/mL).^[207]

Se um paciente desenvolver sinais de recorrência da doença, deverão ser adotados os tratamentos de resgate. O tempo de duplicação de PSA (TDPSA) pode ser usado como fator prognóstico no contexto da terapia de resgate. Dentre os homens que apresentam aumento do PSA após a radioterapia por feixe externo, há uma associação significativa entre um TDPSA pós-irradiação menor que 6 meses e a duração da sobrevida ($P = 0.04$).^[208] Da mesma forma, após uma prostatectomia radical, o TDPSA pode ajudar a decidir se a radioterapia de resgate local ou a terapia hormonal é mais apropriada. Por exemplo, quando foram registradas elevações no PSA no pós-operatório, os homens com um TDPSA maior que 10 meses tinham maior probabilidade de permanecerem livres da doença distante durante os 5 anos seguintes.^[209]

Em um paciente sob vigilância ativa, o nível de PSA deve ser verificado não mais que a cada 6 meses e um ETR realizado não mais que a cada 12 meses. Nesses pacientes, uma biópsia guiada por ultrassonografia transretal pode ser realizada após 1 ano, para monitorar o volume e o grau da doença. A necessidade de biópsias subsequentes permanece sem consenso. Se a avaliação revelar a progressão da doença, então os tratamentos definitivos devem ser realizados.

O nadir do PSA, após a prostatectomia radical, ocorre em aproximadamente 3 semanas; após a radioterapia por feixe externo, o nadir é cerca de 2 a 3 anos; e após a braquiterapia, ele é cerca de 3 a 4 anos. Há 2 definições de falha de PSA comumente usadas após a radioterapia por feixe externo.^[153]

- A definição de 1996 da American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) sobre falha pelo PSA consiste em 3 aumentos consecutivos no PSA, com o momento da falha calculado no ponto intermediário entre o nadir do PSA e o primeiro aumento de PSA.
- A nova definição Phoenix/ASTRO de falha de PSA, após a radioterapia por feixe externo, é a seguinte: um aumento de 2 microgramas/L ou mais (≥ 2 nanogramas/mL) acima do nadir do PSA, com a data de falha não sendo retroativa.

A definição de falha de PSA após a prostatectomia radical não está muito clara, tendo sido usados os valores entre 0.2 e 0.4 micrograma/L (0.2 a 0.4 nanograma/mL). Entretanto, foi demonstrado que o tratamento de resgate precoce com radioterapia por feixe externo resulta em melhores desfechos.

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| disúria induzida pela radiação | curto prazo | alta |
| <p>Causada por uma irritação do revestimento mucoso da uretra.</p> <p>Pode ser tratada com anti-inflamatórios não esteroidais ou fenazopiridina.</p> | | |
| frequência induzida pela radiação | curto prazo | alta |
| <p>Causada por uma irritação do revestimento da bexiga ou do colo vesical.</p> <p>Pode ser tratada com alfabloqueadores.</p> | | |
| incontinência urinária induzida por cirurgia ou por radiação | curto prazo | média |
| <p>Causada por uma irritação do revestimento da bexiga ou do esfíncter uretral. Os espasmos da bexiga resultam em incontinência de urgência, que pode ser tratada com medicamentos anticolinérgicos.</p> <p>Após a cirurgia, a incontinência pode ser causada por danos aos músculos do assoalho pélvico ou danos ao esfíncter. Os exercícios de Kegel podem ser eficazes para fortalecer o assoalho pélvico.</p> | | |
| urgência urinária induzida pela radiação | curto prazo | média |
| <p>Causada por uma irritação do revestimento da bexiga.</p> | | |
| noctúria induzida pela radiação | curto prazo | média |
| <p>Causada por uma irritação do revestimento da bexiga ou do colo vesical.</p> | | |
| diarreia induzida pela radiação | curto prazo | média |
| <p>A prevalência geral diminui com a duração do acompanhamento.^[192]</p> <p>Causada por uma perda temporária do revestimento mucoso da parede retal.</p> <p>Pode ser tratada com dieta de baixo resíduo, projetada para evitar a inflamação gastrointestinal, e com antidiarreicos.</p> | | |
| sangramento retal induzido pela radiação | longo prazo | alta |
| <p>Um sangramento retal leve é comum em 1 a 3 anos após a radioterapia.^[192]</p> <p>O risco de sangramento intenso é baixo. Parece similar ao sangramento por hemorroida e é causado por neovascularização e formação de telangiectasia na mucosa retal.</p> <p>Deve haver cuidado quando a colonoscopia revelar uma anormalidade na parede retal de pacientes com história de radioterapia. Várias biópsias da parede retal anterior podem resultar em formação de fístula.</p> | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| estenose urinária induzida por cirurgia ou por radiação | longo prazo | baixa |
| Quando houver sintomas de disúria ou obstrução urinária mais de 6 meses após a radioterapia (mais comumente após a braquiterapia), eles podem ser causados por estenose uretral. Após a cirurgia, a estenose urinária pode ocorrer mais agudamente. | | |
| comprometimento cognitivo induzido por hormônio | longo prazo | baixa |
| Há uma forte hipótese de que a terapia de ablação androgênica está vinculada a diminuições cognitivas sutis, porém significativas, em homens com câncer de próstata. Os médicos devem estar cientes sobre essa correlação, à medida que o uso da terapia de privação androgênica (TPA) aumenta, e devem informar e monitorar os pacientes em relação a esse possível efeito colateral.[202] | | |
| desequilíbrio metabólico induzido por hormônio | longo prazo | baixa |
| A terapia de privação androgênica (TPA) aumenta a obesidade, diminui a sensibilidade à insulina e prejudica os perfis lipídicos. Ela pode estar associada a uma maior incidência de diabetes, acidente vascular cerebral (AVC) e doença cardiovascular, embora alguns estudos contestem esta última.[150] O risco elevado de doença cardiovascular e AVC pode estar limitados a homens com privação de androgênio induzido por medicamento e não àqueles tratados com castração.[203] [204] Os benefícios da TPA devem ser considerados em relação a esses e outros possíveis danos. Sabe-se pouco sobre a estratégia ideal para mitigar os efeitos metabólicos adversos da TPA.[205] Uma revisão sistemática da literatura sugere que praticar exercícios pode ajudar a mitigar efeitos metabólicos adversos da TPA, mas há necessidade de mais estudos de alta qualidade.[206] | | |
| disfunção erétil (DE) induzida por radiação, cirurgia ou terapia de privação androgênica | variável | alta |
| <p>Em pacientes que recebem a radiação ou a cirurgia, a DE pode ser causada por danos no bulbo peniano ou nos feixes neurovasculares.</p> <p>A DE induzida por hormônio é causada por um nível diminuído de testosterona. O Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) estudou a eficácia da finasterida na prevenção de câncer de próstata em 18,882 homens com idade de 55 ou mais. O PCPT ofereceu uma oportunidade para estudar de forma prospectiva os efeitos da finasterida e outras covariáveis da disfunção sexual. O efeito da finasterida sobre o funcionamento sexual é mínimo na maioria dos homens e não deve impactar a decisão de prescrever ou tomar a finasterida.[193]</p> <p>A radioterapia produz uma vasculopatia e o suprimento sanguíneo comprometido que podem ser resolvidos com um inibidor de fosfodiesterase como a sildenafil. O início da DE após a radiação raramente acontece antes de 6 meses. Um estudo randomizado não mostrou benefícios na administração de tadalafila durante a radiação na prevenção de disfunção erétil (DE).[194]</p> <p>Em pacientes, que se submetem à cirurgia e sofrem danos nos feixes neurovasculares resultando em DE, os inibidores de fosfodiesterase provavelmente não acelerarão a recuperação da função erétil. Evidências sugerem um possível benefício com o uso regular de inibidores da fosfodiesterase após a cirurgia.[195] [196]</p> | | |
| ginecomastia induzida por hormônios | variável | alta |
| As evidências sugerem boa eficácia do tamoxifeno para a prevenção e o tratamento de eventos mamários induzidos por antiandrogênicos não esteroidais.[197] [198] | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| fogachos induzidos por hormônios | variável | alta |
| <p>Causadas por alterações hormonais como resultado do agonista do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH).</p> <p>A gabapentina diminui moderadamente as ondas de calor em homens com disfunção vasomotora relacionada à privação androgênica, mas precisa ser comparada com outros tratamentos, como megestrol, através de um ensaio clínico randomizado antes da recomendação global de seu uso.^{[199] [200]} Um ensaio clínico randomizado e controlado comparando a eficácia de venlafaxina, medroxiprogesterona e ciproterona para tratamento de fogachos demonstrou que todas essas substâncias são eficazes. A ciproterona e a medroxiprogesterona foram mais eficazes que a venlafaxina. Como o uso da ciproterona pode interferir na terapia hormonal, a conclusão foi de que a medroxiprogesterona pode ser considerada o tratamento padrão para os fogachos em homens que se submetem à privação androgênica para câncer de próstata.^[201]</p> | | |
| hematúria | variável | média |
| <p>A hematúria aguda pode ser causada por infecção do trato urinário, cistite por radiação, retração do tumor ou diátese hemorrágica.</p> <p>O sangramento agudo após o implante de braquiterapia pode ser tratado inicialmente com irrigação na bexiga.</p> <p>Em sangramento tardio e/ou persistente, a infecção do trato urinário deve ser descartada primeiro. A pentoxifilina e a vitamina E podem ser administradas por 3 a 12 meses. Oxigenoterapia hiperbárica é reservada para o sangramento refratário.</p> | | |
| retenção urinária induzida pela radiação | variável | baixa |
| <p>Causada pelo inchaço agudo da glândula prostática, resultando em obstrução.</p> <p>Pode ser tratada com anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides.</p> <p>Se houver obstrução completa, deve ser colocado um cateter de Foley. A retenção urinária aguda é mais comum após braquiterapia e é rara durante ou após radioterapia por feixe externo.</p> | | |
| proctite induzida pela radiação | variável | baixa |
| <p>Manifesta-se como dor retal e/ou movimentos intestinais dolorosos. Causada por inflamação do músculo da parede retal ou ânus.</p> <p>Pode ser tratada com supositórios de corticosteroide.</p> | | |

Prognóstico

O câncer de próstata é um câncer curável, e a sobrevida livre de doença bioquímica (bDFS) e a sobrevida global dependem do estágio inicial da doença no momento do diagnóstico. Nos EUA, a taxa de sobrevida

de 5 anos, em geral, é de cerca de 100%, no caso de câncer de próstata em estágio local e regional, e de cerca de 30%, no caso de câncer de próstata de estágio distante (baseado em dados de 2007 a 2013).[1][7]

Atualmente, não há um recurso para comparar o prognóstico em diferentes modalidades de tratamento; em 2000, uma metanálise foi concluída e avaliou a sobrevida em todos os homens com câncer de próstata tratados com radioterapia em protocolos do Radiation Therapy Oncology Group.[189]

Homens com:

- Tumores T1/T2 e um índice de Gleason de 6 ou menos apresentaram uma sobrevida de 10 anos específica da doença de 86%
- Tumores T1/T2 e um índice de Gleason de 7 ou tumores T3/N1 com um índice de Gleason de 6 ou menos apresentaram uma sobrevida de 10 anos específica da doença de 75%
- Um índice de Gleason de 8 a 10 ou tumores T3/N1 com um índice de Gleason de 7 apresentaram uma sobrevida de 10 anos específica da doença de 62%
- As características de alto risco (ou seja, o índice de Gleason de 8 a 10 e doença T3 ou N1) apresentaram uma taxa de sobrevida a 10 anos específica da doença de 34%.

Morbidade

A morbidade resultante do tratamento do câncer de próstata pode ser alta. No futuro, melhorias adicionais no planejamento e tratamento com radioterapia reduzirão os efeitos adversos e as complicações (por exemplo, disúria, polaciúria, disfunção erétil, sangramento retal, incontinência) e permitirão a administração de doses mais altas.[190]

Vigilância ativa (conduta expectante)

Um estudo de coorte retrospectivo foi concluído em 1998 avaliando 767 homens com câncer de próstata localizado diagnosticado entre 1971 e 1984, com idades entre 55 e 74 anos no diagnóstico, não tratados ou tratados com terapia hormonal imediata ou tardia e acompanhados por 10 a 20 anos após o diagnóstico. Os resultados demonstraram risco progressivamente crescente de morte devido ao câncer de próstata em 15 anos após o diagnóstico, a medida que os homens foram envelhecendo. O grau de risco estava vinculado ao índice de Gleason inicial no momento do diagnóstico; pelo que os homens com índices menores representavam o prognóstico mais favorável. Os autores concluíram que os homens cujos espécimes de biópsia prostática tinham índice de Gleason de 2 a 4 enfrentavam um risco mínimo de morte devido ao câncer de próstata, em até 15 anos após o diagnóstico. Do contrário, homens cujos espécimes de biópsia indicavam um índice de Gleason de 7 a 10 enfrentavam um alto risco e morte em decorrência do câncer de próstata, quando tratados conservadoramente.[191]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Prostate cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

América do Norte

Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement

Publicado por: US Preventive Services Task Force

Última publicação em:
2018

NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Early detection of prostate cancer

Publicado por: American Urological Association

Última publicação em:
2013

Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen (PSA) testing

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2012

Screening for prostate cancer in US men: ACPM position statement on preventive practice

Publicado por: American College of Preventive Medicine

Última publicação em:
2008

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines on prostate cancer

Publicado por: European Association of Urology

Última publicação em:
2018

Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology

Publicado por: International Society of Geriatric Oncology

Última publicação em:
2017

Degarelix for treating advanced hormone-dependent prostate cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Prostate cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours

Publicado por: Spanish Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2012

Pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: recommendations of the German S3 guideline [in German]

Publicado por: Der Urologe

Última publicação em:
2010

Europa

A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer

Publicado por: NHS Health Technology Assessment Programme

Última publicação em:
2007

Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2006

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline

Publicado por: American Urological Association

Última publicação em:
2018

Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2018

Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline

Publicado por: American Urological Association; American Society for Radiation Oncology; Society of Urologic Oncology

Última publicação em:
2017

Brachytherapy for patients with prostate cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2017

ACR appropriateness criteria: locally advanced, high-risk prostate cancer

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2016

Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer

Publicado por: Canadian Urological Association; Canadian Urologic Oncology Group

Última publicação em:
2015

ACR–ABS practice parameter for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer

Publicado por: American College of Radiology; American Brachytherapy Society

Última publicação em:
2015

América do Norte

Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; Cancer Care Ontario

Última publicação em: 2014

Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guideline

Publicado por: American Society for Radiation Oncology; American Urological Association

Última publicação em: 2013

ACR appropriateness criteria: high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em: 2013

ACR appropriateness criteria: definitive external-beam irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em: 2013

American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy

Publicado por: American Brachytherapy Society

Última publicação em: 2012

Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel

Publicado por: Pasadena Consensus Panel

Última publicação em: 2012

National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: role of active surveillance in the management of men with localized prostate cancer

Publicado por: National Institutes of Health

Última publicação em: 2011

Clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em: 2009

Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2007 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em: 2007

Recursos online

1. [Prostate cancer: the Partin tables](#) (*external link*)
2. [NHS RightCare: prostate specific antigen testing decision aid](#) (*external link*)

Artigos principais

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer [internet publication]. [Texto completo](#)
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52. [Resumo](#)
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):125-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):132-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2018-27. [Resumo](#)
- Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):320-7. [Resumo](#)
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):152-60. [Resumo](#)
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 suppl):S34-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER). SEER stat fact sheets: prostate cancer. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. Prostate. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

3. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, et al. Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of >4-20 ng/mL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 15;37(5):1053-8. [Resumo](#)
4. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, et al. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 15;37(5):1043-52. [Resumo](#)
5. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 1;18(19):3352-9. [Resumo](#)
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: prostate cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
9. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1991 Jun;63(6):963-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time trends. *Acta Oncol*. 1991;30(2):133-40. [Resumo](#)
11. Kaul L, Heshmat MY, Kovi J, et al. The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer*. 1987;9(2-3):123-8. [Resumo](#)
12. Woolf CM. An investigation of familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1960 Jul-Aug;13:739-44. [Resumo](#)
13. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17(4):337-47. [Resumo](#)
14. Bostwick DG. High grade prostatic intraepithelial neoplasia: the most likely precursor of prostate cancer. *Cancer*. 1995;75:1823-36.
15. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol*. 1995 Oct;154(4):1295-9. [Resumo](#)
16. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000 May;31(5):578-83. [Resumo](#)
17. National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER). SEER cancer statistics review, 1975-2004. November 2007 [internet publication]. [Texto completo](#)

18. Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate: an autopsy study. *Urology*. 1986 Oct;28(4):324-9. [Resumo](#)
19. Ross RK, Coetzee GA, et al. Does the racial-ethnic variation in prostate cancer risk have a hormonal basis? *Cancer*. 1995;75:1778-82.
20. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):215-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1192-202. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, et al. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD007091. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Van Patten CL. Diet and dietary supplement intervention trials for the prevention of prostate cancer recurrence: a review of the randomized controlled trial evidence. *J Urol*. 2008 Dec;180(6):2314-21. [Resumo](#)
24. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: The physicians' health study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):52-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011 Oct 12;306(14):1549-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Lippman SMK, Parnes HLM, III, JDC, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):39-51. [Resumo](#)
27. Jiang L, Yang KH, Tian JH, et al. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer*. 2010;62(6):719-27. [Resumo](#)
28. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 29;(1):CD005195. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Nov 14;308(18):1871-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. American Cancer Society. American Cancer Society recommendations for prostate cancer early detection. April 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al; American Urological Association. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):419-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)

32. American Urological Association. Prostate-specific antigen best practice policy. Oncology (Williston Park). Oncology (Williston Park). 2000 Feb;14(2):267-72. [Resumo](#)
33. Carroll P, Coley C, McLeod D, et al. Prostate-specific antigen best practice policy - part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. Urology. 2001 Feb;57(2):217-24. [Resumo](#)
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection [internet publication]. [Texto completo](#)
35. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
36. Partin AW, Brawer MK, Subong EN, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 1998 Jun;1(4):197-203.
[Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Sengupta S, Myers RP, Slezak JM, et al. Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. J Urol. 2005 Dec;174(6):2191-6. [Resumo](#)
38. Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice. Cancer Lett. 2007 Apr 28;249(1):30-9. [Resumo](#)
39. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, et al. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. Health Technol Assess. 2009 Jan;13(5):iii, xi-xiii 1-219. [Resumo](#)
40. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol. 2009 Jan 20;27(3):398-403.
[Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. Eur Urol. 2013 Jan;63(1):125-40. [Resumo](#)
42. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 2015 Jan 27;313(4):390-7.
[Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A randomized controlled trial to assess and compare the outcomes of two-core prostate biopsy guided by fused magnetic resonance and transrectal ultrasound images and traditional 12-core systematic biopsy. Eur Urol. 2016 Jan;69(1):149-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era. BJU Int. 2017 May;119(5):676-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Loch T. Prostate cancer diagnostics: innovative imaging in case of multiple negative biopsies. World J Urol. 2011 Oct;29(5):607-14. [Resumo](#)

46. Koo PJ, David Crawford E. ^{18}F -NaF PET/CT and ^{11}C -Choline PET/CT for the initial detection of metastatic disease in prostate cancer: overview and potential utilization. *Oncology (Williston Park)*. 2014 Dec;28(12):1057-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Schulman CC, Irani J, Morote J, et al. Testosterone measurement in patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2010 Jul;58(1):65-74. [Resumo](#)
48. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 2):953-8. [Resumo](#)
49. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):428-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52. [Resumo](#)
51. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*. 1991 Feb;145(2):313-8. [Resumo](#)
52. Truong M, Yang B, Jarrard DF. Toward the detection of prostate cancer in urine: a critical analysis. *J Urol*. 2013 Feb;189(2):422-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Choudhury AD, Eeles R, Freedland SJ, et al. The role of genetic markers in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):577-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):534-42. [Resumo](#)
55. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, et al. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):389-98. [Resumo](#)
56. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Oct;19(87):i-xxxi, 1-191. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):644-8. [Resumo](#)
58. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Apr 11;107(7). [Texto completo](#) [Resumo](#)

59. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Sep;68(3):464-70. [Resumo](#)
60. Zappala SM, Dong Y, Linder V, et al. The 4Kscore blood test accurately identifies men with aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy with or without DRE information. *Int J Clin Pract*. 2017 Jun;71(6). [Resumo](#)
61. Lehrer S, Stone NN, Droller MJ, et al. Association between American Urologic Association (AUA) urinary symptom score and disease stage in men with localized prostate cancer. *Urol Oncol*. 2002 Mar-Apr;7(2):73-6. [Resumo](#)
62. American Urological Association. American Urological Association guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
63. Brooks DD, Wolf A, Smith RA, et al. Prostate cancer screening 2010: updated recommendations from the American Cancer Society. *J Natl Med Assoc*. 2010 May;102(5):423-9. [Resumo](#)
64. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Mar-Apr;60(2):70-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1901-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):125-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 3;167(7):449-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Kilpeläinen TP, Auvinen A, Mänttinen L, et al. Results of the three rounds of the Finnish Prostate Cancer Screening Trial - the incidence of advanced cancer is decreased by screening. *Int J Cancer*. 2010 Oct 1;127(7):1699-705. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):725-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Sanda MG, Chen RC, Crispino T, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)

72. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):521-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res*. 2008 Jul 15;14(14):4400-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Denis L. Role of maximal androgen blockade in advanced prostate cancer. *Prostate Suppl*. 1994;5:17-22. [Resumo](#)
75. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol*. 2007 Jul;52(1):106-14. [Resumo](#)
76. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2008 Dec;102(11):1531-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3860-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2325-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Chin J, Rumble RB, Kollmeier M, et al. Brachytherapy for patients with prostate cancer: American Society Of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario joint guideline update. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1737-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):405-17. [Resumo](#)
81. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):418-30. [Resumo](#)
82. Ilic D, Evans SM, Allan CA, et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 12; (9):CD009625. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al; ProtecT Study Group. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):132-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)

85. Bolla M, van Poppel H, Colette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):572-8. [Resumo](#)
86. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2018-27. [Resumo](#)
87. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. 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. [Resumo](#)
88. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):25-33. [Resumo](#)
89. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74. [Resumo](#)
90. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1429-37. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
91. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18;148(6):435-48. [Resumo](#)
92. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007 Jun;8(6):475-87. [Resumo](#)
93. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Oct;68(4):683-91. [Resumo](#)
94. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):464-74. [Resumo](#)
95. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, 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. [Resumo](#)
96. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Aug 18;292(7):821-7. [Resumo](#)

97. Bolla M, Maingon P, Carrie C, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15):1748-56. [Resumo](#)
98. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2009 Feb;35(1):9-17. [Resumo](#)
99. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1013-21. [Resumo](#)
100. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1243-52. [Resumo](#)
101. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, 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. [Resumo](#)
102. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jun 1;41(3):491-500. [Resumo](#)
103. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jun 1;41(3):501-10. [Resumo](#)
104. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug 1;53(5):1097-105. [Resumo](#)
105. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Sep 14;294(10):1233-9. [Resumo](#)
106. Bolla M, Collette L, Blank L, 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. [Resumo](#)
107. Hanks GE, Pajak TF, Porter, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):3972-8. [Resumo](#)
108. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2516-27. [Resumo](#)
109. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, 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 May 20;26(15):2497-504. [Texto completo](#) [Resumo](#)

110. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):320-7. [Resumo](#)
111. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*. 2016 Oct;70(4):684-91. [Resumo](#)
112. Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Final report of multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Feb 1;73(2):327-33. [Resumo](#)
113. Fransson P, Lund JA, Damber JE, et al. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG-7/SFUO-3, an open-label, randomised, phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):370-80. [Resumo](#)
114. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8. [Resumo](#)
115. Verhagen PC, Schröder FH, Collette L, et al. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol*. 2010 Aug;58(2):261-9. [Resumo](#)
116. Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, et al. Impact of radiotherapy when added to androgen-deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: long-term quality-of-life outcomes from the NCIC CTG PR3/MRC PR07 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2151-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2143-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):787-94. [Resumo](#)
119. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 6;367(10):895-903. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Henselmans I, Smets EM, Van Laarhoven HW. Decision making about treatment for advanced cancer: influencing wisely? *JAMA Oncol*. 2015 Nov;1(8):1169. [Resumo](#)

121. Schulman C, Cornel E, Matveev V, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy in patients with relapsing or locally advanced prostate cancer: a phase 3b randomised study (ICELAND). *Eur Urol*. 2016 Apr;69(4):720-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):243-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Apr;69(4):563-73. [Resumo](#)
125. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080-7. [Resumo](#)
126. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, et al. Quality of life during treatment with chemohormonal therapy: analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1088-95. [Resumo](#)
127. Harshman LC, Chen YH, Liu G, et al. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;36(4):376-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):338-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):194-206. [Resumo](#)
131. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, et al. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD005009. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2010 Jan;57(1):49-59. [Resumo](#)
133. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2009 Sep;10(9):872-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant

- prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):152-60. [Resumo](#)
135. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. July 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
136. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1513-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
137. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12. [Resumo](#)
138. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. ClinicalTrials.gov. Enzalutamide with or without abiraterone acetate and prednisone in treating patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
141. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):411-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol.* 2012 June 20;30(suppl; abstr LBA4512).
143. European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. July 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
144. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Xofigo (radium-223-dichloride): new restrictions on use due to increased risk of fracture and trend for increased mortality seen in clinical trial. September 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
145. Macherey S, Monsef I, Jahn F, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 26;(12):CD006250. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(16):3082-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Denosumab (Xgeva) for advanced malignancies involving bone: study data show new primary malignancies reported more frequently compared to zoledronate. 22 June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

148. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 suppl):S45-50. [Resumo](#)
149. Smith MR, Malkowicz SB, Brawer MK, et al. Toremifene decreases vertebral fractures in men younger than 80 years receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2011 Dec;186(6):2239-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
150. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2359-66. [Resumo](#)
151. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):104-11. [Resumo](#)
152. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009 Mar;181(3):956-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965-74. [Resumo](#)
154. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology*. 1999 Nov;54(5):880-3. [Resumo](#)
155. Kimura M, Mouraviev V, Tsivian M, et al. Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. *BJU Int*. 2010 Jan;105(2):191-201. [Texto completo](#) [Resumo](#)
156. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiquert R, et al. Salvage surgery or salvage radiotherapy for locally recurrent prostate cancer. *Urology*. 1998 Aug;52(2):224-9. [Resumo](#)
157. Pisters LL, Dinney CP, Pettaway CA, et al. A feasibility study of cryotherapy followed by radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *J Urol*. 1999 Feb;161(2):509-14. [Resumo](#)
158. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):727-37. [Resumo](#)
159. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
160. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Aug 20;100(16):1144-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
161. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):932-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)

162. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. Nakashima J, Imai Y, Tachibana M, et al. Effects of endocrine therapy on the primary lesion in patients with prostate carcinoma as evaluated by endorectal magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1997 Jul 15;80(2):237-41. [Resumo](#)
164. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan-Feb;11(1):20-32. [Resumo](#)
165. National Institute for Health and Care Excellence. Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases. September 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
166. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3436-48. [Texto completo](#) [Resumo](#)
167. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18):2098-106. [Resumo](#)
168. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 7;379(9810):39-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
169. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2035-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Wang X, Bao Z, Zhang X, et al. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 May 31;8(35):59901-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
172. US Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. May 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
173. ClinicalTrials.gov. Phase II trial of pembrolizumab (MK-3475) in subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with chemotherapy (KEYNOTE-199). June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
174. ClinicalTrials.gov. A randomized, phase II study evaluating the addition of pembrolizumab (MK-3475) to radium-223 in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

175. ClinicalTrials.gov. Phase Ib/II trial of pembrolizumab (MK-3475) combination therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
176. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1408-18. [Resumo](#)
177. Rhoden EL, Averbek MA, Teloken PE. Androgen replacement in men undergoing treatment for prostate cancer. *J Sex Med*. 2008 Sep;5(9):2202-8. [Resumo](#)
178. Bahn DK, Lee F, Badalament R, et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology*. 2002 Aug;60(2 suppl 1):3-11. [Resumo](#)
179. Cresswell J, Asterling S, Chaudhary M, et al. Third-generation cryotherapy for prostate cancer in the UK: a prospective study of the early outcomes in primary and recurrent disease. *BJU Int*. 2006 May;97(5):969-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
180. Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, et al. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 30;(5):CD005010. [Texto completo](#) [Resumo](#)
181. Eggener S, Salomon G, Scardino PT, et al. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. *Eur Urol*. 2010 Jul;58(1):57-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
182. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(4):439-43. [Resumo](#)
183. Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, et al. Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol*. 2006 Mar;13(3):228-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
184. Uchida T, Baba S, Irie A, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multicenter study. *Hinyokika Kiyo*. 2005 Oct;51(10):651-8. [Resumo](#)
185. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017 Feb;18(2):181-91. [Resumo](#)
186. European Medicines Agency. Tookad: padeliporfin. November 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
187. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1103-11. [Resumo](#)
188. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, et al. 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. [Resumo](#)

189. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jun 1;47(3):617-27. [Resumo](#)
190. Budäus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):112-27. [Resumo](#)
191. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):975-80. [Resumo](#)
192. Syndikus I, Morgan RC, Sydes MR, et al. Late gastrointestinal toxicity after dose-escalated conformal radiotherapy for early prostate cancer: results from the UK Medical Research Council RT01 trial (ISRCTN47772397). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 1;77(3):773-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
193. Moinpour CM, Darke AK, Donaldson GW, et al. Longitudinal analysis of sexual function reported by men in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jul 4;99(13):1025-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
194. Pisansky TM, Pugh SL, Greenberg RE, et al. Tadalafil for prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: the Radiation Therapy Oncology Group [0831] randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1300-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
195. Mulhall J, Land S, Parker M, et al. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med*. 2005 Jul;2(4):532-40. [Resumo](#)
196. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):587-96. [Resumo](#)
197. Tunio MA, Al-Asiri M, Al-Amro A, et al. Optimal prophylactic and definitive therapy for bicalutamide-induced gynecomastia: results of a meta-analysis. *Curr Oncol*. 2012 Aug;19(4):e280-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Kunath F, Keck B, Antes G, et al. Tamoxifen for the management of breast events induced by non-steroidal antiandrogens in patients with prostate cancer: a systematic review. *BMC Med*. 2012 Aug 28;10:96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
199. Moraska AR, Atherton PJ, Szydlo DW, et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation study-NCCTG trial N00CB. *J Support Oncol*. 2010 May-Jun;8(3):128-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
200. Loprinzi CL, Dueck AC, Khoyratty BS, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men. *Ann Oncol*. 2009 Mar;20(3):542-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
201. Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing

hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):147-54. [Resumo](#)

202. Nelson CJ, Lee JS, Gamboa MC, et al. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer*. 2008 Sep 1;113(5):1097-106. [Texto completo](#) [Resumo](#)
203. Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):704-9. [Resumo](#)
204. Haque R, UlcickasYood M, Xu X, et al. Cardiovascular disease risk and androgen deprivation therapy in patients with localised prostate cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2017 Oct 10;117(8):1233-40. [Resumo](#)
205. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 suppl):S34-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
206. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 1;32(4):335-46. [Resumo](#)
207. Alfarone A, Panebianco V, Schillaci O, et al. Comparative analysis of multiparametric magnetic resonance and PET-CT in the management of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Oct;84(1):109-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
208. D'Amico AV, Kantoff P, Loffredo M, et al. Predictors of mortality after prostate-specific antigen failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):656-60. [Resumo](#)
209. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|-------|
| | 10,00 |
| Numerais de 5 dígitos | |
| | 1000 |
| Numerais de 4 dígitos | |
| | 0.25 |
| Numerais < 1 | |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Timothy J. Wallace, MD, PhD

Radiation Oncologist

Richmond Radiation Oncology Associates, Bon Secours Cancer Institute, Richmond, VA

DIVULGAÇÕES: TJW declares that he is the principal investigator of an R-21 NIH research grant investigating the tumour-mediated immune responses in African-American men with prostate cancer.

Mitchell S. Anscher, MD, FACR, FACRO, FASTRO

Professor

Department of Radiation Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: MSA declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Emma Alexander, MBBS

Clinical Oncology Registrar

St Luke's Cancer Centre, Royal Surrey Hospital, Guildford, Surrey, UK

DIVULGAÇÕES: EA has received consultation fees from the following organisations during the past 3 years: Blue Cross/Blue Shield Association, Sanofi-Aventis, Ferring Pharmaceuticals, Pfizer Corporation, American Urological Association, National Institutes of Health, Accreditation Council for Graduate Medical Education, Royal Hallamshire Hospital, Hartford County Medical Association. EA owns shares in Pfizer Pharmaceuticals, Johnson and Johnson, and General Electric Corporation.

Peter Albertsen, MD

Medical Director

UConn Medical Group, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT

DIVULGAÇÕES: PA declares that he has no competing interests.