



PORTARIA Nº 498, DE 11 DE MAIO DE 2016.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o adenocarcinoma de próstata no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as diretrizes diagnósticas e terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SCTIE/MS nº 33, de 28 de outubro de 2015; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS) e do Departamento de Regulação, Avaliação e Controle (DTAC/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas –Adenocarcinoma de Próstata.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral do adenocarcinoma de próstata, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do adenocarcinoma de próstata.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Ficam incluídos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS os procedimentos 03.04.04.020-7 - Hormonioterapia prévia à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata e 03.04.05.034-2 – Hormonioterapia adjuvante à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata, conforme a seguir:

Procedimento:	03.04.04.020-7 - HORMONIOTERAPIA PRÉVIA À RADIOTERAPIA EXTERNA DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
Descrição:	Consiste na hormonioterapia prévia ou concomitante à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata de risco intermediário ou alto. Quando prévia, duração máxima de 3 (três) meses; quando concomitante, duração máxima de 6 (seis) meses. Sem supressão androgênica cirúrgica.
Complexidade:	AC - Alta Complexidade
Modalidade de	01 – Ambulatorial

Atendimento:	
Instrumento de Registro:	06 - APAC (Proc. Principal)
Tipo de Financiamento:	06 - Média e Alta Complexidade (MAC)
Valor Ambulatorial SA:	301,50
Valor Ambulatorial Total:	301,50
Valor Hospitalar SP:	0,00
Valor Hospitalar SH:	0,00
Valor Hospitalar Total:	0,00
Atributo Complementar:	009 - Exige CNS, 014 - Admite APAC de Continuidade, 022 - Exige registro na APAC de dados complementares.
Sexo:	Masculino
Idade Mínima:	19 anos
Idade Máxima:	130 anos
Quantidade Máxima:	1
CBO:	225121
CID:	C61
Habilitação:	1706 - UNACON, 1707 - UNACON com serviço de radioterapia, 1708 - UNACON com serviço de hematologia, 1709 - UNACON com serviço de oncologia pediátrica, 1712 - CACON, 1713 - CACON com serviço de oncologia pediátrica, 1716 - Serviço de Oncologia Clínica de Complexo hospitalar.
Serviço / Classificação:	132 - Serviço de Oncologia - 003 - Oncologia clínica
Renases:	122 Tratamento Oncológico: Quimioterapia Prévia Neoadjuvante ou Citorredutora em Adultos

Procedimento:	03.04.05.034-72 - HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE À RADIOTERAPIA EXTERNA DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
Descrição:	Consiste na hormonioterapia pós-radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata de risco intermediário ou alto. Duração máxima de 36 (trinta e seis) meses, incluindo os 6 (seis) meses de hormonioterapia concomitante à radioterapia externa, se houve. Sem supressão cirúrgica.
Complexidade:	AC - Alta Complexidade
Modalidade de Atendimento:	01 – Ambulatorial
Instrumento de Registro:	06 - APAC (Proc. Principal)
Tipo de Financiamento:	06 - Média e Alta Complexidade (MAC)

Valor Ambulatorial SA:	301,50
Valor Ambulatorial Total:	301,50
Valor Hospitalar SP:	0,00
Valor Hospitalar SH:	0,00
Valor Hospitalar Total:	0,00
Atributo Complementar:	009 - Exige CNS, 014 - Admite APAC de Continuidade, 022 - Exige registro na APAC de dados complementares.
Sexo:	Masculino
Idade Mínima:	19 anos
Idade Máxima:	130 anos
Quantidade Máxima:	1
CBO:	225121
CID:	C61
Habilitação:	1706 - UNACON, 1707 - UNACON com serviço de radioterapia, 1708 - UNACON com serviço de hematologia, 1709 - UNACON com serviço de oncologia pediátrica, 1712 - CACON, 1713 - CACON com serviço de oncologia pediátrica, 1716 - Serviço de Oncologia Clínica de Complexo hospitalar.
Serviço / Classificação:	132 - Serviço de Oncologia - 003 - Oncologia clínica
Renases:	117 Tratamento Oncológico: Quimioterapia Adjuvante Profilática em Adultos

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos operacionais nos sistemas de informações do SUS para a competência seguinte à da sua publicação.

Art. 6º Fica revogado o Anexo da Portaria nº 421/SAS/MS, de 25 de agosto de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 164, de 26 de agosto de 2010, seção 1, páginas 86-88.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane.

Na base MEDLINE/PubMed, a busca foi realizada no dia 04/11/2013 utilizando a seguinte estratégia: termos "Prostatic Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/diet therapy"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/therapy"[Mesh] e restrição aos limites meta-análises, humanos e inglês, resultando em 239 estudos. Foram selecionados 22 artigos. A mesma estratégia foi realizada com a utilização dos limites de ensaios clínicos de fase III, resultando em 312 artigos. Foram selecionados cinco artigos.

Na base Embase, a busca foi realizada em 04/11/2013 utilizando a seguinte estratégia: termos "prostate cancer'/exp/mj" OR "prostate adenocarcinoma'/exp/mj" OR "prostate tumor'/exp/mj" AND "cancer therapy'/exp/mj" AND "surgery'/exp/mj" e restrição aos mesmos limites do MEDLINE/PubMed, resultando em 222 estudos. Foram selecionados 26 artigos. A mesma estratégia foi realizada com a utilização dos limites de ensaios clínicos de fase III, resultando em 36 artigos. Não houve inclusão de artigos.

Na biblioteca Cochrane, a busca foi realizada em 04/11/2013, com a expressão "prostatic neoplasm", e foram localizadas 33 revisões sistemáticas sobre o assunto, das quais seis foram selecionadas.

Foram selecionados meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados após as revisões relativos a prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer de próstata. Foram excluídos artigos não relacionados ao assunto e estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica.

Em 26/11/2015, foi realizada atualização da busca na literatura com a utilização dos mesmos critérios de seleção da busca anterior. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia ("Prostatic Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/diet therapy"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms/therapy"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, From 2013/11/04, Humans, English, tendo sido localizados 310 estudos. A mesma estratégia foi realizada com a utilização dos limites de ensaios clínicos de fase III e ensaios clínicos randomizados (ECRs), resultando em 284 artigos. Dessas buscas, cinco artigos foram incluídos nestas Diretrizes.

Na Embase, utilizou-se a estratégia 'prostate cancer'/exp/mj OR 'prostate adenocarcinoma'/exp/mj OR 'prostate tumor'/exp/mj AND 'cancer therapy'/exp/mj AND 'surgery'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [4-11-2013]/sd, tendo sido localizados seis estudos. A mesma estratégia foi realizada com a utilização dos limites de ensaios clínicos controlados e ECRs, resultando em 10 artigos. Dessas buscas, nenhum artigo foi selecionado.

Também foi realizada busca na biblioteca Cochrane com a estratégia "prostatic neoplasm in title, abstract, keywords , publication year from 2013 to 2015 in Cochrane Reviews", tendo sido localizados sete artigos. Não houve inclusão de novos artigos.

Os critérios de seleção dos artigos foram os mesmos da busca anterior, e outros artigos de conhecimento dos autores foram incluídos. A atualização da busca resultou na inclusão de oito novas referências.

Outros artigos considerados relevantes pelos autores foram também considerados, além de diretrizes clínicas de sociedades internacionais de especialistas e livro-texto de cancerologia.

No total, 139 referências estão referidas nestas Diretrizes.

2 INTRODUÇÃO

Por sua predominância (mais de 95% dos casos), o adenocarcinoma de próstata tem como sinônimo “câncer de próstata” e representa um problema de saúde pública. Sua incidência encontra-se em forte elevação devido ao efeito combinado do envelhecimento da população, da melhoria da sensibilidade das técnicas diagnósticas e da difusão do uso da medida sérica do antígeno prostático específico (PSA). Paralelamente, observa-se uma diminuição de sua taxa de mortalidade devido à melhoria da eficácia dos tratamentos (1). A taxa de crescimento tumoral dessa neoplasia varia de muito lenta a moderadamente rápida, e, dessa forma, alguns pacientes podem ter sobrevida prolongada mesmo após desenvolverem metástases à distância. Como a idade média em que ocorre o diagnóstico é de 68 anos, muitos pacientes, especialmente aqueles com doença localizada, provavelmente morrerão por outras causas (2).

Para o Brasil, para 2016 e 2017, foram estimados 61.200 casos novos de câncer de próstata, o que corresponde a um risco estimado de 61,82 casos novos a cada 100 mil homens. É o tumor mais frequente no sexo masculino, à frente de qualquer outro tipo de neoplasia, exceto os tumores não melanocíticos de pele. É considerado o segundo câncer mais comum na população masculina no mundo, com aproximadamente 70% dos casos diagnosticados em regiões mais desenvolvidas. No Brasil, há diferenças regionais marcantes em sua incidência, com maior concentração nas regiões Sul e Sudeste. (3)

Há três fatores de risco bem definidos para o câncer de próstata: idade, história familiar e tipo individual negro. Outros fatores também são considerados, mas todos de menor relevância (4).

A mortalidade por esse tipo de neoplasia apresenta um perfil ascendente semelhante ao da incidência no Brasil, embora sua magnitude seja mais baixa. Pode ser considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. Programas de controle da doença são aplicáveis para a redução da mortalidade, mas os métodos de rastreamentos atuais, como a dosagem do PSA, não demonstraram, até o momento, benefício consistente na redução da mortalidade pela doença.

Estratégias de prevenção foram estudadas para diminuir a incidência do câncer de próstata. As evidências do uso de medicamentos que bloqueiam a conversão da testosterona, com o objetivo de prevenir a neoplasia prostática, ainda não são consistentes. Dois estudos – *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) e *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) – avaliaram essa estratégia utilizando a finasterida e a dutasterida, respectivamente, na tentativa de reduzir a incidência de tumores de próstata (5,6). Os resultados do estudo PCPT mostraram uma redução significativa (24,8%) na prevalência desses tumores no período de 7 anos, para o grupo tratado com finasterida. Entretanto, ocorreu um aumento significativo na incidência de tumores de alto grau [escore de Gleason 7-10 – ver a legenda (c) na Tabela 1] no grupo finasterida. No estudo REDUCE, a dutasterida foi associada a uma redução de risco relativo de 22,8% ($p < 0,001$). Nos primeiros 2 anos, não houve diferença significativa na incidência de tumores com escore de Gleason 8-10, porém no terceiro e no quarto anos ocorreram 12 casos com escore de Gleason 8-10 no grupo dutasterida e um caso no grupo placebo ($p = 0,003$). Não houve diferença de mortalidade global entre os dois grupos (6).

Uma revisão sistemática da Cochrane (7) avaliou a eficácia dos inibidores da 5-alfa-redutase na prevenção do câncer prostático, em um total de mais de 41 mil indivíduos. Ocorreu uma redução relativa de risco de 26% na prevalência dessa neoplasia nos indivíduos tratados, mas com 0,55-1,0 no intervalo de confiança de 95% (IC 95%), com redução absoluta de 2,9% (6,3% *versus* 9,2%). Com relação à mortalidade global e àquela relacionada ao câncer de próstata, os ensaios não produziram diferenças entre os grupos tratados e placebo.

Portanto, os inibidores da 5-alfa-redutase diminuem a incidência de neoplasias prostáticas malignas. Entretanto, não se sabe se isso pode ter algum efeito na mortalidade pelo câncer de próstata. Além disso, o aumento de tumores de grau indiferenciado associado ao uso desses medicamentos é algo relevante e ainda não bem explicado. Dessa forma, ainda não há evidência suficiente para indicar o seu uso na prevenção do câncer prostático.

Outras medidas preventivas foram analisadas para a prevenção do câncer de próstata. O *The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) comparou o uso de selênio e vitamina E, isoladamente ou em conjunto, com placebo em mais de 35 mil homens, com o objetivo de prevenir o câncer de próstata. Não houve diminuição da incidência dessa neoplasia nos grupos tratados; ao contrário, observou-se aumento significativo de câncer de próstata no grupo que usou vitamina E (8). Também não há evidências de que medidas como exposição solar e uso de vitaminas, licopeno, anti-inflamatórios não esteroidais e estatinas possam prevenir o aparecimento de neoplasia prostática (9-12).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C61 – Neoplasia maligna da próstata
- D75 – Carcinoma *in situ* da próstata

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO/DETECÇÃO PRECOCE

O rastreamento populacional do câncer de próstata é um dos tópicos mais discutidos e controversos relacionados a essa neoplasia maligna, sendo motivo de debate constante. Apesar de ser facilmente posto em prática pela dosagem do PSA e realização do toque retal, sua validade como método para diagnóstico de neoplasias em estágios precoces e consequente diminuição da mortalidade ainda é muito questionada. O risco de um homem ter um câncer de próstata diagnosticado durante a vida é de 16%, dado que demonstra a prevalência dessa neoplasia no homem, mas o risco de mortalidade por câncer de próstata é de apenas 3,4%, o que reafirma a sua indolência em uma grande proporção dos casos(13). Há preocupação quanto ao excesso de diagnósticos e de supertratamentos.

Os ensaios clínicos mais importantes já publicados, Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) e European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), e suas respectivas atualizações apresentam resultados conflitantes quanto ao benefício dessa intervenção na mortalidade por câncer de próstata (14-19).

As diretrizes mais recentes da Associação de Urologia Americana (*American Urological Association*, AUA) trouxeram mudanças importantes nas condutas de rastreamento que utilizam o PSA para o diagnóstico de câncer de próstata. Baseando-se nos ensaios clínicos que fundamentaram essas diretrizes, somente os pacientes com idade entre 55 e 69 anos deveriam ser considerados para o rastreamento, após exposição dos benefícios e riscos de tal procedimento. A entidade recomenda, ainda, que pacientes com história familiar de câncer de próstata e da raça negra devem começar a avaliação a partir dos 40 anos (20).

No Brasil, o Ministério da Saúde, em suas diretrizes, não recomenda o rastreamento populacional, pois considera que não há evidências de que o tratamento de tumores em estádios iniciais tenha uma efetividade que supere os riscos dos efeitos adversos causados pelo tratamento da doença (21).

Atualmente, a principal recomendação quanto à realização do PSA como ferramenta para o rastreamento do câncer de próstata é de que a decisão seja individualizada e compartilhada com o homem, considerando os benefícios e as consequências de um diagnóstico precoce e as opções de tratamento (22).

4.2 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO CIRÚRGICO E POR IMAGEM

A maioria absoluta dos pacientes é assintomática. Na prática médica, de um modo geral, os métodos por imagem possuem um papel limitado tanto no diagnóstico quanto no estadiamento clínico da doença. A ultrassonografia transretal é o método de escolha para a realização da biópsia prostática, porém com a finalidade de orientar o posicionamento da agulha nas diferentes zonas da próstata (23). A ressonância magnética (RM) tem indicação em casos bastante selecionados. Ambos os métodos também têm baixa acurácia na determinação da extensão local da doença.

Uma meta-análise que avaliou o papel da RM no estadiamento do tumor de próstata mostrou que esse exame pode prever a presença de extensão extracapsular e comprometimento de vesículas seminais com 50 a 92% de acurácia (24).

A avaliação dos linfonodos ocorre, geralmente, com a sua retirada das cadeias obturatórias e ilíacas durante o transoperatório da prostatectomia radical retropúbica. A avaliação cintilográfica por tomografia computadorizada (TC) ou por RM fica restrita a pacientes de alto risco; mesmo assim, esses exames carecem de sensibilidade e especificidade. Da mesma forma, na avaliação de metástases à distância, em especial do esqueleto axial, a indicação de investigação fica limitada aos pacientes de risco intermediário e alto, podendo ser feita pela utilização da cintilografia óssea de corpo total. Em casos selecionados, a ressonância da coluna pode auxiliar no diagnóstico de metástase óssea.

O estadiamento do adenocarcinoma de próstata para definição do estágio da doença é determinado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) (25), que utiliza os critérios T (tumor), N (linfonodo) e M (metástases) e a graduação histopatológica pelo escore de Gleason.

Para os tumores localizados (ausência de invasão das vesículas seminais ou de outro órgão), a classificação de D'Amico (26) distingue três níveis de risco de recidiva bioquímica (RB) em 10 anos após um tratamento local (Tabela 1). Esse escore é definido de acordo com dados do toque retal, do valor do PSA e do escore de Gleason, determinado pelos aspectos arquiteturais do tumor, mais ou menos diferenciados, ao exame anatomopatológico.

TABELA 1 - Câncer de próstata localizado: risco de recidiva bioquímica (classificação de D'Amico) (26)

	Risco baixo (a)	Risco intermediário	Risco alto (b)
Estádio clínico	Até T2a	T2b	T2c-T3a
Escore de Gleason (c)	Até 6	7	Acima de 7
PSA sérico (ng/mL)	Abaixo de 10	Acima de 10 e abaixo de 20	Acima de 20

(a) Um risco baixo engloba o preenchimento da totalidade dos critérios.

(b) Um único critério presente é suficiente para se considerar um alto risco.

(c) O escore de Gleason é baseado em dois dos padrões encontrados ao exame microscópico da próstata: um, chamado de padrão primário, representa a maior parte encontrada e é classificado em cinco graus de diferenciação; o outro, o padrão secundário, representa a menor parte encontrada e é também classificado em cinco graus. Com a soma dos respectivos graus, obtém-se o escore de Gleason.

4.2.1 CLASSIFICAÇÕES PARA EXTENSÃO DA DOENÇA E PROGNÓSTICO

Estádio TNM

T – Tumor primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado.

T0 Não há evidência de tumor primário.

T1 Tumor clinicamente inaparente, não palpável nem visível por meio de exame de imagem.

T1a Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.

T1b Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.

T1c Tumor identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido a PSA elevado).

T2 Tumor confinado à próstata. [Nota: Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável nem visível por exame de imagem, é classificado como T1c.]

T2a Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.

T2b Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos.

T2c Tumor que envolve ambos os lobos.

T3 Tumor que se estende através da cápsula prostática. [Nota: A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2, e não como T3.]

T3a Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo vesical.

T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).

T4 Tumor que está fixo ou que invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus e/ou parede pélvica.

N – Linfonodos regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 Ausência de metástase em linfonodo regional.

N1 Metástase em linfonodo regional.

M – Metástase à distância (*)

M0 Ausência de metástase à distância.

M1 Metástase à distância.

M1a Linfonodo(s) não regional(ais).

M1b Osso(s).

M1c Outra(s) localização (ões).

(*) Nota: Usa-se a categoria mais avançada quando existe metástase em mais de uma localização. A categoria mais avançada é pM1c.

Classificação Patológica – pTNM

As categorias pT e pN correspondem às categorias T e N. Inexiste a categoria pT1, pois não existe tecido suficiente para determinar a maior categoria pT.

Nota: Metástase inferior a 0,2 cm pode ser designada pN1mi.

Graduação Histopatológica – G

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado.

G1 Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4).

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).

G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10).

Grupamento por Estádios

Estádio I	T1, T2a	N0	M0
Estádio II	T2b, T2c	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
Estádio IV	T4	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Grupo I	T1a-c	N0	M0	PSA abaixo de 10	Gleason até 6
	T2a	N0	M0	PSA abaixo de 10	Gleason até 6
Grupo IIA	T1a-c	N0	M0	PSA abaixo de 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA igual ou acima de 10 e abaixo de 20	Gleason até 6
	T2a,b	N0	M0	PSA abaixo de 20	Gleason até 7
Grupo IIB	T2c	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA 20 ou mais	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	Qualquer PSA	Gleason 8 ou mais
Grupo III	T3a,b	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
Grupo IV	T4	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason

	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
--	------------	------------	----	--------------	------------------

Grupos Prognósticos

Nota: Quando o PSA ou o escore de Gleason não estão disponíveis, o grupamento deve ser determinado pela categoria T e com aquele que estiver disponível, seja o PSA ou o escore de Gleason. Quando nenhum dos dois estiver disponível, não é possível estabelecer o grupamento prognóstico; usa-se, então, o grupamento por estádios.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

A ausência de meta-análises e revisões sistemáticas, bem como de ensaios clínicos bem desenhados, impossibilitam a definição da modalidade terapêutica mais eficaz para a doença localizada. Dessa forma, considera-se que as modalidades possuem eficácia semelhante, diferindo apenas na incidência de efeitos adversos.

Com o uso do PSA na busca de câncer de próstata em indivíduos de risco, ocorreu um aumento do diagnóstico de pacientes com doença localizada e de baixo risco, que representam quase a metade dos pacientes diagnosticados com câncer de próstata (27).

As opções terapêuticas disponíveis atualmente variam conforme a agressividade do tumor e as características do paciente, e incluem:

- a) apenas observação;
- b) vigilância ativa em casos de bom prognóstico ou em pacientes com comorbidades; ou
- c) condutas invasivas (como a prostatectomia radical) ou radioterapia nos pacientes com tumores de comportamento mais agressivo.

5.1.1 OBSERVAÇÃO

A observação de paciente com câncer de próstata teve sua introdução na era pré-PSA, quando o diagnóstico da doença era realizado pela ressecção transuretral de próstata, nos casos com pequena quantidade de tumor na amostra. A observação é mantida até o desenvolvimento de sintomas.

Reunidos em uma revisão sistemática da Cochrane (28), dois artigos compararam a prostatectomia radical e a observação. Um deles, o *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*, ainda da era pré-PSA e de metodologia questionável, não conseguiu mostrar diferenças entre as duas condutas terapêuticas. Já o estudo *Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4* (SPCG-4), um ECR realizado na Suécia também na era pré-rastreamento com PSA e que incluiu somente 5% de pacientes diagnosticados pela elevação do PSA, não mostrou diferença significativa na mortalidade global após 12 anos entre os braços prostatectomia radical e observação (33% versus 40%, respectivamente); porém, uma análise de subgrupo evidenciou uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade global em favor da prostatectomia radical somente para homens com até 65 anos de idade (22% versus 40%). A mortalidade específica por câncer em todo grupo também foi menor no grupo prostatectomizado (12,5% versus 18%). Metástase à distância e progressão local foram igualmente menores no grupo dos pacientes submetidos a prostatectomia radical. Em contrapartida, os pacientes tratados cirurgicamente tiveram mais eventos adversos relacionados ao tratamento, principalmente relacionados com continência urinária e função sexual (29).

Em reanálise recente feita após 15 anos de seguimento, o benefício sobre a diminuição da mortalidade específica do câncer nos pacientes tratados com prostatectomia se manteve, com um número necessário para tratar (NNT) de 15, sendo de sete quando avaliados apenas homens com menos de 65 anos.

A observação é considerada em caso de tumor localizado (risco baixo ou intermediário) e não agressivo, e em paciente idoso ou que apresenta comorbidades relevantes (expectativa de vida de até 10 anos).

5.1.2 VIGILÂNCIA ATIVA

O princípio da vigilância ativa consiste em não iniciar o tratamento (com intenção curativa) salvo em caso de sinal de evolução da doença. Essa conduta é reservada aos tumores localizados com baixo risco de evolução (classificação de D'Amico) nos pacientes com expectativa de vida de 10 ou mais anos (30).

Acompanhados durante um período médio de 6,8 anos, 450 pacientes foram colocados em vigilância ativa, e uma terapia definitiva foi oferecida para os pacientes com tempo de duplicação do PSA menor de 3 anos, progressão do escore de Gleason 7 (4 + 3) ou maior, ou progressão clínica inequívoca. A sobrevida global foi de 78%, sendo que 30% dos pacientes necessitaram de tratamento definitivo por progressão da doença (31).

Existem várias propostas para a realização de vigilância ativa, a maioria com uso de dosagem seriada do PSA e realização de toque retal, associada à realização de biópsias prostáticas anuais. A evolução da doença, nesses casos, pode ser constatada por um aumento progressivo ou significativo das dosagens de PSA, pelo aparecimento de nódulo ou alteração na consistência da próstata e por uma alteração no exame anatomopatológico que indique uma progressão para um grau mais agressivo da neoplasia.

5.1.3 PROSTATECTOMIA RADICAL

A prostatectomia radical consiste na ressecção completa da próstata, incluindo a uretra prostática, das vesículas seminais e das ampolas dos ductos deferentes, associada ou não à realização de linfadenectomia bilateral. É uma cirurgia que começou a ser realizada no início do século XX, mas que só foi aprimorada na década de 1980, com o maior conhecimento anatômico da vascularização e inervação da pelve masculina. Isso melhorou os resultados patológicos e funcionais, e a tornou uma opção para o tratamento do câncer de próstata localizado (4).

Ainda hoje, a prostatectomia radical é considerada o tratamento padrão-ouro para o câncer de próstata localizado, sem evidência de que outros tratamentos sejam mais eficazes no controle da doença e no desfecho de mortalidade. Além disso, como já apontado previamente, ela apresenta um benefício significativo sobre o não tratamento dos pacientes com câncer de próstata, sendo o único método de tratamento avaliado por ECR para tumores localizados que reduz a progressão para metástases e a mortalidade (29,32,33).

A abordagem cirúrgica pode ser por via retropúbica, perineal ou laparoscópica (pré-peritoneal ou transperitoneal), assistida ou não por robô. A via perineal é usada por alguns cirurgiões, mas tem a desvantagem de não poder acessar linfonodos pélvicos, além de cursar com maiores riscos de complicações e lesões retais. A abordagem retropúbica ainda é a mais utilizada, com ótimo controle tumoral. A laparoscópica é outra técnica empregada, porém seu uso não alcançou um grande número de adeptos devido às dificuldades técnicas e à grande curva de aprendizado para sua melhor realização. Apesar disso, estudos não demonstram que ela seja inferior à cirurgia aberta. Na tentativa de tornar a prostatectomia mais acessível para os cirurgiões não laparoscopistas e melhorar os resultados cirúrgicos, surgiu a prostatectomia radical robótica (34,35), técnica de alto custo de realização e que se encontra ainda em fase de absorção e disseminação no Brasil. Inexistem estudos bem estruturados que comparem a prostatectomia radical retropúbica com as modalidades minimamente invasivas. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos, a grande maioria não randomizados e retrospectivos, mostrou uma menor perda sanguínea e menor necessidade de transfusão com os métodos não invasivos (laparoscopia), mas não encontrou diferenças em termos de resultados oncológicos (margens cirúrgicas) nem resultados funcionais (continência e potência), apesar da recuperação funcional ocorrer de maneira mais precoce nos pacientes submetidos a prostatectomia assistida por robô (36).

Outro estudo comparou os métodos minimamente invasivos com a cirurgia aberta, mostrando menores complicações perioperatórias e menos tempo de hospitalização a favor da cirurgia minimamente invasiva, porém com maior número de esclerose de colo vesical e maior necessidade, com os métodos minimamente invasivos, de terapias de resgate (37).

Um estudo que compara a cirurgia aberta retropúbica com as cirurgias minimamente invasivas mostra que pacientes submetidos a prostatectomia minimamente invasiva têm uma hospitalização mais curta, menores taxas de transfusão e de complicações respiratórias e cirúrgicas, e menos estreitamentos de anastomose; entretanto, apresentam maior risco de incontinência e disfunção erétil (37). Uma meta-análise demonstrou que a prostatectomia assistida por robô apresenta menores taxas de sangramento e de necessidade de transfusão do que a técnica aberta, e o risco de transfusão é menor em relação à

prostatectomia radical videolaparoscópica (38). Quanto aos resultados oncológicos, os estudos disponíveis até o momento não conseguem demonstrar uma diferença estatisticamente significativa (39).

Portanto, devido à escassez e à precariedade das evidências disponíveis, não se pode afirmar qual dessas técnicas apresenta os melhores resultados do ponto de vista de controle tumoral e funcionalidade genitourinária.

Quanto à realização de linfadenectomia, considera-se que é indicada nos casos de pacientes com doença de risco intermediário a alto. Ela deve ser sempre estendida, não havendo papel para a linfadenectomia limitada (40).

Inexiste evidência que justifique o uso de hormonioterapia neoadjuvante ou adjuvante à prostatectomia radical (41-43).

5.1.4 RADIOTERAPIA

A radioterapia do câncer de próstata localizado inclui diversos tipos (externa e interna ou braquiterapia – com o uso de implante radioativo permanente ou temporário), técnicas de radioterapia externa [convencional ou tridimensional (3D) – conformada, de intensidade modulada, guiada ou não por imagem durante o tratamento] e interna (de baixa ou de alta taxa de dose) e formas de aplicação (isolada ou combinada) (44). Radioterapia externa hipofracionada e ultra-hipofracionada, radioterapia estereotática (radiocirurgia fracionada) e planejamento em tempo real (intraoperatório) necessitam de estudos consistentes para que se possa estabelecer que se trata de boas práticas terapêuticas do câncer de próstata.

As diferentes técnicas de radioterapia externa 3D dependem de sistemas de planejamento específicos após a aquisição de imagens de TC ou RM, com o objetivo de permitir que os órgãos e o alvo tumoral sejam delineados e abordados com otimização de dose dentro do limite de tolerância dos órgãos próximos ao alvo tumoral, que recebe a dose requerida para controle da doença. O planejamento inverso (*inverse planning*) surgiu em função da preocupação com a dose aplicada nos tecidos normais. A utilização do planejamento inverso é específica para a radioterapia de intensidade modulada (*intensity-modulated radiotherapy*, IMRT) –um tipo de radioterapia conformada – ou para a radioterapia guiada por imagem (*image guided radiotherapy*, IGRT) – aplicável à IMRT –, técnicas que permitem, com a utilização de atenuadores de feixe de energia, executar os tratamentos com campos múltiplos e administrar a dose de acordo com o planejado.

Inexistem estudos comparativos randomizados entre a radioterapia externa e a braquiterapia, e a escolha de tipo, técnica e forma dependerá do volume prostático, do risco de existência de doença extraprostática, que acarreta recidiva local e à distância, de sintomas de obstrução urinária, de comorbidades apresentadas pelo doente (44) e da disponibilidade tecnológica do serviço de radioterapia. A radioterapia externa utiliza o mesmo equipamento de teleterapia que é usado para a radioterapia de outras neoplasias malignas e dispensa a aquisição frequente de fontes radioativas e o uso de anestesia geral.

A radioterapia externa é uma das opções de tratamento do câncer de próstata clinicamente localizado e pode ser indicada para todos os três grupos prognósticos de D'Amico (Tabela 1), isolada ou em associação com hormonioterapia, conforme o estadiamento. Como já mencionado, ela pode ser aplicada por meio de diversas técnicas.

Os volumes-alvo de tratamento são a próstata, as vesículas seminais e os linfonodos pélvicos. A identificação dos pacientes que se beneficiarão da radiação de linfonodos pélvicos é controversa e pode ser considerada nos casos de pacientes de risco alto (45).

Os órgãos sob risco de toxicidade tardia são principalmente o reto, a bexiga e, em menor proporção, as cabeças femorais. A dose padrão por fração é de 1,8 a 2 Gray (Gy), totalizando 70-74 Gy, dividida em cinco frações por semana durante 7 a 8 semanas. A escalada de dose é cada vez mais proposta e corresponde a uma dose de 76 a 80 Gy ou mais. Essa dose elevada somente é possível (com toxicidade aceitável) pelo uso de técnicas de radioterapia conformada. A distribuição de dose é validada antes do tratamento, de forma qualitativa, pela visualização de curvas de isodose sobre a TC e, de forma quantitativa, por meio de histogramas dose-volume para cada um dos órgãos de interesse. Ficou demonstrado que o risco de morbidade em longo prazo é diretamente relacionado com a dose de radiação recebida por cada órgão (46-49).

Esses dados levaram ao desenvolvimento de restrições de dose para o intestino delgado e reto, cabeças femorais e bexiga. Inexiste consenso sobre a dose para minimizar a disfunção erétil (48).

Como já mencionado, as técnicas de radioterapia evoluíram para permitir que doses mais altas sejam administradas com segurança, a partir de um planejamento 3D. Por exemplo, a radioterapia conformada tridimensional (RCT-3D) substituiu a precedente, bidimensional, com demonstração de ser menos tóxica por um estudo randomizado (50). Ela é planejada a partir de uma TC pélvica que permite uma reconstrução 3D dos volumes de interesse e uma simulação virtual dos feixes de irradiação. A segunda geração de técnica 3D, a IMRT, reduz adicionalmente e significativamente o risco de toxicidade gastrointestinal se comparada à RCT-3D. A vantagem técnica da IMRT é a capacidade de incidir altas doses de radiação na próstata enquanto minimiza as doses nos órgãos sadios adjacentes. Em um estudo retrospectivo, Zelefsky et al. mostraram que a taxa de morbidade gastrointestinal em 10 anos era inferior nos pacientes tratados com a IMRT na comparação com aqueles tratados com a RCT-3D (5% versus 13%, respectivamente), mesmo considerando que os pacientes tratados com a IMRT receberam dose mais alta na próstata (51).

Vale ressaltar que pode haver perda de eficácia causada pela heterogeneidade da dose no segmento irradiado, sendo necessário um controle de qualidade cuidadoso. Apesar da redução de toxicidade alegada, a IMRT é um tratamento mais prolongado, e a exposição por mais tempo dos tecidos saudáveis à radiação pode gerar efeitos biológicos indesejáveis.

Um estudo que utilizou dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) para compara ra morbidade e o controle de doença entre mais de 12.000 pacientes com câncer de próstata tratados com IMRT e RCT-3D, entre 2000 e 2007, demonstrou que o grupo tratado com IMRT apresentou maior controle da doença e menor probabilidade de complicação gastrointestinal e fratura de quadril a despeito da maior dose empregada (52).

A braquiterapia do câncer de próstata pode ser de baixa taxa de dose (BBTD) ou de alta taxa de dose (BATD), e de uso isolado (em casos selecionados de baixo risco de recidiva) ou associado a radioterapia externa (em casos selecionados de risco intermediário ou alto), sendo ainda pendente de estudos se deve ser aplicada em todos os casos de risco intermediário (44). Também cabe ressaltar a necessidade de experiência e porte tecnológico do serviço de radioterapia e de suporte técnico apropriado do hospital para a utilização desse tipo de radioterapia.

A BBTD consiste no implante definitivo e de uma só vez de fontes radioativas (sementes de iodo-125 ou de paládio-103). Por possuírem fraca energia, essas fontes permitem uma irradiação pouco penetrante, além da posição da semente (fraca irradiação retal e vesical, contrariamente à radioterapia externa), mas têm o inconveniente de não tratar além da cápsula (sendo aplicáveis, assim, ao tratamento dos tumores estritamente intracapsulares, portanto pouco avançados). A BBTD tem como vantagem o fato de que o tratamento é concluído em um dia e de que suas taxas de controle do câncer parecem ser comparáveis às da cirurgia para tumores de baixo risco. As sementes são inseridas sob anestesia geral ou raquianestesia, ficando o paciente hospitalizado pelo menos na noite seguinte devido ao risco de retenção urinária. O principal órgão sob risco de toxicidade é a uretra e, em menor proporção, o reto. Como monoterapia, a braquiterapia com implantes radioativos permanentes é uma opção exclusiva para pacientes de risco baixo selecionados, com doença localizada (cT1-T2a N0M0), pouco agressiva (escore de Gleason até 6, PSA até 10 ng/mL), com baixo volume tumoral (menos de 50% dos fragmentos da biópsia), próstata de baixo volume (menos de 60 cm³), e pacientes cuja autoavaliação pelo questionário do *International Prostate Symptom Score* (IPSS) seja pontuada até 12 (ou seja, que tenham sintomas miccionais moderados).

A BATD consiste da introdução transperineal de cateteres guiada por ultrassonografia, após planejamento por TC. Por controle remoto, as unidades do radioisótopo (irídio 192) são liberadas através dos cateteres, e altas doses (de 4-6 Gy) são administradas durante intervalos de 24-36 horas. A BATD oferece várias vantagens sobre outras técnicas: otimização da dose na próstata, reduzindo o potencial de subdose nas chamadas áreas frias (*cold spots*); redução de exposição à radiação da equipe envolvida no procedimento, quando comparada à BBTD; e maior eficácia tumoricida radiobiológica nos casos de volume tumoral maior ou fatores prognósticos adversos, também comparativamente à BBTD (44).

Inexistem estudos randomizados que comparem a braquiterapia com as outras modalidades de tratamento curativo para o adenocarcinoma localizado de próstata; entretanto, considera-se que com ela se obtenha controle da doença localizada semelhante ao alcançado com a radioterapia externa e a prostatectomia radical (52,53) e um ótimo controle tumoral a longo prazo, com sobrevida global e específica em 12 anos de 81% e 93%, respectivamente (54).

Também não existem estudos que comparem a BBTD e a BATD ou estabeleçam a sequência ótima de radioterapia (BATD pré- ou pós-radioterapia externa) ou os radioisótopos utilizados na braquiterapia, não havendo, assim, evidência que demonstre a superioridade de uma técnica ou um método radioterápico sobre outro (44).

Indicações de tratamento por grupo de risco de recidiva bioquímica

Existe mais de uma alternativa terapêutica para o tratamento do adenocarcinoma prostático localizado, dependendo da sua categoria de risco de RB (aumento isolado do PSA). A radioterapia pode ser considerada em todos eles. A classificação de risco de D'Amico (Tabela 1) é a mais utilizada para guiar a escolha da opção mais apropriada.

Supressão androgênica – castração cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou castração medicamentosa com agonista/antagonista do hormônio liberador de hormônio luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH) é associada à radioterapia para os casos em estádios localmente avançados e de risco alto. Além destes casos, pode-se indicar hormonioterapia neoadjuvante (prévia) por 3 meses antes do início da radioterapia com o objetivo de reduzir o volume prostático de pacientes que apresentem próstata volumosa, independentemente do grupo de risco a que pertençam.

São adotados os seguintes critérios terapêuticos:

1. Adenocarcinoma de risco baixo (T1-2a, escore de Gleason até 6 e PSA até 10 ng/mL) - Discussão com o paciente, havendo três opções terapêuticas de igual eficácia, de diferentes modalidades e efeitos secundários: prostatectomia radical, radioterapia externa ou braquiterapia.

Para pacientes com câncer de próstata e baixo risco de recidiva, não existe estudo randomizado que tenha comparado prostatectomia com radioterapia. Vários estudos retrospectivos mostraram que há uma equivalência entre tratamentos para os tumores de bom prognóstico, em termos de sobrevida livre de RB. O estudo retrospectivo que parece mais demonstrativo é o de D'Amico, que incluiu 1.872 homens, estratificados de acordo com grupos de risco pré-tratamento e tratados com radioterapia externa, prostatectomia radical ou braquiterapia. A análise de estratificação de risco demonstrou que o benefício dos três tratamentos foi semelhante para o grupo de pacientes de baixo risco com aumento de PSA pós-tratamento (55).

Portanto, em pacientes com risco baixo de recidiva pós-tratamento, prostatectomia radical, radioterapia externa em dose elevada (preferencialmente 74 Gy ou mais) ou braquiterapia (respeitados os critérios de indicação da BBTD, quando esta estiver disponível e for a terapia selecionada) resultam em sobrevida livre de progressão semelhante, embora estudos de desfechos cirúrgicos tenham em geral acompanhamento mais longo.

2. Adenocarcinoma de risco intermediário - Há duas opções terapêuticas: prostatectomia radical com linfadenectomia ou radioterapia externa em dose elevada ou associada a hormonioterapia de curta duração [análogo de LHRH durante 4-6 meses, neoadjuvante (prévia) ou concomitante/adjuvante] com eventual dose de reforço na próstata por braquiterapia.

A hormonioterapia isolada não é recomendada (56), embora, para os pacientes de risco intermediário, haja um estudo randomizado que mostrou aumento da sobrevida no grupo de pacientes alocados para hormonioterapia de curta duração (6 meses) (57).

3. Adenocarcinoma de risco alto - Também há duas opções terapêuticas: radioterapia externa (com escalada de dose e irradiação pélvica) e hormonioterapia de longa duração [análogo de LHRH durante 2-3 anos, neoadjuvante (prévia) e concomitante/adjuvante] ou prostatectomia radical com linfadenectomia.

Nos pacientes com câncer de risco alto, a hormonioterapia de longa duração associada à radioterapia aumenta a sobrevida global comparada à radioterapia isolada, benefício mostrado em mais de um ensaio randomizado (58-60).

O benefício da escalada de dose de radioterapia (68-70 Gy *versus* 78-80 Gy) sobre a sobrevida livre de RB (e não sobrevida global) foi mostrado por quatro estudos randomizados, principalmente nos casos de tumores de prognóstico intermediário (61-66).

O estudo que avaliou o aumento gradual da dose em 301 pacientes com câncer de próstata T1b a T3, com acompanhamento mediano de 8,7 anos, encontrou menos falha bioquímica ou clínica no grupo randomizado para receber 78 Gy comparado ao que recebeu 70 Gy (78% *versus* 59%, $p=0,004$). A diferença foi maior entre os pacientes com PSA inicial acima de 10 ng/mL (78% *versus* 39%, $p=0,001$) (67).

Entretanto, a escalada de doses está associada a maior toxicidade e melhor controle da doença, sem aumento de sobrevida global, e aguarda estudos mais consistentes para sua recomendação.

5.1.5 TRATAMENTO DE RESGATE APÓS CIRURGIA E RADIOTERAPIA (RECIDIVA BIOQUÍMICA)

A RB é caracterizada pelo aumento do PSA, de forma isolada.

De 20% a 40% dos homens submetidos a prostatectomia radical apresentarão RB dentro de 10 anos após o tratamento (68). Sugere-se haver relação entre o tempo de duplicação do PSA (TD-PSA) e o comportamento biológico do adenocarcinoma da próstata. Um mínimo de três medidas consecutivas é necessário para se calcular o TD-PSA. Tumores agressivos têm TD-PSA abaixo de 2-3 anos, enquanto que TD-PSA acima de 2-3 anos sugere um câncer indolente (44,69).

Com o advento do PSA, esse marcador passou a ser usado como o principal indicador de recorrência, conforme apresentado em um estudo retrospectivo, o qual mostrou que os pacientes que desenvolvem metástases após tratamento com finalidade curativa necessariamente apresentam elevação do PSA antes do aparecimento das metástases. Além disso, a elevação do PSA precede, em média, 8 anos esse aparecimento (70).

A definição dos valores do PSA que indicam recorrência da doença varia conforme o tipo de tratamento prévio. Para pacientes que se submeteram a prostatectomia radical, o valor mais aceito é o de PSA acima de 0,2 ng/mL (71), apesar de alguns autores preconizarem valores acima de 0,3 ng/mL ou de 0,4 ng/mL.

Nos pacientes tratados inicialmente por radioterapia, a RB é definida quando se detecta uma elevação do PSA igual ou superior a 2 ng/mL acima do nadir (menor valor de PSA pós-tratamento) (72).

Quanto ao local da recorrência, pode-se levar em consideração os seguintes aspectos, que sugerem uma recorrência local com 80% de probabilidade: aumento do PSA após 3 anos da prostatectomia radical, TD-PSA acima de 11 meses, escore de Gleason até 6 e classificação abaixo de pT3apN0, pTxR1. Em contrapartida, sugere-se recorrência sistêmica com mais de 80% de acurácia quando o PSA aumenta antes de 1 ano da prostatectomia radical, o TD-PSA é de 4 a 6 meses, o escore de Gleason é de 8 a 10 ou a classificação é dada como pT3b, pTxN1 (20).

Pacientes que apresentam RB com padrão compatível com provável recorrência local pós-prostatectomia radical têm indicação de tratamento com radioterapia externa de resgate ou salvamento (RTSalv), com o intuito de proporcionar maior controle de doença no longo prazo. O sucesso da RTSalv no controle da RB varia entre 40%-60% (73-75). Em pacientes com RB pós-prostatectomia radical e tempo de duplicação do PSA menor que 6 meses, independentemente de outros fatores, demonstrou-se que a RTSalv do leito prostático e fossa obturatória antes de 2 anos após a ocorrência de RB proporciona aumento da sobrevida específica, em comparação a pacientes em que a RTSalv é aplicada após 2 anos da RB (76). Um estudo retrospectivo que comparou observação com RTSalv em pacientes com RB pós-prostatectomia radical forneceu pela primeira vez evidência de benefício na sobrevida global também para o grupo de pacientes com tempo de duplicação do PSA igual ou maior que 6 meses, bem como a redução de mortalidade geral no grupo com TD-PSA (77).

A seleção adequada de pacientes depende do conhecimento de fatores associados a boa ou má resposta à RTSalv. Escore de Gleason 8-10, PSA pré-RTSalv acima de 2 ng/mL, margens cirúrgicas negativas, invasão de vesícula seminal e DT-PSA menor que 10 meses são preditores de resposta bioquímica e progressão metastática (78).

A RTSalv é uma alternativa adequada de tratamento de resgate, quando administrada no momento do diagnóstico de pacientes com RB após prostatectomia radical. Os locais de tratamento são o leito tumoral-prostático e anastomose na dose de 66-70 Gy, cinco frações por semana, de 1,8 a 2 Gy cada, de radioterapia externa com planejamento 3D.

Com relação à RB nos pacientes que receberam primariamente radioterapia externa ou braquiterapia, na grande maioria das vezes esses pacientes têm indicação de hormonioterapia (79). Isso ocorre devido ao temor de se realizar uma prostatectomia radical de salvamento nesses pacientes, devido aos maus resultados funcionais e oncológicos dessa cirurgia, principalmente em estudos da era pré-PSA. De 30% a 50% dos pacientes terão complicações clínicas e cirúrgicas, e os níveis de incontinência urinária após essa cirurgia podem chegar a 50% (80). Mas, como já citado, com o uso do PSA, além da evolução das técnicas de radioterapia externa, essas complicações podem ser menos frequentes. Quanto ao controle

oncológico, pacientes com tumores de baixo risco apresentam uma sobrevida livre de progressão, em 5 anos, de 60%-80%, quando submetidos a RTSalv (81,82). Outras formas de tratamento desses pacientes são a crioblatação e a braquiterapia, mas que têm um uso muito restrito.

5.2 CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO (T3)

Paciente com tumores com extensão extracapsular e acometimento de vesículas seminais são, nos dias de hoje, menos frequentes, devido ao melhor acesso aos serviços de saúde e ao uso do PSA no diagnóstico precoce do câncer de próstata. Quando ocorrem, esses tumores conferem marcadamente pior prognóstico em relação aos tumores restritos à próstata (83).

Assim, como os demais casos de risco intermediário a alto, os casos de tumores localmente avançados não têm indicação de observação ou vigilância ativa, estando sempre indicada alguma modalidade terapêutica. Excetuam-se os casos de pacientes não candidatos a tratamento por problemas clínicos ou por não desejarem tratamento radical, os quais podem ficar sob “espera vigilante” (*watchful waiting*), com indicação de hormonioterapia quando da manifestação de sintomas de progressão ou de progressão tumoral.

Pacientes com tumores T3 geralmente necessitarão de mais de uma modalidade de tratamento, e a associação terapêutica poderá ser empregada de maneira simultânea ou sequencial, conforme a progressão da doença. A prostatectomia radical nesses casos pode ser empregada, apesar de ser uma cirurgia mais complexa e que necessita mais experiência do cirurgião, com relação aos tumores de baixo grau. Ensaios clínicos demonstram uma sobrevida livre de doença em 10 anos superior a 70% e sobrevida específica por câncer de próstata de aproximadamente 90% quando esses pacientes são submetidos a prostatectomia radical(84,85).

Nos casos de pacientes submetidos a prostatectomia radical com tumor pT3 devido ao acometimento de margem cirúrgica ou invasão extracapsular ou de vesícula seminal, ou no caso de tumores com escore de Gleason alto, PSA pré-operatório alto e PSA mensurável pós-prostatectomia radical, deve-se considerar o emprego de radioterapia adjuvante (RTA) pós-operatória. Pacientes com tumores pT3 ou com margem cirúrgica positiva apresentam alto risco para recorrência local. Três estudos prospectivos e randomizados merecem menção no que se refere à RTA em pacientes com câncer de próstata classificado clinicamente como abaixo de T2 e patologicamente como T3. A dose de irradiação utilizada nesses três estudos foi de até 66 Gy.

Os estudos da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22911 e do *Southwest Oncology Group* (SWOG) S8794 avaliaram pacientes com tumores pT3 pós-prostatectomia radical submetidos a observação e RTA imediata (3-4 meses após a cirurgia). O primeiro mostrou aumento estatisticamente significativos da sobrevida livre de progressão bioquímica e da sobrevida livre de progressão clínica no grupo irradiado ($p<0,0001$ e $p=0,0009$, respectivamente), além de uma taxa cumulativa de falha locorregional significativamente menor no grupo irradiado ($p<0,0001$). O seguimento de 5 anos não permitiu que se avaliasse o tempo para o desenvolvimento de metástase ou a sobrevida. No segundo, a sobrevida livre de metástase, o desfecho primário, foi significativamente maior no grupo submetido a RTA [*hazard ratio* (HR) 0,71; $p=0,016$], assim como a sobrevida global (HR 0,72; $p=0,023$). O número de pacientes com câncer de próstata pT3 que deve ser submetido a radioterapia para prevenir uma morte num seguimento de 12 anos foi calculado em 9,1 (86).

Outros estudos menos consistentes corroboram a RTA como opção efetiva para diminuir a probabilidade de RB pós-prostatectomia radical. Numa comparação de pacientes com tumores de alto risco pT3-4N0 submetidos a RTA ou RTSalv, verificou-se que a RTA diminuiu a probabilidade de RB em relação à RTSalv (87). Em outro estudo com 199 pacientes submetidos a prostatectomia radical com tumores pT3b, PSA indetectável e sem evidência de metástase, a associação de RTA com hormonioterapia apresentou melhores taxas de sobrevida livre de RB, quando comparada com cada tratamento isoladamente e com observação apenas (88).

Os primeiros três estudos anteriormente relatados fornecem evidência consistente de que RTA pós-operatória imediata aumenta a sobrevida livre de RB, a sobrevida livre de metástase e a sobrevida global de pacientes com tumor pT3 ou com margem cirúrgica acometida. Os volumes de tratamento e técnica empregada permanecem os mesmos descritos para a RTSalv. Por outro lado, a RTSalv acaba tendo sua principal indicação nos pacientes com tumores clinicamente localizados e que apresentam RB após a cirurgia. Mesmo nos pacientes com tumores de alto risco, há controvérsias quanto ao real benefício da

radioterapia pós-operatória imediata ou da RTSalv, visto que mesmo pacientes de alto risco, em uma grande proporção, não apresentarão RB em 5 anos de seguimento (89).

Um estudo publicado demonstra que a radioterapia pós-operatória imediata traz maior benefício do que a RTSalv em pacientes de alto risco de recidiva (86).

Já o uso de hormonioterapia neoadjuvante (prévia) nos casos que serão submetidos a prostatectomia radical e com tumores localizados ou localmente avançados, ao contrário dos casos submetidos a radioterapia, não apresenta melhora na sobrevida desses pacientes, a despeito de os resultados patológicos serem significativamente melhores (redução de margens acometidas, doença confinada à próstata e menor invasão linfonodal) do que nos casos em que a hormonioterapia não foi administrada (41).

Nos casos de pacientes com tumores cT3-T4, se optado por radioterapia, esta consiste em radioterapia externa associada a hormonioterapia de longa duração (análogo de LHRH durante 3 anos).

5.3 CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO (METASTÁTICO OU RECIDIVADO)

O tratamento das neoplasias prostáticas avançadas baseia-se na manipulação hormonal (hormonioterapia), com o bloqueio da testosterona a níveis de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L de testosterona sérica). Esse bloqueio pode ser obtido cirurgicamente (orquiectomia bilateral) ou com medicamentos hormonioterápicos (agonistas do LHRH, antiandrogênicos, estrógenos) e é dito máximo ou completo quando se associa à castração (cirúrgica ou medicamentosa) com um antiandrogênio. Porém, a hormonioterapia também pode ser feita separadamente, com o acréscimo de diferentes classes de medicamentos à medida que ocorre a progressão do tumor. Por conta dos significativos eventos adversos e longo tempo de hormonioterapia, tem-se cogitado a possibilidade do bloqueio hormonal intermitente como alternativa ao bloqueio contínuo (44,90).

O câncer de próstata avançado (tumores que apresentam recorrência após tratamento primário curativo, ou tumores que se apresentam metastáticos desde o seu diagnóstico) tem seu tratamento inicial baseado na castração cirúrgica ou medicamentosa. Os objetivos do tratamento da neoplasia prostática avançada visam não somente prolongar a vida do doente mas também prevenir e postergar os sintomas associados à progressão da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a morbidade do tratamento. Uma parcela significativa dos gastos relacionados ao tratamento do câncer de próstata está debitada aos hormonioterápicos, *per se* e por seus eventos adversos; com isso, a escolha do tipo de hormonioterapia, do momento de iniciá-la e das associações terapêuticas deve ser criteriosa e bem avaliada.

O melhor momento de se iniciar a terapia hormonal é um dos principais pontos de discussão, e vários ensaios clínicos já avaliaram se há benefício no início precoce da hormonioterapia, ou se esse tratamento deve ser postergado até o paciente começar a apresentar sintomas relacionados à progressão da doença, devido aos efeitos adversos dos hormonioterápicos.

Para avaliar o efeito da hormonioterapia precoce nos pacientes com câncer de próstata avançado como terapia primária ou após prostatectomia radical, uma revisão sistemática da Cochrane (91) foi publicada, selecionando quatro ensaios clínicos, com um total de 2167 pacientes tratados por diferentes tipos de terapia antiandrogênica (medicamentosa e cirúrgica), iniciada precocemente ou postergada apenas para quando os pacientes apresentassem sinais ou sintomas de progressão tumoral. A sobrevida global em 10 anos foi estatisticamente melhor para os submetidos à terapia hormonal de início precoce (HR 1,50; IC 95%: 1,04-2,16). No primeiro, segundo e quinto anos, não ocorreu aumento de sobrevida global. A hormonioterapia precoce favoreceu a sobrevida câncer-específica, mas os intervalos de confiança foram amplos e não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum momento da avaliação. A diminuição da progressão da doença foi o resultado mais consistente encontrado nessa revisão, mostrando benefícios para os pacientes tratados precocemente. As complicações relacionadas à progressão da doença foram analisadas somente em um estudo, e este demonstrou que elas são maiores no grupo no qual o tratamento é postergado. Ao contrário disso, os eventos adversos dos hormonioterápicos são maiores nos pacientes tratados precocemente.

Uma meta-análise (92) analisou os efeitos da hormonioterapia precoce *versus* tardia no câncer de próstata localmente avançado. Nesses casos, as opções terapêuticas eram a prostatectomia radical, a vigilância ativa, a hormonioterapia isolada com agonistas de liberação do hormônio luteinizante (análogos do LHRH), e a radioterapia combinada ou não ao uso de antiandrogênicos (flutamida, bicalutamida ou ciproterona), sendo a radioterapia associada a hormonioterapia o tratamento mais empregado. Os resultados dessa meta-análise demonstraram que o bloqueio hormonal precoce tem um efeito positivo e significativo

sobre a sobrevida global e específica e sobre a progressão da doença, principalmente quando realizado em conjunto com a radioterapia.

Quanto ao tipo de bloqueio hormonal no paciente com câncer de próstata avançado que ainda não recebeu hormonioterapia e quanto à questão se o bloqueio deve ser máximo (bloqueio androgênico máximo, BAM), foi realizada uma revisão sistemática (93) para avaliar os pacientes submetidos ao BAM com castração central por orquiectomia ou administração de análogo do LHRH associada a antiandrogênico não esteroideal (nilutamida, flutamida ou bicalutamida). Apesar de apresentar alguns possíveis vieses, essa revisão selecionou 20 ensaios clínicos que, quando analisados em conjunto, mostraram uma melhora progressiva na sobrevida global e específica por câncer de próstata nos pacientes tratados com BAM, mas que se torna significativa apenas após 5 anos do tratamento. Por outro lado, a progressão tumoral não mostrou diferença após o primeiro e segundo anos de tratamento. O número necessário para tratar (NNT) em 5 anos foi de 20,8 pacientes. Às custas disso, os pacientes submetidos ao BAM apresentaram um maior número de eventos adversos, principalmente gastrointestinais, resultando em má aderência ao tratamento em torno de 10% dos casos.

Outras meta-análises publicadas anteriormente também já haviam encontrado resultados semelhantes. No ano de 2000, foram publicados dados de uma meta-análise de 27 ECRs com mais de 8.000 pacientes, comparando diversas formas de BAM *versus* supressão androgênica isolada. Os dados desse estudo mostram que o uso de BAM pode aumentar a sobrevida absoluta em 5 anos entre 0% a 5%, com uma média de 2%-3% (variando conforme o uso de antiandrogênicos esteroideais e não esteroideais); porém, essa diferença não é estatisticamente significativa, podendo estar ligada ao tipo de antiandrogênico utilizado, pois a nilutamida ou a flutamida parecem ter melhores resultados quando comparadas à ciproterona (principalmente quando usadas em combinação com análogo do LHRH). A ciproterona, inclusive, quando usada em associação a análogo do LHRH, parece resultar em uma sobrevida inferior à monoterapia com análogo do LHRH. Nesse estudo, a maioria dos pacientes apresentava metástases; porém, mesmo para os não metastáticos, o BAM não se mostrou superior (94).

Uma meta-análise envolvendo 21 ECRs, com quase 7.000 pacientes, também comparou a efetividade do bloqueio completo em relação ao uso isolado de terapia antiandrogênica (central ou periférica). Os desfechos avaliados foram os mesmos, observando-se novamente a dificuldade de avaliação dos eventos adversos entre os diferentes tratamentos, uma vez que os ECRs ou não os avaliam ou avaliam para efeitos muito variados, prejudicando a análise desse desfecho tão importante em se tratando terapia antiandrogênica. Numa análise individual dos artigos, a hormonioterapia combinada, em relação à hormonioterapia isolada, apresenta maior número de eventos adversos, além de maior taxa de abandono de tratamento. A qualidade de vida dos pacientes em uso de bloqueio completo também parece ser pior do que a dos pacientes submetidos à monoterapia. A sobrevida dos pacientes tratados com terapia combinada foi significativamente superior ao término de 5 anos de seguimento, fato não observado nos primeiros 2 anos de tratamento. Entretanto, essa diferença, analisando individualmente os pacientes, pode não ser de grande magnitude (95).

Como não há estudos disponíveis que comparem o BAM associando um tratamento de castração e bicalutamida *versus* castração isolada (96), um estudo combinando os dados da meta-análise do *Prostate Cancer Trialists Collaborative Group* (85) e do estudo de Schellhammer (97), por meio de um modelo de análise estatística que possibilita essa comparação, identificou que, com uma probabilidade de 98,5%, a bicalutamida, quando associada à terapia androgênica central, apresenta vantagem em termos de sobrevida se comparada à castração isolada e pode ser uma opção de antiandrogênico periférico para terapia combinada. Levando-se em conta os dados desses estudos, pode-se concluir que a terapia combinada possuiu um benefício pequeno e questionável na sobrevida dos pacientes, além de eventos adversos mais frequentes, o que torna a indicação desse tipo de tratamento bastante questionável como tratamento padrão (98).

Sobre o tipo de bloqueio hormonal a ser utilizado inicialmente, já existem evidências antigas de que a orquiectomia bilateral ou o uso de análogo de LHRH é a primeira escolha no tratamento dos pacientes com neoplasia prostática avançada, não existindo diferenças entre essas duas modalidades de hormonioterapia. O uso do dietilestilbestrol também tem um benefício semelhante a esses dois tratamentos, porém com um risco, principalmente cardiovascular, aumentado, tornando essa opção secundária na escolha da primeira modalidade de hormonioterapia. Esse risco se torna mais significativo na dose de 5 mg ao dia, esquema já abandonado nos dias de hoje, pois o benefício da dose de 1 mg ao dia se mostrou maior em

relação à mortalidade global, muito em função do aumento significativo de mortes cardiovasculares nos pacientes que usavam 5 mg (99,100).

Uma meta-análise comparou o uso de análogos do LHRH com a orquiectomia ou dietilbestrol e com outros antiandrogênicos. Esse estudo mostrou que os análogos são equivalentes à orquiectomia, e que, entre os diferentes análogos, não se observaram diferenças nas taxas de sobrevida, no tempo de progressão da doença e de falência do tratamento. Entretanto, sugere-se que os antiandrogênicos não esteroidais possam estar associados a uma menor sobrevida, quando comparados com os análogos de LHRH, apesar de essa diferença não ser estatisticamente significativa (HR 1,22; IC 95% 0,99-1,50) (101). Já o uso de antiandrogênicos esteroidais (ciproterona) resulta em um tempo de progressão menor em relação aos análogos de LHRH, apesar de não se demonstrar diferenças nas sobrevidas global e específica (102).

Inexistem metaanálises que comparem diretamente os diferentes antiandrogênicos, entre os quais os mais usados são a bicalutamida (que tem uma maior meia-vida, justificando sua administração uma vez ao dia) e a flutamida (com meia-vida mais curta, necessitando uso três vezes ao dia) (103). Entretanto, um ECR comparou o uso da bicalutamida *versus* flutamida, ambas em combinação com análogo de LHRH, e não conseguiu mostrar diferenças estatisticamente significativas em termos e progressão da doença a favor da bicalutamida (104).

Na tentativa de se prolongar os efeitos da hormonioterapia, além de diminuir custos desse tratamento e tentar se prevenir eventos adversos do tratamento, a hormonioterapia intermitente é uma opção de terapia recente e ainda controversa (44,90). Há uma revisão sistemática da Cochrane (104) que tenta avaliar a eficácia dessa modalidade terapêutica. Nessa revisão, foram selecionados 5 ECRs, todos de curta duração e tamanho de amostra pequeno, envolvendo no total 1.382 pacientes com câncer de próstata avançado. Nenhum desses estudos avaliou desfechos mais relevantes, como mortalidade global e específica por câncer de próstata. Além disso, eram estudos metodológica e clinicamente muito diferentes, o que dificultou a combinação destes em uma meta-análise. Os resultados mostram que a maioria dos ECR não demonstrou diferenças significativas de eventos adversos entre as diferentes formas de hormonioterapia, exceto um estudo no qual os pacientes sob tratamento intermitente tiveram menos impotência sexual.

Mais recentemente, dois estudos de impacto compararam a hormonioterapia administrada de forma intermitente e de forma contínua. Um ensaio clínico não conseguiu demonstrar a não inferioridade da terapia intermitente na sobrevida global em pacientes com doença metastática quando comparada ao tratamento contínuo, apresentando apenas um pequeno benefício na qualidade de vida nos pacientes que receberam tratamento intermitente em relação ao grupo controle (105). O segundo ECR avaliou pacientes com RB após radioterapia, seja como terapia primária ou de salvamento, para tratamento do câncer de próstata localizado, demonstrando não inferioridade da terapia intermitente demonstrou em relação à terapia contínua (106).

Uma revisão sistemática mais recente demonstrou que as duas modalidades de tratamento se equivalem em termos de sobrevida global, e que o uso intermitente apresenta uma melhor qualidade de vida dos indivíduos em relação ao uso contínuo. Com isso, a castração medicamentosa intermitente pode ser considerada uma alternativa segura no tratamento do câncer de próstata recorrente ou metastático (107).

A hormonioterapia deve ter seu emprego criterioso, pois existem eventos adversos que podem interferir negativamente na vida do paciente. Os mais comuns são diminuição da libido, disfunção erétil, fígados, osteopenia com risco de fratura óssea não metastática, obesidade e síndrome metabólica, aumento do risco de doença cardiovascular, fadiga e ginecomastia (aumento do volume das mamas) com mastodínia (dor mamária) (108).

A ginecomastia e a mastodínia devem ser prevenidas e podem ser controladas pelo emprego de radioterapia nas mamas ou uso de tamoxifeno, ambos os tratamentos efetivos, com o tamoxifeno superior à radioterapia em relação a ginecomastia (109), mas também com eventos adversos sistêmicos que se somam aos dos antiandrogênicos.

5.4 CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A HORMONIOTERAPIA

A doença resistente à castração é caracterizada por: a) progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL, ou b) progressão radiológica da doença num paciente com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na

cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles usando-se o método *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) de avaliação (108).

Esse método assim define os tipos de resposta terapêutica (44): resposta completa – desaparecimento completo das lesões tumorais; resposta parcial – 30% ou mais de redução na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais; doença estável – sem alteração que classifique resposta ou progressão de doença; progressão de doença – 20% ou mais de aumento na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais.

Embora não existam evidências que suportem essa conduta, pois os estudos são retrospectivos e com resultados contraditórios, doentes com câncer de próstata progressivo, a despeito da hormonioterapia, e com testosterona em níveis de castração precisam continuar a hormonioterapia, pois os benefícios observados com a inibição dos receptores androgênicos sinalizam que permitir que os níveis de testosterona voltem a aumentar afeta os resultados do tratamento (44,90).

5.4.1 QUIMIOTERAPIA

O uso da quimioterapia do câncer de próstata originalmente se restringia ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia, e seu início normalmente está indicado quando tais pacientes tornam-se sintomáticos, ressaltando-se que, quando indicada a quimioterapia, a hormonioterapia não deve ser suspensa (44,90).

Estudos recentes têm sugerido o uso de quimioterapia paliativa concomitante à hormonioterapia como primeira linha terapêutica do câncer de próstata recém diagnosticado e com grande volume tumoral (metástase visceral; quatro ou mais lesões ósseas metastáticas, sendo pelo menos uma fora da pelve) (90, 110), devendo essa conduta ser analisada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.

Para pacientes assintomáticos, a quimioterapia é experimental, restrita a ensaios clínicos.

Um dos estudos mais relevantes sobre a quimioterapia do câncer de próstata é a comparação entre o uso de docetaxel semanal, docetaxel a cada 3 semanas e mitoxantrona (111). Nesse estudo, 1.006 homens foram randomizados para receberem 5 mg de prednisona duas vezes ao dia, associada a 12 mg/m² de mitoxantrona a cada 3 semanas, a 75 mg/m² de docetaxel a cada 3 semanas ou a 30 mg/m² de docetaxel semanalmente. O grupo dos homens que receberam docetaxel a cada 3 semanas, comparado com o grupo dos que receberam mitoxantrona, apresentou um HR para morte de 0,76 (IC 95% 0,62-0,94; p=0,009). Enquanto isso, o grupo dos que receberam docetaxel semanal, comparado com o grupo mitoxantrona, teve uma HR de 0,91 (IC 95% 0,75-1,11; p=0,36). A sobrevida média no grupo do docetaxel a cada 3 semanas foi de 18,9 meses, enquanto que no do docetaxel semanal foi de 17,4 semanas e no da mitoxantrona, de 16,5 meses. Pacientes que receberam docetaxel também tiveram maiores quedas nos níveis de PSA e maiores índices de melhora na qualidade de vida. Dessa forma, concluiu-se que o fármaco de escolha no tratamento do câncer de próstata metastático, refratário à hormonioterapia e sintomático, é o docetaxel a cada 3 semanas associado a prednisona.

O estudo SWOG 9916 comparou docetaxel mais estramustina *versus* mitoxantrona mais prednisona, encontrando uma sobrevida média no grupo docetaxel mais estramustina de 17 meses, contra 15,6 meses no grupo da mitoxantrona associada a prednisona (112).

A mitoxantrona não demonstra um benefício no aumento da sobrevida dos pacientes com câncer de próstata metastático e sintomático; porém, quando a mitoxantrona associada a prednisona foi comparada com a prednisona (113), observou-se que a associação resulta em uma resposta significativa na palição dos sintomas da doença. Assim como neste estudo, a associação de mitoxantrona com hidrocortisona para controle da dor foi superior à hidrocortisona isolada, apesar de não se observar melhora na sobrevida dos doentes (114).

Para os pacientes que progridem após tratamento com docetaxel, uma segunda linha de tratamento, utilizando o cabazitaxel com prednisona, foi avaliada em um estudo envolvendo 755 pacientes, que foram randomizados entre os grupos cabazitaxel mais prednisona e mitoxantrona mais prednisona (foi utilizada a mitoxantrona, pois esta resulta em algum benefício nesse tipo de pacientes) (115). Os pacientes do grupo cabazitaxel apresentaram um aumento da sobrevida global de 15,1 meses contra 12,7 meses no grupo mitoxantrona (p<0,0001). Além disso, ocorreu um aumento da sobrevida livre de progressão da doença no grupo do cabazitaxel. Em contrapartida, os pacientes que receberam cabazitaxel apresentaram

maiores eventos adversos que os pacientes que receberam mitoxantrona. Observe-se que se trata de um estudo pequeno, com ganho de sobrevida de somente 3 meses.

O cetoconazol interfere na síntese de esteroides pela adrenal e de testosterona pelas células de Leydig, levando a uma queda abrupta dos níveis de testosterona, mas rapidamente reversível, o que traz a necessidade de doses altas (400 mg de 8-8 horas) desse medicamento para obter-se o efeito desejado de castração hormonal. Em função do efeito de supressão adrenal, o cetoconazol deve ser usado em associação com hidrocortisona (116). Por apresentar um declínio rápido em sua eficácia, e também eventos adversos consideráveis, o cetoconazol é utilizado como terapia hormonal de segunda linha, para pacientes que estão em escape hormonal (117).

Um ECR de fase III foi publicado, utilizando a abiraterona, medicamento que possui um efeito de inibir a produção de testosterona nos testículos, nas adrenais e nas próprias células neoplásicas prostáticas. Pacientes com resistência androgênica, e que já foram tratados com algum esquema de quimioterapia (incluindo o docetaxel), foram selecionados para o estudo. A abiraterona, associada à prednisona, foi comparada com placebo e prednisona, e demonstrou uma sobrevida média de 14,8 meses entre os 797 pacientes que receberam a abiraterona, enquanto o grupo placebo, composto por 398 pacientes, teve sobrevida média de 10,9 meses. Os desfechos secundários (tempo de progressão do PSA, sobrevida livre de progressão e número de pacientes que apresentaram redução do PSA após o tratamento) também foram a favor da abiraterona (118). O uso da abiraterona também mostrou benefícios em pacientes que apresentam neoplasia prostática resistente à castração e que ainda não receberam quimioterapia, conforme estudos mais recentemente publicados (119-121). Esse benefício se manifestou pelo atraso na progressão das lesões ósseas, aumento do tempo livre de quimioterapia, com uma melhora da sobrevida mediana global de 34,7 meses para os pacientes que foram tratados com abiraterona, contra 30,3 meses para os pacientes que receberam placebo mais prednisona (121). Tais resultados, porém, devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.

Quando comparada ao cetoconazol, em pacientes com doença metastática refratários ao docetaxel, a abiraterona demonstrou melhores resultados na resposta do PSA e sobrevida livre de progressão radiológica e bioquímica, entretanto a sobrevida global não foi estatisticamente maior. Além disso, a abiraterona demonstrou menos eventos adversos que o cetoconazol (122).

A enzalutamida é um antagonista do receptor androgênico que demonstrou superioridade relativamente ao placebo, quando utilizada em casos de câncer de próstata resistente à castração, em pacientes que já haviam utilizado docetaxel, de acordo com o ensaio clínico *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Investigational Drug MDV3100 (AFFIRM)*. Com um seguimento mediano de 14,4 meses, os pacientes que utilizaram o medicamento tiveram sobrevida mediana de 18,4 meses contra 13,6 meses no grupo placebo (123). O uso da enzalutamida também mostrou um benefício na sobrevida livre de progressão radiológica, atraso no início da radioterapia e na sobrevida global (redução de 29% no risco de morte) em pacientes resistentes à castração, que receberam o tratamento antes da quimioterapia (124). Da mesma forma, tais resultados, porém, devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.

Vacinas também já foram estudadas para o tratamento do câncer de próstata, mas os resultados são pouco consistentes (125), e não estão aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O uso de bisfosfonatos (inibidores da osteólise) no tratamento do câncer de próstata metastático tem o objetivo de inibir a reabsorção óssea, oferecendo controle das complicações ósseas e, eventualmente, reduzindo a dor.

O zoledronato (ácido zoledrônico) é um bisfosfonato mais potente do que o pamidronato. Foi testado, contra placebo, em pacientes com metástase óssea de câncer prostático sensível e refratária à hormonioterapia. O ácido zoledrônico é o primeiro bisfosfonato a demonstrar eficácia tanto em lesões líticas como blásticas. Em um estudo envolvendo 236 pacientes com câncer de próstata, o pamidronato não foi mais efetivo do que o placebo para reduzir a dor ou eventos ósseos adversos aos 6 meses de tratamento, e o ácido zoledrônico foi bem tolerado e seguro (126,127).

Nos casos de doença resistente à castração, o zoledronato foi testado, contra placebo, em doses de 4 mg ou 8 mg, em um estudo que envolveu mais de 600 pacientes com câncer de próstata resistente à castração e com metástases ósseas. Pacientes do grupo de 4 mg tiveram menos eventos ósseos e menos fraturas patológicas do que o grupo placebo, com valores estatisticamente significativos. Devido à alta

toxicidade renal, os pacientes que receberam 8 mg foram realocados para o grupo de 4 mg (128). O intervalo de doses preconizado é de 3 a 4 semanas.

Para o uso de inibidor de osteólise, o doente precisa estar em tratamento efetivo com hormonioterapia ou quimioterapia. A terapia com bisfosfonato, uma vez iniciada, é mantida até haver evidência de progressão da doença óssea (ou seja, ausência de eficácia do próprio inibidor, da quimioterapia ou da hormonioterapia), de efeitos colaterais (hipocalcemia, por exemplo) e de declínio da capacidade funcional (*performance status*, PS). Ou seja, havendo progressão de doença (considerando que não seja apenas bioquímica – aumento isolado do PSA) e não estando o doente sob tratamento antitumoral efetivo (se a doença progrediu após a hormonioterapia cirúrgica e medicamentosa e após a quimioterapia), inexistindo indicação de inibidor de osteólise isolado, mesmo que o doente tenha sido bilateralmente orquiectomizado (129).

O denozumabe, um anticorpo monoclonal, também conta com estudo que apresentou seu benefício na prevenção de complicações ósseas, com uma baixa taxa de toxicidade (130), devendo ser submetido à análise da CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade, para sua recomendação.

Radiofármacos também controlam a dor óssea em pacientes com doença metastática. Revisões sistemáticas avaliaram o uso de radiofármacos e demonstraram que essas terapias são eficazes e seguras no controle da dor óssea (131,132). Considerando-se o câncer de próstata, o tratamento com radioisótopo é indicado nos casos resistentes à castração, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas, devendo ser o radiofármaco manipulado e aplicado em serviço de medicina nuclear. Mais recentemente, foi publicado um estudo que utilizou rádio-223 em pacientes com câncer de próstata resistente à castração e com metástases ósseas (duas ou mais lesões ósseas, sem metástase visceral), independentemente de terem recebido quimioterapia prévia. Os pacientes que receberam o rádio-223 tiveram melhora na sobrevida global (14,9 versus 11,3 meses) (133). Embora tais resultados devam ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade, o procedimento 03.03.12.005-3 - Tratamento de dor/metástase óssea com radioisótopo (por paciente – exceto câncer de tireoide) tem utilização livre em caso de metástases ósseas, vez que não contém atributo restritivo.

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta terapêutica é realizada pelo método RECIST. Porém, o tempo de duplicação do PSA é um instrumento utilizado para se prever o risco de recidiva local *versus* à distância. Um tempo de duplicação menor que 3 meses sugere uma doença agressiva e com grande probabilidade de ser metastática (134). É importante lembrar que se deve proceder à dosagem dos níveis de testosterona nos pacientes com bloqueio medicamentoso, que devem estar abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L para serem considerados em nível de castração(108).

A magnitude da queda do PSA após o início da terapia antiandrogênica nos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento tem influência na sua sobrevida. Pacientes que atingem níveis de PSA abaixo de 0,2 ng/mL após a introdução do tratamento têm bom prognóstico, enquanto aqueles que não atingem um nadir abaixo de 4 ng/mL após 7 meses do início do tratamento têm um prognóstico reservado (sobrevida média de aproximadamente 1 ano) (109).

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes que tiverem qualquer tipo de intolerância de grau 3 e 4, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 4 (135), ou considerada grave devem ter sua dose reduzida, conforme avaliação médica. Pacientes devem retomar o tratamento apenas quando a toxicidade retornar para grau 1 ou 2. Aqueles que não tolerarem doses reduzidas devem ter seu tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o medicamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício obtido pelo paciente.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Casos de neoplasia maligna prostática podem ser acompanhados inicialmente apenas com a aferição do PSA. Eventualmente, em casos suspeitos, lança-se mão da realização do toque retal na busca de alguma massa residual ou que possa sinalizar uma recidiva local.

O uso quase que isolado do PSA no acompanhamento dos pacientes que receberam tratamento curativo se deve ao fato de que, em praticamente todos os casos de recidiva da doença, o aumento do PSA precederá o aparecimento de manifestações clínicas da doença. Em muitos casos, a RB ocorre anos antes da recidiva clínica (23).

A definição do valor de RB após a prostatectomia radical é diferente do valor de recidiva pós-radioterapia. Nos pacientes que foram submetidos a prostatectomia radical, o valor de PSA mais utilizado é acima de 0,2 ng/mL (136). Alguns autores preferem estabelecer um valor acima de 0,4 ng/mL como indicador de RB após a prostatectomia radical (137); entretanto, o valor acima de 0,2 ng/mL é o mais aceito.

Nos casos de pacientes submetidos à radioterapia, o conceito de RB é diferente, sendo a definição atual mais aceita o aumento do PSA de 2 ng/mL acima do nadir após o tratamento como critério de RB (72).

A monitorização do PSA deverá ser realizada com maior frequência nos primeiros meses após a cirurgia ou radioterapia, podendo ser aferido com intervalos maiores após os primeiros anos se não houver suspeita de recidiva. Sugere-se a mensuração do PSA aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento inicial; semestralmente até o terceiro ano; e anualmente após esse período (23). O tempo de duplicação do PSA auxilia a predizer o tipo de recidiva. Quando o tempo de duplicação é menor do que 3 a 6 meses, ele está mais correlacionado com recidiva à distância, enquanto um tempo de duplicação acima de 11 a 13 meses está mais a favor de uma recidiva local (138,139).

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata devem ser preferencialmente atendidos em hospitais habilitados como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) ou Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com radioterapia, com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o acompanhamento. Se atendidos em hospitais gerais, estes devem atuar em cooperação técnica, referência e contrarreferência com hospitais habilitados em oncologia e radioterapia.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com diagnóstico, estadiamento, tratamento, manejo das doses e controle dos eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para atendimento adequado e obtenção dos resultados terapêuticos esperados. Em alguns desses hospitais, serviços como a medicina nuclear e a radioterapia são referenciais.

Exceto pela talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo; o mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; o trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado; o rituximabe para a quimioterapia do linfoma difuso de grandes células B e do linfoma folicular; e o dasatinibe e o nilotinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica de adultos, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos, que eles livremente padronizam, adquirem e fornecem. Cabe aos hospitais codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do(s) medicamento(s) antineoplásico(s) é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidade e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no sistema de gerenciamento dessa tabela, o SIGTAP (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com o tratamento cirúrgico do câncer de próstata:

- 04.09.03.002-3 - Prostatectomia suprapúbica
- 04.09.03.003-1 - Prostatovesiculectomia radical
- 04.09.03.004-0 - Ressecção endoscópica de próstata
- 04.09.04.014-2 - Orquiectomia subcapsular bilateral
- 04.16.01.012-1 - Prostatectomia em oncologia
- 04.16.01.013-0 - Prostatovesiculectomia radical em oncologia

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a radioterapia do adenocarcinoma de próstata:

PROCEDIMENTOS PRINCIPAIS

03.03.12.005-3 - Tratamento de dor/metástase óssea com radiosótoto (por paciente – exceto câncer de tireoide)

- 03.04.01.006-5 - Braquiterapia com iodo-125/ouro-198
- 03.04.01.007-3 - Braquiterapia de alta taxa de dose (por inserção)
- 03.04.01.009-0 - Cobaltoterapia (por campo)
- 03.04.01.011-1 - Internação para radioterapia externa (cobaltoterapia/acelerador linear)
- 03.04.01.028-6 - Radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo)
- 03.04.01.029-4 - Radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons (por campo)

PROCEDIMENTOS SECUNDÁRIOS

- 03.04.01.008-1 - Verificação por imagem em radioterapia
- 03.04.01.015-4 - Máscara/imobilização personalizada (por tratamento)
- 03.04.01.018-9 - Planejamento complexo (por tratamento)
- 03.04.01.019-7 - Planejamento de braquiterapia de alta taxa de dose (por tratamento)
- 03.04.01.030-8 - Colimação personalizada
- 03.04.01.031-6 - Planejamento tridimensional (por tratamento)
- 03.04.01.034-0 - Narcose para braquiterapia de alta taxa de dose (por procedimento)

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são voltados para a quimioterapia de adultos com adenocarcinoma de próstata:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

- 03.04.02.007-9 – Hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata avançado – 1ª linha
- 03.04.02.006-0 – Hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata avançado – 2ª linha
- 03.04.02.008-7 – Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente a hormonioterapia

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOAJUVANTE/CITORREDUTORA) – ADULTO

- 03.04.04.020-7 – Hormonioterapia prévia à radioterapia externa do adenocarcinoma de

próstata

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

- 03.04.05.034-2 – Hormonioterapia adjuvante à radioterapia externa do adenocarcinoma de

próstata

A hormonioterapia paliativa do adenocarcinoma de próstata é feita em sequência de linhas, e a mudança de linha deve ser feita pela progressão tumoral, para que se justifique a continuidade da hormonioterapia na linha subsequente:

- 1ª linha: Supressão androgênica (bloqueio hormonal cirúrgico). Nos casos em que o procedimento cirúrgico for contraindicado, utiliza-se o bloqueio medicamentoso com agonista/antagonista de GnRH/análogo de LHRH.

- 2ª linha: Supressão androgênica mais antiandrogênio de ação periférica. Tendo-se observado progressão tumoral na vigência da hormonioterapia de 1ª linha e mantendo-se a testosterona sérica em nível acima de 50 ng/mL, acrescenta-se à supressão androgênica um antiandrogênio esteroide ou não esteroide. NOTA: Caso o homem esteja recebendo antagonista de GnRH/análogo de LHRH como hormonioterapia de 1ª linha, esta deve ser substituída pela supressão androgênica cirúrgica, salvo se contraindicada.

A progressão tumoral é atestada pelo aumento progressivo do PSA, pela piora de lesão óssea ou pelo acometimento visceral.

A radioterapia das mamas, em caso de bloqueio hormonal cirúrgico ou medicamentoso de homem com câncer de próstata, tem a finalidade de prevenir (ou tratar, e nesse caso com menor eficiência) um efeito colateral do bloqueio hormonal – a ginecomastia –, que costuma ser doloroso. Assim, o

procedimento solicitado *per se* não tem finalidade antineoplásica, sendo no SUS codificado como 03.04.01.023-5 – Radioterapia de doença ou condição benigna (por campo). Quanto ao número de campos autorizáveis para essa radioterapia, o máximo seria de seis campos (1 campo/dia/mama vezes 3 dias) em caso de irradiação com feixe de elétrons por meio de acelerador de fótons e elétrons, ou 12 campos (2 campos/dia/mama vezes 3 dias) em caso de irradiação com fótons por meio de unidade de cobalto ou de acelerador só de fótons.

O inibidor de osteólise pode ser autorizado como procedimento principal (doente biorquiectomizado) ou secundário ao procedimento de hormonioterapia ou de quimioterapia em caso de metástases sintomáticas osteolíticas ou mistas (osteoblásticas e osteolíticas).

Como, em caso de adenocarcinoma de próstata histopatologicamente confirmado, existe uma correlação direta de alto grau de certeza, com sensibilidade e especificidade comprovadas, entre o valor e o tempo de duplicação do PSA e o volume e as atividades tumorais, a autorização de hormonioterapia na RB sem metástase é igualmente válida. Isso ocorre pois o aumento progressivo do PSA em caso de adenocarcinoma de próstata histopatologicamente confirmado e já tratado configura-se como recidiva, mesmo que ainda não se detecte lesão local (recidiva) ou à distância (metástase), assintomática, por exame de imagem. O caso em estágio III é localmente avançado. A autorização de hormonioterapia paliativa em estágio clínico III é, assim, válida, pois um tumor nesse estágio é inoperável, com possibilidade terapêutica de radioterapia ou hormonioterapia paliativas. Assim, essas duas condições justificam a autorização de procedimento de hormonioterapia paliativa do adenocarcinoma de próstata sem metástase ou recidiva tumoral localmente avançado.

Deve-se observar os seguintes aspectos para a autorização do procedimento 03.04.02.008-7 – Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente à castração:

1) Caracterização da refratariedade à castração (item 5.4 – Câncer de próstata refratário à castração): (a) progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL; ou (b) progressão radiológica da doença em paciente com níveis de testosterona de castração (aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento das lesões de tecidos moles, com o uso do método RECIST de avaliação da resposta terapêutica).

2) O uso da quimioterapia no câncer de próstata restringe-se ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à castração, e seu início está indicado quando os pacientes se tornam sintomáticos.

3) Caracterizada a refratariedade conforme os critérios acima enunciados, a hormonioterapia não deve ser suspensa quando indicada a quimioterapia.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento dos doentes, e facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotado no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e a administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod) (129); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Embora os resultados do uso do rádio-223 em pacientes com câncer de próstata resistente à castração e com metástases ósseas (duas ou mais lesões ósseas, sem metástase visceral) devam ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade, o procedimento 03.03.12.005-3 - Tratamento de dor/metástase óssea com radioisótopo (por paciente – exceto câncer de tireoide) tem utilização livre em caso de metástases ósseas, vez que não contém atributo restritivo.

9 REFERÊNCIAS

1. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008;9(8):730-56.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho Mea. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [acesso em 26/11/2015]. Disponível em: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [acesso em 22/02/2016]. p. 122. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
4. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. 4th volume. Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print;2011.
5. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24.
6. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192-202.
7. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Tacklind J, Somerfield MR, et al. 5- α -Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2010;106(10):1444-51.
8. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, 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;301(1):39-51.
9. Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, 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.
10. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):432-5.
11. Alkhenizan A, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med.* 2007;27(6):409-14.
12. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Seigne J, et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate.* 2004;59(2):141-7.
13. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(10):766-71.
14. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuburger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010;341:c4543.
15. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011;107(6):882-91.
16. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, 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;104(2):125-32.
17. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;360(17):1797.
19. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-35.
20. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2013;190(2):419-26.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Informativo - Detecção precoce: monitoramento das ações de controle do câncer de próstata. Coordenação de Prevenção e Vigilância[Internet]. Boletim ano 5, n. 2 maio/ agosto 2014. Rio de Janeiro: INCA; 2014

- [acesso em xx 25/11/2015]. p.8. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Informativo_Deteccao_Precece_2_agosto_2014.pdf
22. Heidenreich APJ, Bastian J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 1) Prostate-specific antigen (PSA) best practice statement: 2009 update American Urological Association 2009 (AUA); 2009
 23. Heidenreich AC, Bastian P, Bellmunt J, Bolla Mea. Guidelines on Prostate Cancer - European Urological Association; 2013.
 24. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2002;12(9):2294-302.
 25. União Internacional Contra o Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 7a ed. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer; 2012.[acesso em 26/11/2015]. p. 356. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf
 26. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 2002;95(2):281-6.
 27. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2141-9.
 28. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, Comber H, Fitzgerald T, Wallace Kazer M. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11):CD006590.
 29. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(16):1144-54.
 30. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008;102(1):10-4.
 31. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126-31.
 32. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708-17.
 33. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(11):781-9.
 34. Yu HY, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Hu JC. Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. *J Urol.* 2012;187(4):1392-8.
 35. Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, Kimm S, Menon M, Novara G, et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014;65(5):918-27.
 36. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55(5):1037-63.
 37. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2278-84.
 38. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):431-52.
 39. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering T, Carroll P, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):382-404.
 40. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006;98(4):788-93.
 41. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. 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;35(1):9-17.

42. Yee DS, Lowrance WT, Eastham JA, Maschino AC, Cronin AM, Rabbani F. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial. *BJU Int.* 2010;105(2):185-90.
43. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006;97(2):247-54.
44. Scher HI, Scardino PT, and Zelefsky MJ. Cancer of the Prostate. In: DeVita, Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (editors). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology.* 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 932-80.
45. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1904-11.
46. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S123-9.
47. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S116-22.
48. Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S130-4.
49. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):153-67.
50. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9149):267-72.
51. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-9.
52. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012;307(15):1611-20.
53. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004;71(1):29-33.
54. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2008;179(5 Suppl):S20-4.
55. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama.* 1998;280(11):969-74.
56. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi106-14.
57. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(7):821-7.
58. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1285-90.
59. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9327):103-6.
60. Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):947-56.

61. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(23):3904-11.
62. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1097-105.
63. Lebesque JV, Bruce AM, Kroes AP, Touw A, Shouman RT, van Herk M. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(5):1109-19.
64. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):1019-34.
65. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, 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;294(10):1233-9.
66. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(1):3-12.
67. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):67-74.
68. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(2):517-23.
69. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan D, et al. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2002;167(6):2484-7; discussion 2487-8.
70. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281(17):1591-7.
71. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol.* 2007;177(2):540-5.
72. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, 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;65(4):965-74.
73. Taylor N, Kelly JF, Kuban DA, Babaian RJ, Pisters LL, Pollack A. Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):755-63.
74. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1282-6.
75. Cheung R, Kamat AM, de Crevoisier R, Allen PK, Lee AK, Tucker SL, et al. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):134-40.
76. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008;299(23):2760-9.
77. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, Lee WR, Koontz BF, Anscher MS, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer.* 2011;117(17):3925-32.
78. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA.* 2004;291(11):1325-32.

79. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor J Urol. 2002;168(2):530-5.
80. Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. J Urol. 2010;184(1):136-42.
81. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(2):448-53.
82. Sanderson KM, Penson DF, Cai J, Groshen S, Stein JP, Lieskovsky G, et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. J Urol. 2006;176(5):2025-31; discussion 2031-2.
83. Heidenreich AP, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: European Association of Urology (EAU); 2012.
84. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int. 2005;95(6):751-6.
85. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. Hum Pathol. 1998;29(8):856-62.
86. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2006;296(19):2329-35.
87. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. Urology. 2008;72(6):1298-302; discussion 1302-4.
88. Bastide C, Rossi D, Lechevallier E, Bladou F, Barriol D, Bretheau D, et al. Seminal vesicle invasion: what is the best adjuvant treatment after radical prostatectomy? BJU Int. 2012;109(4):525-30; discussion 531-2.
89. Cremers RG, van Lin EN, Gerrits WL, van Tol-Geerdink JJ, Kiemeny LA, Vergunst H, et al. Efficacy and tolerance of salvage radiotherapy after radical prostatectomy, with emphasis on high-risk patients suited for adjuvant radiotherapy. Radiother Oncol. 2010; 97(3):467-73.
90. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Prostate Cancer. Version 1; 2015. [acesso em 25/11/2015]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
91. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD003506.
92. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int. 2007;99(6):1383-9.
93. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2):CD001526.
94. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9214):1491-8.
95. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer. 2002;95(2):361-76.
96. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int. 2004;93(9):1177-82.
97. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. CASODEX Combination Study Group. Cancer. 1996;78(10):2164-9.
98. Lukka H, Waldron T, Klotz L, Winquist E, Trachtenberg J. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer--a systematic review. Curr Oncol. 2006;13(3):81-93.

99. Robinson MR, Smith PH, Richards B, Newling DW, de Pauw M, Sylvester R. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol.* 1995;28(4):273-83.
100. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr.* 1988;(7):165-70.
101. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):566-77.
102. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol.* 1996;29(1):47-54.
103. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2927-41.
104. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005009.
105. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1314-25.
106. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyalfi S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L *N Engl J Med.* 2012;367(10):895.
107. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1261-9.
108. N. M, Bastian P, Bellmunt J. Guidelines on Prostate Cancer 2014. [acesso em 26/11/2015]. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
109. Viani GA, Bernardes da Silva LG, Stefano EJ. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e519-24.
110. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46.
111. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
112. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513-20.
113. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1756-64.
114. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2506-13.
115. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
116. Trachtenberg J, Pont A. Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer. *Lancet.* 1984;2(8400):433-5.
117. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1025-33.
118. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.

119. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
120. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014;66(5):815-25.
121. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN. 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;16(2):152-60.
122. Peer A, Gottfried M, Sinibaldi V, Carducci M, Eisenberger M, Sella A, et al. Comparison of abiraterone acetate versus ketoconazole in patients with metastatic castration resistant prostate cancer refractory to docetaxel. *Prostate*. 2014;74(4):433-40
123. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
124. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424-33.
125. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.
126. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3150-7.
127. Lipton A, Small E, Saad F, Gleason D, Gordon D, Smith M, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest*. 2002;20 Suppl 2:45-54.
128. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458-68.
129. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais [Internet]. 21a ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI; 2015 [acesso em 26/11/2015]. p. 135. Disponível em: http://sia.datasus.gov.br/documentos/listar_ftp_apac.php.
130. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55.
131. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, Sperduti I, Mantini G, Maini CL, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(6):538-43.
132. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*. 2005;75(3):258-70.
133. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
134. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(18):1376-83.
135. Institute NC. Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4.0). [acesso em 10 out 2012]. Disponível em: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
136. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract*. 2004;58(4):382-90.
137. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3973-8.

138. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol.* 1995;154(4):1412-7.
139. Zagars GK, Pollack A. The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer.* 1993;72(3):832-42.