



Associação
Portuguesa
de Urologia



UU

COORDENADOR: GABRIELA SOUSA, ARNALDO FIGUEIREDO

...

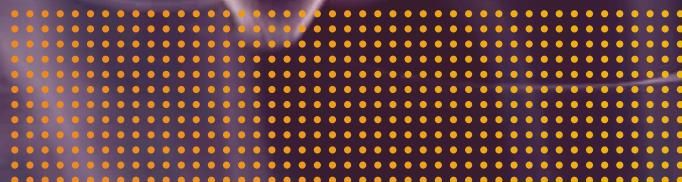
100 Perguntas chave na CANCRO DA PRÓSTATA

100

Perguntas chave no

CANCRO DA PRÓSTATA

COORDENADORES:
GABRIELA SOUSA
ARNALDO FIGUEIREDO



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com

100

Perguntas chave no

CANCRO DA PRÓSTATA

COORDENADORES:

GABRIELA SOUSA
ARNALDO FIGUEIREDO



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com



PERMANYER PORTUGAL

www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro

Impressão: CPP



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

© 2017 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº

1050-084 Lisboa

Tel.: 21 315 60 81

Fax: 21 330 42 96

permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com

ISBN da coleção: XXXXXXXXX

ISBN: XXXXXXXXX

Dep. Legal: XXXXXXXXX

Ref.: 2995AP161

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Autores

Ana Cleto

*Serviço de Radioterapia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra (CHUC)
Coimbra*

Avelino Fraga

*Serviço de Urologia
Centro Hospitalar do Porto (CHP)
Presidente Colégio Urologia, OM
Porto*

Belmiro Parada

*Serviço de Urologia e Transplantação Renal
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra (CHUC)
Facultade de Medicina da Universidade
de Coimbra (FMUC)
Coimbra*

Carlos Martins da Silva

*Serviço de Urologia
Centro Hospitalar de São João
Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto
Porto*

Cristina Fernandes

*Serviço de Medicina Nuclear
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra (CHUC)
Coimbra*

Domingos Roda

*Instituto Português de Oncologia de Coimbra
Francisco Gentil, E.P.E.
Coimbra*

Florbel dos Santos Gonçalves

*Serviço de Medicina Interna e Cuidados
Paliativos
Instituto Português de Oncologia de Coimbra
Francisco Gentil, E.P.E.
Coimbra*

Gilberto Melo

*Instituto Português de Oncologia de Coimbra
Francisco Gentil, E.P.E.
Coimbra*

Guy Vieira

*Serviço de Radioncologia
JCS-Clínica de Radioncologia do Algarve
Faro
JCS-Clínica de Radioncologia da Madeira
Funchal*

Isabel Augusto

*Serviço de Oncologia Médica
Centro Hospitalar de São João
Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto
Porto*

Jorge Oliveira

*Serviço de Urologia
Instituto Português de Oncologia do Porto
Porto*

José Palma dos Reis

*Serviço de Urologia
Centro Hospitalar Lisboa Norte (Hospital
de Santa Maria)
Lisboa*

Autores

Luís Campos Pinheiro

*Professor de Urologia da Nova Medical School
Serviço de Urologia
Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC),
E.P.E. (Hospital de São José)
Lisboa*

Mafalda Cruz

*Instituto Português de Oncologia de Coimbra
Francisco Gentil, E.P.E.
Coimbra*

M. Joaquina Mauricio

*Serviço de Oncologia Médica
Instituto Português de Oncologia do Porto
Porto*

Paula Lapa

*Serviço de Medicina Nuclear
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra (CHUC)
Coimbra*

Paulo Jorge da Cruz Conceição

*Serviço de Urologia
Instituto Português de Urologia de Coimbra
Coimbra*

Pedro Nunes

*Serviço de Oncologia Médica
Instituto Português de Oncologia do Porto
Porto*

Ricardo Godinho Andrade

*Serviço de Urologia
Instituto Português de Urologia de Coimbra
Coimbra*

Rui Campos Sousa

*Serviço de Urologia
Hospital Beatriz Ângelo
Loures*

Rui Freitas

*Serviço de Urologia
Instituto Português de Oncologia do Porto
Porto*

Rui Henrique

*Serviço de Anatomia Patológica
Director e Grupo de Epigenética e Biologia
do Cancro - Centro de Investigação
Instituto Português de Oncologia do Porto
Francisco Gentil, E.P.E.
Departamento de Patologia e Imunologia
Molecular
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto
Porto*

Índice

Prefácio	VII
<i>G. Sousa e A. Figueiredo</i>	
Capítulo 1	1
Epidemiologia, rastreio e diagnóstico precoce	
<i>L. Campos Pinheiro</i>	
Capítulo 2	8
Diagnóstico e estadiamento	
<i>P. Conceição, R. Godinho e R. Henrique</i>	
Capítulo 3	13
Fatores de prognóstico e vigilância ativa	
<i>J.P. dos Reis e R. Henrique</i>	
Capítulo 4	18
Doença localizada: prostatectomia radical e novas técnicas	
<i>B. Parada</i>	
Capítulo 5	22
Doença localizada: radioterapia externa e braquiterapia	
<i>R. Sousa e G. Vieira</i>	
Capítulo 6	39
Recidiva bioquímica	
<i>A. Cleto e A. Fraga</i>	
Capítulo 7	43
Doença metastizada	
<i>P. Nunes e M.J. Mauricio</i>	
Capítulo 8	51
Carcinoma da próstata resistente à castração	
<i>I. Augusto e C. Martins da Silva</i>	
Capítulo 9	58
Tratamento dirigido à metastização óssea	
<i>C. Fernandes e P. Lapa</i>	
Capítulo 10	63
Controlo sintomático da doença metastizada	
<i>F. Gonçalves, G. Melo, J. Oliveira, D. Roda, M. Cruz e R. Freitas</i>	

Abreviaturas

¹⁹²Ir	irídio 192	LH	hormona luteinizante
⁶⁰Co	cobalto 60	NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ABS	<i>American Brachytherapy Society</i>	NCT	<i>National Center for Tumor Diseases</i>
ACPM	<i>American College of Preventive Medicine</i>	NPC	<i>Nutritional Prevention of Cancer Trial</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>	OBI	<i>on-board Imaging</i>
AINE	anti-inflamatórios não esteroides	PCA3	<i>Prostate Cancer Antigen</i>
ASTRO	<i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>	PCPT	<i>Prostate Cancer Prevention Trial</i>
ATBC	<i>The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study</i>	Pd¹⁰³	palladium 103
AUA	<i>American Urologic Association</i>	PET	tomografia por emissão de positrões
BED	doses radiobiológicas eficazes	PHI	<i>Beckman Coulter Prostate Health Index</i>
BQTATD	braquiterapia de alta-taxa-dose	PI-RADS	<i>Prostate Imaging – Reporting and Data System</i>
BQTBD	braquiterapia de baixa-taxa-dose	PLCO	<i>Prostate, Lung, Colon and Ovary</i>
BRCA1	breast cancer 1	pN1	gânglios positivos após a cirurgia
BRCA2	breast cancer 2	PSA	antígeno prostático específico
CARET	<i>Beta-Carotene Retinol Efficacy Trial</i>	PTV	<i>planning target volume</i>
CHAARTED	<i>Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>	RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
CP	cancro da próstata	REDUCE	<i>Redution by Dutasteride of Prostate Cancer Events</i>
CSS	sobrevida específica de cancro	RM	ressonância magnética
cT3a	doença localmente avançada	RMmp	ressonância magnética multiparamétrica
CTV	<i>clinical target volume</i>	RR	risco relativo
CV	cardiovascular	RTE	radioterapia externa
D90	dose-alvo administrada em 90% da próstata	RTOG	<i>The Radiation Therapy Oncology Group</i>
DES	dietilestilbestrol	RTU-p	ressecção transuretral de próstata
DSS	<i>disease-specific survival</i>	RUA	retenção urinária aguda
EAU	<i>European Association of Urology</i>	RX	raio X
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	SBRT	radioterapia estereotáxica extracraniana
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>	SEC	sobrevida específica de cancro
ERSPC	<i>European Randomized Trial of Prostate Cancer Screening</i>	SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	SELECT	<i>Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial</i>
FRAX	Índice World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool	SG	sobrevida global
FSH	hormona foliculoestimulante	SLP	sobrevida livre de progressão
GES-ESTRO	<i>Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiation and Oncology</i>	SPCG-4	<i>Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4</i>
GETUG	<i>Groupe d'étude des tumeurs urogénitales</i>	STAMPEDE	<i>Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer</i>
GTV	<i>gross tumor volume</i>	T1c	tumor com 1 cm
HDR	braquiterapia de alta dose	TC	tomografia computorizada
HI	hormonoterapia intermitente	TNM	tumor, nódulo, metástase
HIFU	<i>High intensity focused ultrasound</i>	TPA	terapêutica privação androgénica (androgen deprivation therapeutic, ADT)
HT	hormonoterapia	TROG	<i>Trans-Tasman Radiation Oncology Group</i>
I¹²⁵	iodo 125	USPSTF	<i>US Preventive Services Task Force</i>
IGRT	radioterapia guiada por imagem	V100	volume de próstata que recebeu 100% da dose prescrita
IMRT	radioterapia de intensidade modelada	VACURG	<i>Veterans Administration Cooperative Urological Research Group</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>	vs.	versus
ITU-p	incisão transuretral	ZC	zona central
		ZP	zona periférica
		ZT	zona de transição

Prefácio

O cancro da próstata é a neoplasia mais frequente no homem, e representa um importante problema de Saúde Pública, com grande impacto social e económico.

Nos últimos anos tem-se assistido a significativos avanços no diagnóstico e tratamento desta doença, fruto do desenvolvimento tecnológico que tem sido transversal a todas as áreas da medicina, incluindo a oncologia. Só em 2016, foram comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde três novos medicamentos dirigidos ao tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração.

A multidisciplinaridade e o trabalho de equipa têm um papel central e indispensável para o melhor tratamento a cada um dos doentes com cancro da próstata avançada. Foi com este espírito de trabalho de grupo que aceitámos coordenar a edição desta publicação, que reuniu autores de vários pontos do país e dos principais hospitais portugueses, que prontamente aceitaram o desafio de responder por escrito a estas "100 PERGUNTAS" distribuídas por 10 capítulos. Esta obra pretende resumir, de forma prática e objetiva, o percurso clínico de um doente com cancro da próstata: do rastreio ao diagnóstico e estadiamento, do tratamento da doença localizada ao da doença avançada, da abordagem da recidiva bioquímica e da doença metastizada, hormonossensível ou resistente à castração. Também são abordadas as terapêuticas de controlo sintomático e as complicações decorrentes dos tratamentos.

É justo agradecermos a todos os autores, bem como à Bayer® que, não tendo tido qualquer interferência nos conteúdos, patrocinou esta iniciativa.

Esperamos que este livro possa ser uma ferramenta útil no apoio à prática clínica diária.

Boa leitura!

Gabriela Sousa

Serviço de Oncologia Médica

Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil

Coimbra

Arnaldo Figueiredo

Departamento de Urologia e Transplante Renal

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

Professor de Urologia – Faculdade de Medicina

Coimbra

Epidemiologia, rastreio e diagnóstico precoce

L. Campos Pinheiro

1. QUAL É A INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CANCRO DA PRÓSTATA EM PORTUGAL?

O cancro da próstata (CP) é o cancro mais frequente em Portugal com 6.080 casos diagnosticados em 2010 (120,3/100.000), verificando-se um aumento em relação ao ano anterior¹.

Os cancros mais frequentes em Portugal são o colorretal, próstata, mama e pulmão. Representam metade da patologia oncológica em Portugal (51,2% de todos os casos).

A taxa de incidência bruta de CP por 100.000 habitantes é de 120,3, enquanto a taxa de incidência padronizada pela população europeia e americana é de 90,5 e 61,7 respetivamente.

A distribuição de novos casos de CP por grupo etário em 2010 foi a seguinte (Tabela 1).

A taxa de mortalidade por 100.000 é de 35,3. A distribuição da taxa de mortalidade por grupos etários é a seguinte (Tabela 2).

A razão mortalidade/incidência em 2010 é de 29%.

2. QUAIS OS FATORES DE RISCO QUE SE CONHECEM?

Nos últimos anos tem-se identificado fatores genéticos e fatores do meio ambiente que influenciam o risco de desenvolver CP, bem como o risco de desenvolver CP de maior agressividade.

O CP é uma doença complexa de grande heterogeneidade e, provavelmente, de etiologia múltipla e diversa.

Estudos escandinavos de gémeos² identificam os seguintes fatores de risco (Tabela 3).

Tabela 1. A distribuição de novos casos de carcinoma da próstata por grupo etário em 2010¹

	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	Total
Novos casos	3	9	72	229	553	831	1252	1403	968	448	212	6080
Incidência	0,7	2,4	19,1	65,3	172,3	320,5	1515,6	649,3	545,5	408,6	295,2	120,3

Tabela 2. A distribuição da taxa de mortalidade por grupos etários¹

	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	Total
Mortalidade	–	0,3	1,6	2,9	8,7	22,7	46,5	84,7	206,3	411,4	778,5	35,3

Tabela 3. Factores de risco de desenvolvimento de carcinoma da próstata e carcinoma da próstata de alto risco²

Fator de risco	Associação
Grupo étnico	++++
Idade	++++
História familiar:	
Segundo grau	++
Pai	+++
Irmão	++++
Genes familiares	++
Dieta	
Gordura/carne vermelha	+
Laticínios	+
Obesidade	+
Hormonas	
IGF-I	+
Androgénios	+/-
Estrogénios	+/-
Infeção (viral e bacteriana)	+
Inflamação	+
Radioterapia	+/-
Agente "Orange"	+
Vasectomia	-
Fumo de tabaco	-

IGF-I: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.

2.1. Raça, grupo étnico e idade

O grupo racial e étnico afro-americano é apresentado como o grupo em que existe maior incidência de CP (234,6/100.000). A mortalidade por CP é igualmente elevada (2,5 vezes superior à população branca).

Acredita-se que esta população tenha uma instabilidade genética e biológica que justifique esta incidência aumentada.

Para além disso, há razões de ordem económica, habilitações literárias e acesso ao sistema de saúde que ajudam a explicar o risco superior de CP.

Os grupos populacionais norte-americanos de hispânicos, asiáticos e índios têm uma incidência de CP menor que a população branca, embora superior à das comunidades dos seus países de origem.

Os negros da África Subsariana Ocidental, de que os afro-americanos descendem, têm uma incidência de CP aumentada mas inferior à população americana.

A mortalidade varia substancialmente entre países, sendo a mortalidade mais elevada na suécia (23/100.000).

A incidência de CP aumenta categoricamente com o grupo etário, como se demonstra nos estudos epidemiológicos em Portugal (Tabela 4).

2.2. Genética

Existe evidência de substrato genético na etiologia do CP derivado do facto de existir um risco familiar importante.

Efetivamente, o risco de vir a desenvolver CP se existir algum familiar diagnosticado ou um familiar em primeiro grau ou em segundo grau é da ordem de 1,9-2,5; 2,2-3,4; e 1,8 respetivamente.

O CP hereditário (ligado a alterações genéticas *BRCA1* e *BRCA2* entre outros) ocorre em 15% de todos os CP diagnosticados.

2.3. Dieta e meio ambiente

Os dados epidemiológicos encontrados em diversos estudos sugerem um componente importante da dieta e de outros fatores do meio ambiente, que influenciam e justificam o risco maior a que diversas populações estão sujeitas quando migram para os Estados Unidos da América (designadamente a população asiática).

A obesidade tem sido apontada como um importante fator de risco para o desenvolvimento de CP. O consumo de carne vermelha e gordura parece ser um dos principais responsáveis. Uma hipótese etiológica poderia ser através do IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) que promove a carcinogénesis por efeitos citogénicos e antiapoptose.

Tabela 4. A incidência de carcinoma da próstata aumenta categoricamente com o grupo etário como se demonstra nos estudos epidemiológicos em Portugal¹

	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	Total
Novos casos	3	9	72	229	553	831	1252	1403	968	448	212	6080
Incidência	0,7	2,4	19,1	65,3	172,3	320,5	1515,6	649,3	545,5	408,6	295,2	120,3

3. QUE MEDIDAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA EXISTEM?

O CP é a doença oncológica mais frequente no homem, sendo causa importante de morbidade secundária aos tratamentos radicais e mesmo de mortalidade oncológica. Nesse sentido, a prevenção primária de CP deveria ser alvo de particular atenção.

O conceito de prevenção primária, prevenção do CP antes deste se iniciar, pode, em rigor, não ser possível, dado esta doença se iniciar várias décadas antes da fase clínica.

Alterações no estilo de vida relacionado com os fatores de risco envolvidos na etiologia do CP, como os fatores dietéticos e o controlo do peso, diminuindo a obesidade, são primordiais.

3.1. Quimioprevenção com inibidores 5 alfarredutase

A enzima 5 alfarredutase (5α -redutase) converte a testosterona em dihidrotestosterona (DHT), muito mais potente sobre os receptores da célula prostática. Finasteride e dutasteride são inibidores de 5α -redutase.

O *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) e o *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) são dois estudos marcantes em quimioprevenção de CP³.

No PCPT 18.882 doentes foram aleatorizados entre placebo e finasteride para avaliar a sua influência no desenvolvimento de CP. Aos sete anos todos os doentes foram submetidos a biopsia da próstata.

O CP foi identificado em 18,4% no grupo do finasteride vs. 24,4% no grupo de placebo,

havendo um decréscimo de 25% da incidência de CP ($p < 0,001$).

No entanto, o grupo de finasteride teve uma incidência maior de tumores de alto grau (Gleason 7 a 10) de 6,4 para 5,1%. A mortalidade, no entanto, foi semelhante e rara em ambos os grupos.

O aumento de carcinomas de alto grau deixou a preocupação de que o efeito do finasteride se limitasse aos casos de CP indolente, podendo mesmo aumentar o risco de doença agressiva.

O estudo REDUCE envolveu 8.231 homens com risco de virem a desenvolver CP (antígeno prostático específico [PSA] entre 2,5 e 10 ng/ml). Foram aleatorizados entre dutasteride e placebo, e submetidos a biopsia prostática aos dois e quatro anos do estudo.

Foram diagnosticados 19,9% CP no grupo dutasteride comparados com 25,1% no grupo placebo, correspondendo a um decréscimo de 22,8% ($p < 0,001$). Neste estudo não se demonstrou um aumento da incidência de tumores de alto grau em nenhum dos grupos, pelo que se conclui que a diminuição de incidência de CP ocorreu sobretudo nos doentes de baixo risco com baixa probabilidade de vir a influenciar a mortalidade.

3.2. Fatores dietéticos

Tem-se demonstrado haver uma associação favorável entre diversos fatores dietéticos e a prevalência de CP mas apenas em estudos epidemiológicos. Não se têm conseguido reproduzir os mesmos resultados em estudos aleatorizados e controlados.

3.2.1. SELECT

O *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) foi um estudo aleatorizado, prospectivo em que se avaliou se o selénio ou a vitamina E diminuíam o risco de CP.

Iniciou-se em 2001 na sequência da evidência de que a vitamina E (α -tocoferol), betacarotenos e retinol podiam ter algum papel na diminuição da incidência e mortalidade por CP em estudos epidemiológicos prévios (*The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study* [ATBC], *Beta-Carotene Retinol Efficacy Trial* [CARET] e *Nutritional Prevention of Cancer* [NPC]). Foi suspenso em 2009 quando se mostrou que não havia benefícios tanto na toma de selénio como de vitamina E, isolados ou em associação.

O entusiasmo relativamente aos suplementos dietéticos diminuiu acentuadamente após os resultados desanimadores do SELECT.

4. RASTREIO PARA A POPULAÇÃO GERAL, SIM OU NÃO?

O objetivo do rastreio de CP é reduzir a mortalidade global e específica por CP resultando em benefícios de saúde para a população rastreada.

Claramente o rastreio por CP permite o diagnóstico de mais casos de CP e mais casos em estádios precoces ou localizados com melhor prognóstico.

No entanto, havendo uma baixa taxa de mortalidade nos doentes com CP é de esperar que apenas alguns indivíduos de toda a população rastreada beneficiem do rastreio, havendo o sério risco de diagnosticar uma grande proporção de carcinomas indolentes (sobrediagnóstico).

Por outro lado, o rastreio pode apenas antecipar o diagnóstico de outros casos de CP mais agressivos sem vir a alterar a história natural dos mesmos nem a sua evolução fatal (*lead-time bias*).

Nos últimos anos foram publicados estudos aleatorizados comparativos de populações rastreadas e populações de controlo com longos períodos de seguimento:

- O *European Randomized Trial of Prostate Cancer Screening* (ERSPC)⁴ demonstrou haver uma

diminuição de 21% da mortalidade específica por CP no seguimento de 11 anos. No entanto, era necessário rastrear 781 homens e diagnosticar 27 carcinomas para prevenir uma morte aos 13 anos de seguimento;

- O *Prostate, Lung, Colon and Ovary* (PLCO) promovido pelo *National Cancer Institute* não conseguiu demonstrar diferenças de mortalidade entre os dois grupos em virtude da existência de uma elevada percentagem de contaminação (alta percentagem de doentes do grupo de controlo que foram submetidos a doseamento de PSA fora do estudo).

Dado a elevada taxa de sobrediagnóstico e sobretratamento evidenciada nos dois estudos, as sociedades científicas têm visto com muita cautela a realização de rastreios de CP receando que o prejuízo sobre a saúde populacional (sobrediagnóstico e sobretratamento) se sobreponha aos benefícios da diminuição da mortalidade.

A *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) e a *American College of Preventive Medicine* (ACPM) emitiram recomendações contra o rastreio de CP, enquanto a *American Cancer Society* (ACS) e a *American Urological Association* (AUA) admitem efetuar rastreio de CP acima dos 50 anos ou 55 anos, respetivamente, mas apenas após a discussão com os doentes dos benefícios e prejuízos do rastreio.

Portugal participou no rastreio ERSPC num projeto sob coordenação do Dr. Calais da Silva, tendo apenas os dados iniciais sido publicados:

- Foram recrutados 2.111 homens dos quais 1.046 foram rastreados; 17% foram sujeitos a biopsia em que 23% se diagnosticou CP. Esta taxa de deteção foi considerada elevada, superior à média de 20% e apenas inferior à Suécia (26%) e à Holanda (28%)⁵.

5. QUAL O PAPEL DO TOQUE RETAL

O toque retal como exame da próstata é um componente do exame físico essencial no diagnóstico e estadiamento de doentes com CP.

A consistência dura, ou a presença de um nódulo prostático é muito sugestivo de CP.

No entanto, a maioria dos CP da atualidade são diagnosticados por biopsia secundária a elevação do PSA (superior a 4 ng/ml para a maioria dos autores), não havendo alterações prostáticas pelo toque retal (estádio TMN T1c).

Quanto ao estádio TMN, a ausência ou presença de um nódulo prostático ao toque retal define a categoria T1 ou T2 (Tabela 5).

6. QUEM MAIS PODE BENEFICIAR DE DIAGNÓSTICO PRECOCE?

O rastreio do CP em virtude dos riscos de sobrediagnóstico e sobretratamento é controverso. No entanto, as *guidelines* da European Association of Urology (EAU) mantêm que o diagnóstico precoce de CP, realizado numa base individual e após discussão com o doente dos benefícios e prejuízos, pode ser realizado, sobre tudo em alguns doentes de risco:

- Homens com mais de 50 anos de idade;
- Homens com mais de 45 anos de idade e história familiar de CP;
- Homens afroamericanos com mais de 45 anos de idade;
- Homens com doseamento prévio de PSA superior a 1 ng/ml aos 40 anos de idade;
- Homens com doseamento prévio de PSA superior a 2 ng/ml aos 60 anos de idade.

Deve ser tido em conta que o risco de sobre-diagnóstico não necessita de se refletir em sobretratamento, devendo ser-se muito criterioso em propor tratamento nas situações de CP insignificante (mais de 50% dos casos em algumas séries).

7. QUAL O IMPACTO DO ABANDONO DO ANTIGÉNIO ESPECÍFICO DA PRÓSTATA COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO PRECOCE?

Deteção precoce de CP realiza-se com doseamento de PSA sobre um indivíduo sem qualquer sintoma sugestivo de CP.

Distingue-se de rastreio já que se dirige ao doente individualmente, enquanto o rastreio se dirige a uma população. De qualquer modo, em

Tabela 5. Classificação TNM para carcinoma da próstata (American Joint Committee on Cancer)

Tumor primário (clínico)	
Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor clinicamente não identificável (pelo toque retal ou por imagem)
T1a	Tumor incidental com menos de 5% de material ressecado
T1b	Tumor incidental em mais de 5% de material ressecado
T1c	Tumor diagnosticado por biopsia secundário a PSA elevado
T2	Tumor confinado à próstata e identificável por toque retal ou por imagem
T2a	Tumor envolve metade de um lobo prostático
T2b	Tumor envolve mais de metade de um lobo mas não os dois lobos
T2c	Tumor envolve os dois lobos
T3	Tumor estende-se através da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular
T3b	Tumor envolve as vesículas seminais
T4	Tumor é fixado e envolve estruturas adjacentes para além das vesículas seminais

T: Tumor primário.

ambos os casos trata-se de homens assintomáticos em que o objetivo é diagnosticar o CP numa fase pré-clínica e diminuir a mortalidade específica ou global.

O valor de PSA, habitualmente aceite como limiar indicativo para biopsia prostática é 4,0 ng/ml e tem uma sensibilidade por volta dos 20 a 25%. A maioria dos doentes com valores de PSA entre 4 e 10 ng/ml é, pois, sujeita a biopsias prostáticas negativas e, como tal, desnecessárias.

Na sequência do PCPT, sabe-se que a prevalência de CP é substancial mesmo para valores de PSA inferiores a 4 ng/ml: varia de 6,6% para valores inferiores a 0,5 ng/ml a 26,9% para valores de PSA entre 3,1 e 4,0 ng/ml.

O papel da utilização do doseamento de PSA no rastreio é altamente controverso, uma vez que o decréscimo de mortalidade por CP ocorre às custas de sobrediagnóstico e sobretratamento muito importantes.

A maioria das associações científicas, designadamente a AUA e a EAU, desincentivam o rastreio e sugerem efetuar o doseamento de PSA em doentes assintomáticos apenas após esclarecimento dos doentes dos riscos de sobrediagnóstico e sobretratamento e após a obtenção do seu consentimento.

Neste sentido, o diagnóstico precoce com doseamento de PSA está já a diminuir assinalavelmente nos países ocidentais.

As consequências da diminuição acentuada de diagnóstico precoce terão seguramente implicações de diminuição da incidência, mas aumento da mortalidade de CP apenas dentro de uma década (em virtude da história natural lenta de CP). A dimensão e o impacto destas alterações epidemiológicas são profundamente imprevisíveis.

8. EXISTE UM VALOR DE ANTIGÉNIO ESPECÍFICO DA PRÓSTATA INDICATIVO DA NECESSIDADE DE BIOPSIA PROSTÁTICA?

Embora se considere habitualmente o valor de 4 ng/ml como indicativo para biopsia prostática, não existe um valor absoluto definido.

Sabe-se que para valores inferiores a 4 ng/ml a incidência de CP, incluindo a incidência de carcinomas pouco diferenciados, mantém-se assinalável³ (Tabela 6).

Tabela 6. Para valores inferiores a 4 ng/ml a incidência de carcinoma da próstata incluindo a incidência de carcinomas pouco diferenciados mantém-se assinalável³

PSA (ng/ml)	% de carcinoma da próstata	% de Gleason > = 7
0- 0,5	6,6	0,8
0,6- 1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

PSA:抗ígeno prostático específico.

Muitos autores propõem valores de PSA indicativos de biopsia prostática de acordo com a idade do doente (Tabela 7).

Na verdade, o valor de PSA indicativo de biopsia é uma questão de opinião. À medida que esse limiar é diminuído ou aumentado, aumenta-se a sensibilidade e diminui-se a especificidade e vice-versa.

9. QUAL A UTILIDADE DA DENSIDADE DO ANTIGÉNIO ESPECÍFICO DA PRÓSTATA E DA SUA FRAÇÃO LIVRE PARA INDICAR A BIÓPSIA?

Com o objetivo de aumentar a especificidade do doseamento de PSA para a deteção de CP desenvolveu-se a fração livre de PSA. No soro, a maior parte de PSA existe ligado a proteínas, enquanto uma pequena parte circula livre. As

Tabela 7. Valores de PSA indicativos de biopsia prostática de acordo com a idade do doente segundo diversos autores

	n	Idade						
		21-30	31-40	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Oesterling	471			2,5	3,5	4,5	6,5	
DeAntoni	70.772			2,3	3,8	5,6	6,9	
Lein	1.160	1,16	1,78	1,75	2,27	3,48	4,26	2,64
Berger	10.267			1,94	3,5	6,4	8,8	

glândulas prostáticas malignas produzem PSA preferencialmente ligado ou complexado. Deste modo, quanto menor for a percentagem de PSA livre sobre o PSA total, maior a probabilidade da biopsia prostática identificar casos de CP⁶.

Para situações de valores de PSA total entre 4 e 10 ng/ml, a percentagem de PSA livre inferior a 10% identifica CP em metade dos doentes.

A densidade de PSA refere-se ao valor de PSA total dividido pelo volume prostático determinado por ecografia. Pretende-se discriminar melhor o PSA produzido pelas células malignas do PSA produzido por hiperplasia benigna da próstata responsável pelo aumento de volume. Valores superiores a 0,15 são indicativos para biopsia prostática.

10. A QUE OUTROS MARCADORES PODEMOS RECORRER PARA O DIAGNÓSTICO?

Há numerosos biomarcadores doseados no soro e urina que têm a potencialidade de melhorar a deteção de CP. No entanto, está por definir a sua utilidade no diagnóstico de doença agressiva e na diminuição do sobrediagnóstico ou na definição do prognóstico.

10.1. PCA3

O gene *Prostate Cancer Antigen (PCA3)* está sobre-expresso no CP. O teste de PCA3 mede o PCA3 mRNA e o PSA mRNA que também é expresso nas células prostáticas não malignas. A razão entre os dois define um valor que sugere a probabilidade de existir CP. Para valores superiores a 35 a especificidade e a sensibilidade são de 72 e 58% respetivamente.

É sobretudo utilizado para decidir repetir a biopsia prostática em doentes com doseamento de PSA entre 4 e 10 ng/ml, mas com biopsia prévia negativa.

O PCA3 não é influenciado por inflamação, idade, volume prostático ou a toma de inibidores da 5 α -redutase. Não dá informações sobre a agressividade do CP e não tem utilidade nos programas de vigilância ativa⁷.

10.2. Isoformas de antígeno específico da próstata

O PSA livre tem três isoformas no soro: pro-PSA, PSA benigno (BPSA) e PSA index (PSAi).

O pro-PSA aumenta a deteção de CP e reduz as biopsias desnecessárias. Aparentemente, o pro-PSA aumenta a deteção das formas mais agressivas de CP (Gleason superior a 6), podendo ser utilizado em protocolos de vigilância ativa.

O *Beckman Coulter Prostate Health Index (PHI)* é calculado por pro-PSA/PSA livre x total PSA. Demonstrou-se que o PHI aumenta a deteção de CP, designadamente as suas formas mais agressivas.

10.3. Calicreína humana 2

A calicreína humana 2 (hK2) é uma serina prótease da mesma família genética do PSA. Quando combinada com o doseamento de PSA e PSA livre aumenta a especificidade no diagnóstico de CP e de doença mais agressiva.

Efetivamente, parece haver correlação com características adversas na anatomia patológica da peça de prostatectomia radical (doença extracapsular) e risco de falência bioquímica. No entanto, mantém-se controversa a sua utilização na prática clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil – EPE, Porto, 2016.
2. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78-85.
3. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24.
4. Schoder FH, Hugosson J, Roobol MJ, 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;384:2027-35.
5. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer.* 2002;97(2):237-44.
6. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicentre clinical trial. *Urology.* 2000;55(3):372-6.
7. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology.* 2007;69(3):532-5.

Diagnóstico e estadiamento

P. Conceição, R. Godinho e R. Henrique

11. QUAL A SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA PRÓSTATA?

A ressonância magnética (RM) é um método de imagem cujas sequências T1 e T2 são utilizadas para obter informação morfológica e anatómica do órgão. T2 é a sequência com mais informação no estudo da próstata. Com o avanço da tecnologia hoje é possível estudar as propriedades biológicas inerentes a cada tecido, utilizando-se estudos como a difusão, a perfusão com contraste endovenoso e espetroscopia. A associação destes denomina-se RM multiparamétrica (RMmp).

A capacidade diagnóstica e de estadiamento local é hoje reconhecida, associando-se a taxas de deteção superiores no caso de doença de alto risco.

Uma recente meta-análise estimou a sensibilidade e especificidade da sequência T2 para deteção de cancro da próstata (CP) de 86 e 55%, respetivamente. Enquanto técnica multiparamétrica, é um método de razoável sensibilidade (40-88%) e elevada especificidade (91-95%), cujas percentagens aumentam quando se trata da deteção de tumores de alto grau (Gleason > 7) e com volumes > 0,5 ml, podendo mesmo chegar aos 100% de sensibilidade no caso de tumores com mais de 2 cm³.

12. COMO DIAGNOSTICAR OS TUMORES QUE NÃO ESTÃO NA ZONA PERIFÉRICA?

A descrição atual da anatomia prostática foi originalmente proposta de McNeal e mantém-se até hoje. O conceito de "zonas" baseia-se em características anatómicas, histológicas e embriológicas, conferindo-lhes por isso diferenças biológicas. De modo geral, cerca de 70% dos CP ocorrem na zona periférica (ZP), 20% na zona de transição (ZT) e 10% na zona central (ZC) da próstata. Na biopsia inicial, a colheita de fragmentos da ZT não acresce valor diagnóstico. Deve ser ponderada biopsia dirigida à ZT/ZC em situações de repetição de biopsia.

É um facto que novos protocolos de vigilância ativa, avanços na capacidade diagnóstica e imangiográfica renovaram o interesse e pesquisa de CP na ZT/ZC.

A suspeita de tumores que não estão na zona periférica decorre sobretudo de duas situações: suspeita clínica de CP após biopsia prévia negativa (por exemplo, elevação persistente da antígeno prostático específico [PSA]) ou suspeita imangiográfica significativa na RMmp.

Tal como em situações de CP localizados na ZP, o diagnóstico é reconhecido após realização de biopsia prostática e análise histopatológica, podendo ser utilizadas técnicas de biopsia dirigida, fusão de imagem ou fusão cognitiva, de modo a obter fragmentos da zona/lesão suspeita.

Os CP na ZT/ZC estão associados a características patológicas mais favoráveis e melhores taxas de sobrevida livre de recorrência apesar de diagnosticados em estádios mais avançados no que respeita ao valor de PSA e volume tumoral.

Recentemente, foi reconhecido que tumores localizados na zona anterior fibromuscular podem ser o foco principal do crescimento neoplásico em até 25% dos casos de CP na ZT².

13. QUAL O INTERESSE DAS BIOPSIAS DE FUSÃO?

A RMmp tem contribuído de forma importante para a identificação com maior rigor da presença de alterações sugestivas de CP, sendo o seu papel hoje reconhecido em casos de doentes com biopsia(s) prévia(s) negativa(s) ou estadiamento local em casos de CP com risco intermédio/alto.

A associação de ponderações funcionais e morfológicas permite identificar e localizar lesões suspeitas, atribuindo, após interpretação, uma classificação denominada *Prostate Imaging – Reporting and Data System* (PI-RADS). Valores elevados (4 e 5) têm elevada probabilidade de serem malignas e necessitam de avaliação histológica dirigida.

É reconhecido que a biopsia sistemática tem um valor preditivo negativo de 70-80%, logo, cerca de 20 a 30% dos doentes com biopsia negativa podem ter CP.

A biopsia de fusão de imagem é uma alternativa à biopsia de fusão cognitiva ou, mais recentemente, à biopsia guiada por RM, que permite melhorar a acuidade diagnóstica. Consiste na fusão de imagem da RMmp e ecografia através de sistemas computerizados no momento da realização da biopsia prostática por via transretal de forma ecoguiada.

Os dados apresentados em diversos trabalhos mostram que a capacidade de deteção de CP aumenta em 34 a 61%, tendo nos casos de biopsia prévia negativa um aumento semelhante (37 a 61%).

Adicionalmente, casos de CP clinicamente significativos são detetados de forma mais frequente

em relação à biopsia sistemática, evitando-se por isso o sobrediagnóstico e sobretratamento nos casos de CP indolentes³.

14. QUAIS OS REQUISITOS DE QUALIDADE NUMA BIOPSIA PROSTÁTICA?

A biopsia prostática constitui a base do diagnóstico na patologia maligna da próstata, desempenhando um papel fundamental não apenas na identificação do CP e sua discriminação de lesões não neoplásicas, mas também na avaliação de um conjunto de características histomorfológicas que irão apoiar a decisão clínica após o diagnóstico de cancro⁴. Múltiplos fatores influenciam a qualidade do diagnóstico. A colheita de fragmentos é sistematizada e desde há cerca de uma década que o seu número se situa, como mínimo, nos 12, podendo ser estendido em função dos achados imagiológicos ou da suspeição clínica. Para que a qualidade da observação anatomo-patológica não seja comprometida, é fundamental que os fragmentos de tecido colhidos sejam de imediato fixados (geralmente em formal neutro tamponado), preferencialmente de forma individual ou, no mínimo, discriminando a lateralidade⁴. O processamento do tecido é, também, de grande importância para maximizar a avaliação diagnóstica, nomeadamente através da inclusão de um máximo de dois fragmentos por bloco de parafina, do qual são obtidos, em regra, dois a quatro cortes histológicos, corados pela técnica de rotina (hematoxilina-eosina). Em alguns casos, a avaliação histomorfológica requer a utilização de meios auxiliares, nos quais se destaca a imuno-histoquímica, a qual permite incrementar a acuidade de discriminação entre glândulas malignas e não malignas⁴. Caso seja realizado o diagnóstico de adenocarcinoma prostático, o relatório anatomo-patológico deve conter de forma clara, precisa e concisa, um conjunto de informações que compreende: tipo histológico; grau histológico (Gleason); grupo de graduação; número e proporção de fragmentos envolvidos; extensão de envolvimento (medida

linear ou proporção estimada); presença ou ausência de permeação vascular ou perineural; extensão extraprostática e envolvimento das vesículas seminais (se amostradas)⁴.

15. COMO É O NOVO SISTEMA DE GRADUAÇÃO DO CANCRO DA PRÓSTATA?

A graduação de uma neoplasia maligna tem por objetivo estratificar a sua agressividade clínica, indicando o risco potencial que a mesma representa para o paciente e auxiliando na definição da melhor estratégia terapêutica. O sistema de graduação mais utilizado no adenocarcinoma da próstata foi desenvolvido por Donald F. Gleason entre 1966 e 1974, tendo sido sujeito a atualização em 2005 e, mais recentemente, em 2014. Este sistema avalia padrões morfológicos arquiteturais e permite integrar a elevada heterogeneidade do adenocarcinoma da próstata. Baseia-se em cinco graus primários (1 a 5, com agressividade clínica e biológica crescentes), os quais são combinados num score (ou grau combinado) resultante do reconhecimento dos dois graus mais representados (peça de prostatectomia radical) ou do mais representado e do mais agressivo (biopsia prostática), o qual é expresso numericamente de 2 (1+1) a 10 (5+5). O score de Gleason é um importante parâmetro prognóstico, correlacionando-se com a sobrevivência específica de doença e o risco de recorrência. Contudo, este sistema apresenta diversas fragilidades, nomeadamente reprodutibilidade inter- e intraobservador modesta, assim como o facto de, aparentemente, não discriminar dentro da categoria mais frequente (score 7) os níveis distintos de agressividade (menor nos casos 3+4 e maior nos casos 4+3)⁵. Assim, em 2016 foi introduzido um novo sistema de graduação, baseado no sistema de Gleason, sob a forma de "grupos de graduação" enumerados de 1 a 5, no qual o grupo de graduação 1 corresponde aos tumores mais indolentes (scores de Gleason ≤ 6); o grupo 2 ao score 3+4; o grupo 3 ao score 4+3; e os grupos 4 e 5 aos tumores mais agressivos

(4+4 e 3+5 a 5+5)⁵. A melhor discriminação prognóstica foi confirmada num grande estudo multicêntrico americano, pelo que foi recomendada a inclusão, por rotina, da informação do grupo de graduação no relatório anatomo-patológico de CP⁵.

16. QUAIS OS TIPOS HISTOLÓGICOS MAIS COMUNS DE NEOPLASIAS DA PRÓSTATA?

A expressão "cancro da próstata" corresponde, na realidade, a um conjunto diversificado de neoplasias malignas, com expressão morfológica, biológica e clínica distintas e muito variadas. A neoplasia maligna mais comum na próstata tem origem no epitélio glandular, evidenciando este fenótipo numa extensão variável, pelo que se designa "adenocarcinoma" e corresponde a cerca de 90-95% de todas as neoplasias prostáticas⁶. Atendendo ao seu predomínio como tipo histológico, quando a expressão "cancro da próstata" é utilizada, geralmente refere-se, em sentido estrito, ao "adenocarcinoma". Contudo, o adenocarcinoma prostático é uma entidade heterogénea, tendo como tipo histológico mais comum o designado adenocarcinoma acinar, o qual corresponde a neoplasia invasiva, de fenótipo glandular, constituída por células com capacidade secretora, dispostas em glândulas, cordões, toalhas ou isoladamente no seio do estroma prostático. Estas células assemelham-se morfológica e funcionalmente, em grau variável, às células epiteliais glandulares normais da próstata. O adenocarcinoma acinar possui diversas variantes morfológicas (por exemplo, atrófico, mucinoso, pseudo-hiperplásico, etc.), algumas das quais com maior agressividade clínica (adenocarcinoma sarcomatoide e adenocarcinoma de células gigantes pleomórficas)⁶. Formas menos frequentes de adenocarcinoma da próstata incluem o adenocarcinoma ductal, o qual se associa frequentemente a adenocarcinoma acinar. Este tipo histológico não deve ser confundido com "carcinoma intraductal", entidade recentemente reconhecida na classificação de

neoplasias da próstata da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁶. Este é uma forma agressiva de adenocarcinoma prostático, envolvendo e disseminando-se através dos ductos prostáticos, denotando neoplasia em estádio avançado. Deste modo, a sua identificação em biopsia prostática reveste-se de particular importância e valor prognóstico.

17. QUE EXAMES DE ESTADIAMENTO DEVEM SER FEITOS NA DOENÇA DE BAIXO RISCO E RISCO INTERMÉDIO?

No caso de doença de baixo risco, até à data, nenhum exame de imagem está indicado, incluindo cintilografia óssea, tomografia computadorizada (TC) ou RM. Em casos particulares poderão ser realizados somente se o doente apresentar sintomas ósseos, achados anormais ao exame físico ou dúvida clínica. A RMmp poderá ser útil em casos de doença de baixo risco que possam ser candidatos a braquiterapia.

Em casos de doença de risco intermédio, é hoje aceite que a realização de exames adicionais como TC/RM abdominopélvica ou cintilografia óssea é reservada para doentes com predominância de Gleason 4 na biopsia prostática com vista à pesquisa/exclusão de doença metastática.

A RMmp pode ser utilizada pelo mesmo motivo (predominância de Gleason 4) com vista ao estadiamento local, pesquisa de metastização e eventual planeamento cirúrgico.

18. QUE EXAMES DE ESTADIAMENTO DEVEM SER FEITOS NA DOENÇA DE ALTO RISCO?

É hoje aceite que em casos de doenças de alto risco o uso da RMmp para estadiamento local tem benefícios em relação a outros, nomeadamente a TC.

A pesquisa de metastização deverá ser sempre realizada, pelo que se recomenda a

execução de TC/RM abdominopélvica e cintilografia óssea.

Estudos adicionais poderão ser realizados em casos de dúvida clínica ou imagiológica.

19. QUAIS SÃO OS FALSOS POSITIVOS DA CINTILOGRAFIA ÓSSEA?

A cintilografia óssea, técnica com alguns anos de existência, tornou-se nos anos 70 uma metodologia aceite na investigação de doentes com suspeita de metástases ósseas no contexto do CP. É um exame de corpo inteiro, rápido e cuja relação preço/benefício é favorável.

O osso apresenta características ótimas para a sobrevivência e proliferação das células tumorais prostáticas. Cerca de 70 a 80% dos homens com CP avançado têm metástases ósseas. Na verdade, o osso constitui um microambiente muito favorável ao crescimento e proliferação das células prostáticas metastáticas, sendo as lesões na sua maioria osteoblásticas.

A cintilografia óssea fornece informação funcional da atividade do esqueleto, o que explica a sua elevada sensibilidade e valor preditivo negativo comparativamente a outros estudos. Em termos de especificidade este exame apresenta bastantes falsos positivos, dado que múltiplas patologias podem levar a fenómenos de atividade óssea. Fenómenos como traumatismos ou fraturas prévias, infecções (osteomielite), processos osteodegenerativos ou inflamatórios (artropatia) podem criar dúvidas, particularmente no caso de lesões únicas. A sua interpretação isolada é, por isso, difícil em situações iniciais no desenvolvimento da doença, reconhecendo-se, por isso, que deve ser reservado em casos de doença com risco intermédio ou alto (PSA > 20 ng/ml ou Gleason > 8) e/ou sintomáticos.

O método híbrido *Single-photon emission computed tomography* (SPECT)/TC, no fundo aquisição tomográfica com fusão de imagem da TC e a RM de corpo inteiro (técnica emergente) permitem obter informações adicionais com aumento da sensibilidade e especificidade⁷.

20. QUAL A INCIDÊNCIA DE SUBESTADIAMENTO?

O estadiamento do CP é um dos fatores de maior importância no prognóstico da doença e tem um papel determinante na escolha da opção terapêutica. O diagnóstico definitivo é estabelecido unicamente por análise histopatológica do tecido prostático.

Em caso de doença cujo estadiamento permite concluir tratar-se de doença de baixo risco ou, em alguns casos, risco intermédio, a opção de vigilância ativa pode ser considerada.

Contudo, em cerca de 30 a 50% dos casos, diagnosticados como doença de baixo risco há, de facto, um subestadiamento, tratando-se na realidade de doença mais agressiva.

A importância de tal ocorrência levanta questões relacionadas com a escolha da opção terapêutica mais adequada no momento da sua decisão.

Diversos trabalhos mais recentes, mostram que a incidência do subestadiamento apresenta resultados um pouco inferiores, mas significativos (doentes de baixo risco, *clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected* (cT1c), submetidos a prostatectomia radical, obteve-se uma

concordância em 75% (Gleason 6) e um *upgrade* para Gleason 7 ou mais em 25%).

Apesar do referido, a vigilância ativa tem vindo a ser cada vez mais utilizada e em breve estudos como o CA-Protect ajudarão a esclarecer a seleção de doente mesmo com um risco de subestadiamento conhecido⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Mowatt G, Scotland G, Boachie C, et al. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(20):vii-xix, 1-281.
2. Lee JJ, Thomas IC, Nolley R, Ferrari M, Brooks JD, Leppert JT. Biologic Differences Between Peripheral and Transition Zone Prostate Cancer. *Prostate*. 2015;75(2):183-90.
3. Lee JD, Huang J, Marks LS. Targeted prostate biopsy: value of multiparametric magnetic resonance imaging in detection of localized cancer. *Asian J Androl*. 2014;16(4):522-9.
4. Rodrigues Á, Freitas R, Nogueira-Silva P, Jerônimo C, Henrique R. Biopsy sampling and histopathological markers for diagnosis of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(11):1323-36.
5. Epstein JI, Zelensky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35.
6. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. International Agency for Research on Cancer. 2016.
7. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch Arztbl Int*. 2014;111(44):741-7.
8. Oliveira IS, Pontes-Junior J, Abe DK, et al. Undergrading and Understaging in Patients with Clinically Insignificant Prostate Cancer who Underwent Radical Prostatectomy. *International Braz J Urol*. 2010;36(3):292-9.

Fatores de prognóstico e vigilância ativa

J.P. Reis e R. Henrique

21. QUAIS SÃO OS FATORES DE PROGNÓSTICO MAIS RELEVANTES NA DOENÇA LOCALIZADA?

A principal questão prognóstica perante um doente com um cancro da próstata (CP) e que influencia decisivamente a abordagem terapêutica é justamente a de estarmos, ou não, perante uma doença localizada. Assim, na realidade, mais do que pensarmos nos fatores prognósticos da doença localizada, pensamos na probabilidade de a doença estar realmente localizada. Isto porque se a doença efetivamente estiver localizada, então, em princípio, ela poderá ser definitivamente tratada pelos vários tratamentos muito apropriadamente designados de com intuito curativo, obviamente desde que corretamente efetuados.

Os primeiros fatores de prognóstico são, justamente, obtidos no estadiamento clínico inicial e baseiam-se parcialmente na marcha diagnóstica que levou ao diagnóstico definitivo, isto é, nos dados pré-biopsia como o toque retal, os valores de antígeno prostático específico (PSA) e, cada vez mais, os dados de imagem mais evoluídos como a ressonância magnética multiparamétrica (RMmp). A estes dados, que normalmente são os que desencadeiam a biopsia, juntam-se depois os dados obtidos na própria biopsia, com especial relevo para o score de Gleason e o número e percentagem de cilindros envolvidos.

Caso a opção seja pela cirurgia, o prognóstico será então ajustado, de uma forma significativamente mais precisa, pelo estadiamento patológico, tanto da peça operatória e suas margens cirúrgicas

como dos gânglios linfáticos regionais caso a linfoadenectomia seja efetuada.

Os principais fatores prognósticos para doentes submetidos a prostatectomia radical são, assim, o score de Gleason, o *status* das margens cirúrgicas, a presença ou ausência de doença extracapsular, a invasão das vesículas seminais e o envolvimento dos gânglios linfáticos.

Ainda hoje são de alguma forma atuais as famosas tabelas de Partin publicadas (disponíveis na Internet), que tão extensamente consultámos no princípio dos anos 90 do século XX¹, em que se tentava prever a possibilidade de doença efetivamente localizada perante os dados do estadiamento clínico. A evolução exponencial das casuísticas dos grandes centros e o desenvolvimento de técnicas e modelos preditivos estatísticos muito evoluídos como as redes neurais probabilísticas levaram ao desenvolvimento, já no final dos anos 90, de modelos preditivos muito evoluídos para a época, abrangendo os principais cenários, pré e pós-operatórios e outras modalidades de tratamento de intuito curativo como a radioterapia, em várias plataformas digitais, como os ainda atuais modelos do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*².

22. QUAIS SÃO OS FATORES DE PROGNÓSTICO MAIS RELEVANTES NA DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA?

Não existem muitos dados sobre a história natural da doença localmente avançada, na ausência

de tratamento, e os que existem são normalmente antigos correspondentes à histórica abordagem de *watchful waiting* (ver abaixo). Um estudo publicado em 1973³ do conhecido *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* (VACURG), incluindo 248 doentes tratados com placebo, mostrou uma sobrevida global aos cinco anos de 58%.

O fator prognóstico provavelmente mais importante nestes doentes será o grau de diferenciação tumoral. Foram publicados em 1997 os resultados de um estudo prospectivo nórdico de 647 doentes⁴ nas várias fases da doença e tratados conservadoramente. Aos 15 anos, a sobrevida específica dos doentes com doença clinicamente localizada foi de 89%, enquanto nos doentes com doença localmente avançada foi de 57%. Mais interessante, apenas 6% dos doentes (cerca de metade da amostra) que apresentavam tumores bem diferenciados vieram a falecer de CP, enquanto 17% faleceram com tumores medianamente diferenciados e mais de metade (56%) com tumores indiferenciados.

23. QUAIS SÃO OS FATORES DE PROGNÓSTICO MAIS RELEVANTES NA DOENÇA METASTIZADA?

A população de CP M1 é uma população extremamente heterogénea, onde se misturam doentes que progrediram após terapêuticas de intuito curativo, tendo passado ou não por uma doença localmente avançada documentada, com doentes que se apresentam com metástases logo na altura do diagnóstico.

Por outro lado, a maioria destes doentes já se encontra em tratamento, pelo que os fatores prognósticos são muitas vezes dominados mais pelas respostas aos tratamentos do que pelas características específicas do tumor e do hospedeiro. Um exemplo paradigmático é o muito pior prognóstico do CP em fase de resistência à castração, comparativamente com um caso com as mesmas características histológicas, imagiológicas e clínicas, que ainda não iniciou terapêutica hormonal.

Não havendo lugar, exceto em circunstâncias absolutamente excepcionais a tratamento diferido, não existem praticamente dados sobre a evolução destes tumores na ausência de tratamento que permitam definir fatores prognósticos independentes. O prognóstico do doente metastizado e “virgem” de terapêutica sistémica fica assim muito dependente de um fator altamente imprevisível que é a resposta à terapêutica hormonal de primeira linha. A título de exemplo, a estratificação do estudo *Southwest Oncology Group* (SWOG) 9346 em três grupos, consoante os valores de PSA obtidos após sete meses de hormonoterapia, mostrou claramente uma maior sobrevida nos doentes com respostas bioquímicas mais consistentes. Assim, enquanto os doentes que atingiram valores de PSA inferiores a 0,2 ng/ml tiveram uma sobrevida média de 75 meses, os que atingiram entre este valor e 4 ng/ml uma sobrevida média de 44 meses e os que não obtiveram valores de PSA abaixo de 4 ng/ml uma sobrevida de apenas 13 meses⁵.

Em termos de possíveis fatores independentes de prognóstico, é intuitivo e relativamente consensual que será importante a presença ou não de metástases viscerais, a carga metastática óssea, seu número e localização, o score de Gleason, o PSA e a fosfatase alcalina iniciais e também o *performance status*, não existindo, no entanto, estudos que permitam afirmar a importância relativa de cada um deles, nem sequer assegurar a sua relevância prognóstica.

24. BIOPSIAS LÍQUIDAS (DNA CIRCULANTE, EXOSSOMAS E MICRO-RNA) – QUE APLICABILIDADE PRÁTICA?

Embora a biopsia de tecidos constitua o padrão de material diagnóstico em Oncologia, a sua natureza invasiva e limitações relacionadas com a amostragem têm levado ao desenvolvimento de estratégias diagnósticas alternativas, nomeadamente através do isolamento e caracterização de células neoplásicas, ou ácidos nucleicos delas derivados, em suspensão nos fluidos

orgânicos (sangue [plasma, soro], urina, fluido seminal, etc.). O termo “biopsia líquida” aplique-se, portanto, a este tipo de amostras, em contraposição à biopsia tecidual dos “tumores sólidos”. As grandes vantagens das biopsias líquidas incluem o grau mínimo ou ausente de invasividade para a sua colheita, diminuindo o incômodo para o doente e incrementando a frequência de monitorização, bem como o potencial de maior representatividade da heterogeneidade tumoral. O ácido desoxirribonucleico (DNA) livre circulante (ctDNA) e os micro-RNA (miRNA) estão entre as biomoléculas mais estudadas como potenciais biomarcadores oncológicos em biopsia líquida. No CP, diversos estudos sugerem a utilidade da análise do ctDNA para deteção precoce (por exemplo, quantificação de metilação de promotores de genes como *GSTP1* e *APC*) e predição de resposta terapêutica (por exemplo, número de cópias circulantes do gene *AR* e resposta à enzalutamida), enquanto a quantificação dos níveis de expressão de miRNA circulantes (por exemplo, miR-21, miR-141, miR-375) poderá auxiliar na deteção precoce e discriminação da agressividade tumoral⁶. As vesículas extracelulares e, especialmente, os exossomas são uma das fontes de ácidos nucleicos nos fluidos orgânicos, podendo o seu conteúdo ser utilizado para caracterização genotípica, com utilidade no diagnóstico e prognóstico do adenocarcinoma da próstata. Contudo, na atualidade, nenhuma destas abordagens se encontra validada para uso clínico de rotina, embora o seu potencial de aplicação seja considerado muito elevado.

25. QUAL A DIFERENÇA ENTRE WATCHFUL WAITING E VIGILÂNCIA ATIVA?

É frequente a confusão entre *watchful waiting* (vigilância armada) e a vigilância ativa (*active surveillance*). Na realidade, estas duas opções são bastante diferentes, tanto na filosofia como na época em que são ou foram utilizadas. Assim, o conceito de vigilância armada corresponde muito tipicamente à abordagem que era feita há muitos

anos atrás, em que, perante um doente que era diagnosticado com CP se aguardava que o mesmo desenvolvesse metástases, obviamente na esperança de que isso nunca viesse a acontecer, para então introduzir tratamentos paliativos, normalmente a hormonoterapia.

Já a vigilância ativa é um tratamento atual e validado como alternativa ao tratamento imediato de intuito curativo, que pretende evitar o tratamento eventualmente desnecessário de tumores “não clinicamente significativos” que são detetados de forma cada vez mais frequente, permitindo ainda o tratamento de intuito curativo nos doentes em que se registe progressão da doença para uma forma clinicamente agressiva, evidenciada de forma histológica ou bioquímica, ao longo do processo.

26. QUE INDICAÇÕES PARA WATCHFUL WAITING?

O princípio do *watchful waiting* reside no facto de que, frequentemente, o CP evolui de uma forma lenta e, por outro lado, surge frequentemente em doentes com idade e avançada e múltiplas comorbilidades. Assim, seria possível proteger ou mesmo evitar o tratamento em doentes de idade avançada e com um CP localizado.

O limite clássico da expectativa de vida seriam os 10 anos mas, obviamente, este limite deverá ser ajustado perante um tumor clinicamente mais agressivo ou perante populações em particular risco de progressão como os indivíduos de raça negra a viver em países ocidentais, em analogia com a população afro-americana, mais bem estudada neste aspeto, ou indivíduos com mutações do *BRCA 2* conhecidas.

Os estudos mostraram⁷ sobrevidas específicas da doença de 80 a 95% para estádios clínicos T1 e T2 e scores de Gleason até 7. As sobrevidas são tanto melhores quanto mais bem diferenciados sejam os tumores. A título de exemplo, no estudo atrás referido, a sobrevida específica foi de 91% nos tumores bem diferenciados, 90% para os moderadamente diferenciados e 74% para os mais indiferenciados.

27. QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS PARA SELECIONAR DOENTES PARA VIGILÂNCIA ATIVA?

Como já referido, a vigilância ativa é uma alternativa em determinados casos selecionados ao tratamento de intuito curativo imediato, pelo que o seu campo de aplicação não está de forma alguma limitado aos doentes com menos de 10 anos de expectativa de vida.

Genericamente, serão candidatos a esta modalidade doentes recém-diagnosticados, frequentemente em programas de deteção oportunística, com tumores localizados e de baixo risco de progressão. Os critérios de seleção para esta modalidade, baseados numa revisão sistemática de quase 4.000 doentes⁸ incluem:

- Score de Gleason de 6;
- Máximo de dois-três cilindros envolvidos, com cada um deles < 50%;
- Estádio clínico T1c ou T2a;
- PSA < 10 ng/ml.

Por outro lado, serão critérios de **exclusão** para esta opção:

- Carcinoma intraductal;
- Variantes sarcomatoides;
- Carcinoma de pequenas células;
- Extensão extraprostática;
- Permeação linfovascular nos cilindros de biopsia.

28. A ESTIMATIVA DA ESPERANÇA DE VIDA DEVE CONDICIONAR O TIPO DE TRATAMENTO?

Evidentemente que a estimativa do tempo de vida, com todas as conhecidas limitações desta previsão, deve ser um dos fatores a considerar na equação. No entanto, este não será, de todo, o fator mais importante a considerar exceto, eventualmente, em casos muito extremos de doentes com uma manifesta expectativa de vida muito baixa. Embora ainda estejamos longe do marcador prognóstico ideal da doença, os dados de que atualmente dispomos – imatériológicos, clínicos, bioquímicos e histológicos – já vão permitindo de alguma forma prever a agressividade do tumor.

Na maioria dos casos, a questão da idade e da esperança de vida vai ser colocada dentro da avaliação do binómio esperança de vida vs. agressividade do tumor.

Em termos absolutos, o *cut-off* clássico dos 10 anos de esperança de vida apenas se mantém, pela negativa, na não indicação para *watchful waiting*.

29. COMO DEVE SER FEITO O SEGUIMENTO DOS DOENTES EM VIGILÂNCIA ATIVA?

Sendo a vigilância ativa uma opção bastante atrativa para um grande número de doentes, a sua aplicabilidade e aceitação, infelizmente, fica muito prejudicada na vida real pela aplicação das normas que a validam como efetivamente ativa (e não *watchful waiting*). Com efeito, para além da monitorização do PSA e da avaliação clínica repetida, pelo menos por toque retal, a biopsia deve ser repetida periodicamente, não sendo ainda absolutamente consensual qual intervalo de tempo ideal.

A RMmp da próstata poderá vir a ter um papel importante nesta modalidade de abordagem, em função da sua conhecida seletividade para a deteção das lesões com significado clínico (capacidade de progressão) vs. as consideradas indolentes, o que lhe confere um valor preditivo negativo importante na progressão de lesões conhecidas para lesões com agressividade clínica. No entanto, no momento atual esta técnica não está ainda validada como podendo substituir as biopsias repetidas, não devendo ser utilizada isoladamente⁹.

O desencadear do tratamento de intuito curativo ativo pode ocorrer quer por opção do doente, que um estudo clássico¹⁰ estima em cerca de 10%, quer por critérios de progressão para doença agressiva, como:

- Elevação do score de Gleason;
- Aumento do número de cilindros positivos;
- Elevação da percentagem dos cilindros atingida para > 50%;
- Progressão do estádio (T).

30. QUAIS OS RESULTADOS DA VIGILÂNCIA ATIVA?

Nos casos em que tem indicação e com a ressalva da aceitação por parte do doente da possível ansiedade relacionada com a presença de um tumor não tratado e, sobretudo, do protocolo de vigilância particularmente agressivo, os resultados são bastante positivos, na medida em que o aumento de risco de morte pela doença é extremamente baixo e, em compensação, é evitado o tratamento de um grande número de doentes.

A título de exemplo, a atualização da série clássica referida acima⁹, publicada recentemente¹¹ já com um período de seguimento médio de 6,4 anos e com mais de 20% dos doentes seguidos por mais de 10 anos, incluindo 933 doentes com idade média de 67,8 anos (portanto, doentes com expectativa de vida largamente superior a 10 anos), mostrou uma sobrevida específica da doença (*disease-specific survival* [DSS]) aos 10 e aos 15 anos de 98,1 e 94,3%, respectivamente. Esta série inclui doentes em estádio clínico T1 ou T2a, PSA inferior ou igual a 10 e admite scores de Gleason até 7 nos doentes com mais de 70 anos de idade e até 6 se de idade inferior. A sobrevida global (que inclui morte por qualquer causa) foi de 80% aos 10 anos e 62% aos 15 anos. Apenas 2,8% dos doentes desenvolveram metástases ao longo do período de seguimento, sendo que a quase totalidade (exceto dois) dos casos de metastização foram registados nos doentes com score de Gleason 7, excluídos desta abordagem pelas recomendações actuais.

É também interessante verificar que, deste grupo, 27% acabaram por ser tratados ativamente, a maioria deles (43,5%) por progressão de PSA com um tempo de duplicação inferior a três anos (critério atualmente questionado), 35% por progressão do score de Gleason na repetição da biopsia e apenas 6% por preferência do doente.

BIBLIOGRAFIA

- Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993;150: 110-4.
- Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1998;90:766-71.
- Byar DP. The veterans administration cooperative urologic research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32(5):1126-30.
- Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, et al. Fifteen-year Survival in Prostate Cancer. A Prospective, Population-Based Study in Sweden. *JAMA*. 1997;277(6):467-71.
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006. 24(24):3984-90.
- Ramalho-Carvalho J, Fromm B, Henrique R, Jerónimo C. Deciphering the function of non-coding RNAs in prostate cancer. *Cancer Metastasis Reviews.* 2016;35(2):235-62.
- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of Localized Prostate Cancer Following Conservative Management. *Jama.* 2009;302(11):1202-1209.
- Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer – a systematic review. *J Surg Oncol.* 2014;109(8):830-5.
- Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2015;67(4):627-36.
- 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. 28:126
- Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):272-7.

Doença localizada: prostatectomia radical e novas técnicas

B. Parada

31. QUAIS OS CANDIDATOS PARA PROSTATECTOMIA RADICAL?

Os objetivos da prostatectomia radical são a erradicação da doença, com preservação da continência e, se possível, da ereção.

Os doentes são ser candidatos a prostatectomia radical quando se verificam os seguintes critérios¹:

- Do doente:
 - Idade: Embora a idade limite para a realização de uma prostatectomia radical seja difícil de definir, o doente deve ter uma esperança de vida de, pelo menos, 10 anos. Convém acrescentar que idades mais avançadas se associam a maior risco de complicações, nomeadamente incontinência urinária;
 - Ausência de comorbilidades que contraindiquem a cirurgia. A existência de comorbilidades também aumenta o risco de morte por causas não relacionadas com o cancro da próstata (CP).
- Da doença:
 - CP localizado de risco baixo e intermédio; nos doentes de alto risco pode estar indicada, numa abordagem terapêutica multimodal.
 - Doença localmente avançada (cT3a): pode estar indicada, numa abordagem multimodal, em doentes selecionados;
 - Doença localmente avançada (cT3b-T4N0; N1): pode estar indicada, numa abordagem multimodal, em doentes altamente selecionados.

32. QUAIS OS RESULTADOS DA PROSTATECTOMIA RADICAL?

A prostatectomia radical é, no presente, o único tratamento para o CP localizado com comprovado benefício na sobrevivência global (OS) e na sobrevivência específica de cancro (CSS), comparativamente ao *watchful waiting*, tal como demonstrado no estudo prospetivo e randomizado *Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4* (SPCG-4)². Após 18 anos de seguimento, houve uma diminuição da mortalidade global e específica, com um risco relativo (RR) de 0,71 (IC 95%: 0,59-0,86) e 0,56 (IC 95%: 0,41-0,77), respetivamente. Os benefícios da cirurgia na prevenção da morte por CP foi maior no grupo de doentes com menos de 65 anos e nos de risco intermédio. Contudo, no grupo mais idoso também houve uma redução do risco de metástases. Na população em estudo, o número de doentes necessário tratar para prevenir uma morte foi de oito, mas apenas quatro no grupo de doentes com menos de 65 anos.

Estes resultados positivos não se verificaram num outro ensaio clínico, *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial* (PIVOT), não tendo havido redução da mortalidade global ou específica. Convém referir que, embora as metodologias dos estudos fossem semelhantes, as populações eram diferentes, com uma maior proporção de doentes de risco intermédio e alto no estudo SPCG-4.

33. QUAIS AS VANTAGENS E DESVANTAGENS DAS DIFERENTES MODALIDADES (ABERTA, LAPAROSCÓPICA, ROBÓTICA)?

Os estudos atualmente existentes sugerem que a prostatectomia radical aberta, laparoscópica e robótica têm resultados oncológicos, funcionais (urinários e sexuais) e de qualidade de vida comparáveis³. Mais importante do que a modalidade escolhida é a destreza e experiência de quem executa a cirurgia. Os cirurgiões de maior volume têm melhores resultados oncológicos, menos margens cirúrgicas positivas e menos complicações.

Embora, no essencial, a prostatectomia radical seja tecnicamente indêntica, as diferentes modalidades apresentam algumas particularidades.

A prostatectomia radical retropúbica por via aberta tem a vantagem de grande experiência acumulada, com os tempos de seguimento mais longos, e de não necessitar de tecnologia muito diferenciada, daí resultando custos económicos mais baixos do que as outras vias de abordagem, podendo ser executada em serviços e sistemas de saúde com restrições orçamentais. Tem como desvantagens uma incisão cirúrgica maior, embora única, tempos de internamento e algoliação geralmente mais longos, bem como maior hemorragia, sobretudo nas séries históricas.

A abordagem laparoscópica é menos invasiva do que a via aberta, com menores incisões, embora múltiplas, uma visão ampliada, bidimensional na maioria dos casos, tridimensional com a tecnologia mais avançada. Permite tempos de internamento e de algoliação mais curtos. É, contudo, tecnicamente exigente, sobretudo as suturas, com longas curvas de aprendizagem e tempos cirúrgicos mais prolongados.

A cirurgia robótica resolve algumas das limitações da laparoscopia, nomeadamente a posição mais ergonómica do cirurgião, uma melhor visão tridimensional, sendo a câmara controlada pelo cirurgião, movimentos com maiores graus de liberdade, ausência de tremor fisiológico, o que permite cirurgias tecnicamente mais fáceis, menos demoradas e com curvas de aprendizagem mais curtas do que

a laparoscopia convencional. A ausência de sentido tático do cirurgião é uma desvantagem. O elevado custo económico associado à aquisição do equipamento, à sua manutenção e aos materiais cirúrgicos são limitações a uma utilização generalizada.

34. QUAL A EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA E EM QUEM ESTÁ INDICADA?

A linfadenectomia está indicada nos doentes de risco intermédio, se o risco de metastização ganglionar for superior a 5% (2% em algumas *guidelines*), e nos de alto risco. Recomenda-se a utilização de um nomograma para avaliação do risco de envolvimento ganglionar⁴.

Quando indicada, a linfadenectomia deve ser "alargada", incluindo os gânglios da fossa obturadora, da artéria e veia ilíacas externas, mediais e laterais à artéria ilíaca interna, com extensão à artéria ilíaca comum até ao cruzamento do ureter e área pré-sagrada.

35. QUAIS AS TAXAS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA E COMO TRATÁ-LA?

As taxas de incontinência urinária pós-prostatectomia radical são bastante díspares nas várias séries publicadas. As maiores limitações à interpretação dos resultados devem-se ao desenho dos estudos, não comparáveis, maioritariamente retrospectivos, e à utilização de diferentes definições de incontinência urinária. Independentemente disso, numa meta-análise recente, a incidência de incontinência urinária aos 12 meses variou de 4 a 31% (valor médio: 16%), definindo-se continência como a não utilização de penso. Se a definição de continência incluir ausência de penso ou apenas um penso de segurança, a incidência baixou para 8 a 11% (valor médio: 9%)⁵.

Na abordagem da incontinência urinária é necessário ter a noção de que a recuperação pode demorar 12 a 18 meses e que, regra geral, só depois desse período devem ser adotadas medidas

invasivas. Uma vez excluídas causas secundárias de incontinência urinária, como aperto da anastomose ou hiperatividade vesical, o tratamento pode incluir uma abordagem conservadora, como o treino do pavimento pélvico, para as formas ligeiras, ou uma abordagem cirúrgica, com *slings* masculinos para as formas moderadas e esfíncteres urinários artificiais para as formas mais graves.

36. QUAIS AS TAXAS DE DIFUNÇÃO ERÉTIL E COMO TRATÁ-LA?

À semelhança da questão anterior, há grandes variações nas taxas de disfunção erétil reportadas, com valores que vão dos 0 aos 85%, um ano após a cirurgia.

Num estudo prospectivo, controlado e não aleatorizado, envolvendo 14 centros, comparando a prostatectomia radical assistida por *robot* com a prostatectomia retropública convencional, a incidência de disfunção erétil aos 12 meses foi de 70,4 e de 74,7%, respetivamente⁶. Numa análise sistemática, avaliando a disfunção erétil após esta cirurgia ao longo de um período de 17 anos (1997-2014), mostrou-se que os valores não variaram significativamente ao longo do tempo⁷.

O tratamento da disfunção erétil deve ser iniciado precocemente, podendo incluir terapêutica farmacológica oral com inibidores de fosfodiesterase-5 ou alprostadil sob a forma de creme ou injetável. O aparelho de vácuo pode ser usado em alguns casos. Nos doentes que falham as terapêuticas de primeira e segunda linhas, a colocação de uma prótese peniana é a única opção terapêutica.

37. QUANDO INDICAR A RADIOTERAPIA ADJUVANTE APÓS A PROSTATECTOMIA RADICAL?

- Nos doentes pT3N0, com elevado risco de recidiva local após a prostatectomia radical devido a margens positivas, rutura da cápsula, Gleason > 7 e/ou invasão das vesículas seminais, há duas opções terapêuticas:
 - Radioterapia adjuvante imediata ao leito cirúrgico, após recuperação da função urinária; ou

- Radioterapia de salvação após recidiva bioquímica do抗ígeno prostático específico (PSA) (PSA > 0,2 ng/ml) e idealmente antes que exceda os 0,5 ng/ml.

A radioterapia adjuvante, embora não se associe de forma inequívoca a um aumento da OS, melhora a sobrevida livre de progressão bioquímica e o controlo local da doença⁸.

- Nos doentes com gânglios positivos após a cirurgia (pN1), a radioterapia adjuvante, associada a hormonoterapia, está indicada por se associar a aumento da sobrevida específica do cancro.

38. QUANDO ESTÁ INDICADO FAZER UMA PROSTATECTOMIA RADICAL POUPADORA DE NERVOS?

A cirurgia poupadora de nervos pode ser feita em doentes sem disfunção erétil prévia e com baixo risco de doença extracapsular: cT1c, Gleason < 7 e PSA < 10 ng/ml.

Na doença de risco intermédio ou de alto risco, a utilização de RMmp pode ajudar a selecionar os candidatos a esse procedimento.

Em caso de dúvidas peroperatórias, o cirurgião deve remover o rolo vaso-nervoso ou realizar estudos patológicos extemporâneos.

Séries recentes mostram que a cirurgia poupadora de nervos, para além do efeito benéfico na função sexual, leva a uma melhoria das taxas de continência urinária a longo prazo⁹.

39. QUAL O PAPEL DAS TERAPÊUTICAS ABLATIVAS?

As terapêuticas ablativas incluem um conjunto de técnicas minimamente invasivas utilizadas para tratar toda a próstata ou apenas uma parte (terapêutica focal) da próstata com cancro. As principais técnicas ablativas são a braquiterapia, a criocirurgia e a *high intensity focused ultrasound* (HIFU). Existem ainda outros procedimentos, como a ablação por radiofrequência, a terapêutica fotodinâmica e a eletroporação, em fases mais iniciais de desenvolvimento.

A braquiterapia, uma forma de radioterapia, tem indicações estabelecidas para o tratamento de algumas formas de CP localizado e é discutida noutra secção.

Numa revisão sistemática sobre as técnicas ablativas no CP localizado, que incluiu 121 estudos de tratamentos primários e nove de salvação, foram identificadas limitações na quantidade e qualidade dos dados sobre os resultados oncológicos e complicações. Os autores concluíram que a evidência existente é insuficiente para estabelecer qualquer recomendação sobre o uso das terapêuticas ablativas, sendo importante a realização de ensaios clínicos aleatorizados e controlados¹⁰.

Não sendo os resultados oncológicos a curto prazo equivalentes aos da cirurgia ou radioterapia, não existindo resultados fiáveis a longo prazo e não sendo estas técnicas isentas de complicações, apenas devem ser oferecidas aos doentes num contexto de ensaio clínico.

40. QUAL O PAPEL DA TERAPÊUTICA FOCAL?

A terapêutica convencional do CP localizado envolve o tratamento de toda a glândula, independentemente do volume ou localização do tumor. A generalização do diagnóstico precoce tem permitido a deteção da neoplasia em fases iniciais, frequentemente unilaterais e unifocais, com volumes tumorais que não ultrapassam os 5-10% do volume total da próstata.

Em teoria, a terapêutica focal visa o tratamento seletivo do tumor, poupando as áreas sem lesão, limitando a toxicidade aos tecidos adjacentes, incluindo os rolos vásculonervosos, esfínter urinário, uretra e reto. A maioria das terapêuticas focais foram realizadas com técnicas ablativas, principalmente crioterapia, HIFU e braquiterapia. Os seus objetivos seriam a manutenção da eficácia oncológica e a diminuição dos efeitos adversos resultantes dos tratamentos. No entanto, vários problemas limitam a utilização desta abordagem: a multifocalidade do CP; a incapacidade dos métodos de imagem e das biópsias estimarem a

localização, volume e agressividade de todos os focos tumorais; o risco de tratar carcinomas que não necessitam de tratamento ou perder a oportunidade de tratar formas agressivas; a imprecisão dos métodos de tratamento focal; o potencial risco de maiores efeitos adversos em casos de falência local e necessidade de terapêutica de salvação^{11,12}.

A qualidade da evidência sobre esta abordagem é fraca e a forma de avaliação dos resultados oncológicos é heterogénea, sendo necessários estudos prospectivos bem planeados.

Estas limitações, associadas aos resultados inconclusivos das terapêuticas ablativas referidas na questão anterior, levam a que a terapêutica focal do CP seja considerada investigacional e apenas deva ser realizada num contexto de ensaio clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2016;pii: S0302-2838(16)30470-5.
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2014;370(10):932-42.
3. Jackson MA, et al. Experienced Open vs Early Robotic-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A 10-year Prospective and Retrospective Comparison. Urology. 2016;91:111-8.
4. Bianchi L, Gandaglia G, Fossati N, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: indications, extent and tailored approaches. Urologia. 2015;16:0.
5. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62(3):405-17.
6. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol. 2015;68(2):216-25.
7. Schauer I, Keller E, Müller A, Madersbacher S. Have rates of erectile dysfunction improved within the past 17 years after radical prostatectomy? A systematic analysis of the control arms of prospective randomized trials on penile rehabilitation. Andrology. 2015;3(4):661-5.
8. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2005. 366(9485):572-8.
9. Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2016;69(4):584-9.
10. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2015;19(49):1-490.
11. Sivaraman A, Barret E. Focal Therapy for Prostate Cancer: An "A la Carte" Approach. Eur Urol. 2016;69(6):973-5.
12. Rouvière O, Chapelon JY, Crouzet S, Gelet A. Prostate Cancer Focal Therapy: Just Because You Can Does Not Mean You Should. Eur Urol. 2016;71(1):35-6.

Doença localizada: radioterapia externa e braquiterapia

R. Sousa e G. Vieira

41. QUAIS OS DOENTES CANDIDATOS A RADIOTERAPIA EXTERNA?

Estratificando os doentes de acordo com o risco, segundo a classificação de D'Amico ou a mais recente da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, em muito baixo, baixo, intermédio, alto ou muito alto risco, tendo por base o valor inicial da análise do抗énio prostático específico (PSA), a classificação de Gleason, o número de fragmentos com a respetiva envolvência e o estadiamento da doença, diríamos que todos os doentes diagnosticados com um cancro da próstata (CP), independentemente do seu grau de risco, são candidatos a realizar radioterapia externa (EBRT) com intenção curativa, desde que não apresentem doença metastizada*.

No entanto, o mais importante na oncologia atual é que a decisão terapêutica seja realizada por uma equipa multidisciplinar, onde, pelo menos, estejam presentes, o urologista, o radioncologista e o oncologista médico, entre outros profissionais de saúde, de acordo com a política da instituição*.

Na prática clínica a utilização da EBRT como a primeira opção curativa, nos doentes de muito baixo e baixo risco, normalmente não é utilizada, pois para este grupo de doentes, existem opções tais como a braquiterapia, prostatectomia radical ou a vigilância ativa. A braquiterapia apresenta

resultados ligeiramente superiores no tempo livre de doença e sobrevida, associada a muito menos efeitos secundários, quer agudos como tardios. A prostatectomia radical existe a vantagem de ser a noção exata da doença, pois o estudo anatopatológico ilustra a verdadeira dimensão da mesma. Ainda nos casos de recidiva podemos utilizar a EBRT de salvação, com a intenção curativa, o que não é recomendável, quando se pretende realizar uma prostatectomia de salvação após a falência da EBRT, pois as morbilidades são importantes e têm impacto na qualidade de vida dos doentes. A estratégia empregue depende da experiência da equipa multidisciplinar envolvida e das opções disponíveis na instituição¹.

A esperança de vida (e não a idade), a sintomatologia e o índice de Karnofsky são igualmente três importantes fatores a tomar em consideração na decisão terapêutica, sendo, sem qualquer dúvida, a EBRT a primeira indicação para doentes com contraindicação cirúrgica ou anestésica, por comorbilidades ou doenças associadas.

42. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA HORMONOTERAPIA NEO ADJUVANTE E ADJUVANTE?

Desde que, em 1941, Huggins e Hodges² demonstraram a dependência hormonal das células de adenocarcinoma de próstata, que a hormonoterapia (HT) tem sido usada no tratamento da doença metastizada e, desde a última década, como neoadjuvante e adjuvante na doença localmente avançada.

*Cf. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

O racional da associação da HT com a EBRT assenta em três níveis: a) diminuição do volume de próstata até cerca de 30% quando usada entre dois a seis meses antes do tratamento definitivo; b) aumentar a oxigenação e diminuir a resistência vascular, potencializando o efeito radiobiológico^{3,4}, e c) inibição da proliferação celular, prevenindo a disseminação sistémica.

Na doença de baixo risco não existe benefício em termos de sobrevida global (SG) ou sobrevida livre de progressão (SLP) na associação de HT à EBRT.

Pelo contrário, existe forte evidência no benefício da associação de HT com a EBRT em grupos de alto risco e risco intermédio, apoiados fundamentalmente nos estudos aleatorizados de D'Amico⁵⁻⁷ e Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 96.01⁸, em termos de progressão bioquímica e local.

As linhas de orientação da *European Association of Urology* (EAU) de 2016⁹ e da *American Urologic Association* (AUA)¹⁰, revistas em 2016, recomendam HT de curta duração (quatro a seis meses) associada a EBRT para os casos de risco intermédio, e de dois a três anos nos de risco elevado ou localmente avançados.

Em termos de hormonoterapia neoadjuvante, a evidência é um pouco confusa. Mais importante do que o fator temporal é a concomitância. Com os dados de que dispomos hoje, é consensual iniciar o tratamento hormonal dois a três meses antes da radioterapia. Existem estudos que suportam esta indicação, mas incidem fundamentalmente em doentes com doença localmente avançada, não existindo nenhum estudo em relação ao benefício da neoadjuvância em doentes com doença localizada^{8,11,12}. Considerando o efeito citorreductor que prevê entre 25-33% aos três meses^{13,14}, é lícito considerar que iniciar a redução hormonal dois a três meses antes permite otimizar a dose-alvo.

A evidência do benefício da redução hormonal associada a EBRT em doentes de alto risco está fortemente suportada e recomendada nos ensaios da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22863¹⁵ e EORTC 22961¹⁶, e confirmada por outros estudos¹⁷⁻¹⁹.

Existe alguma controvérsia na duração do tratamento de redução hormonal e na otimização da

dose da radiação, nos doentes de risco intermédio, estando em aberto a demonstração do benefício da HT face às novas modalidades de escalada de dose. Por este motivo, existem atualmente em curso seis ensaios aleatorizados: *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0815; NCT 00936390; EORTC 22991, *National Center for Tumor Diseases* (NCT) 00021450; *Groupe d'étude des tumeurs urogénitales* (GETUG) 14; NCT 00104741, que se espera que venham responder definitivamente a esta questão, mas a tendência com base nos resultados preliminares, é que a escalada de dose, por si só, não é superior ao efeito combinado da HT.

Os efeitos secundários não devem ser negligenciados: a) diminuição da massa muscular, que se traduz em fadiga e aumento de peso; b) efeitos metabólicos com resistência à insulina e dislipidemia; c) o risco cardiovascular, resultante da conjunção da dislipidemia, do aumento de peso e da resistência à insulina, foi avaliado recentemente numa metanálise²⁰ com 4.141 doentes, em que não se verificou aumento de eventos cardíacos em doentes que receberam HT durante seis meses ou menos; d) diminuição da densidade óssea e risco de fraturas; e) sintomas vasomotores traduzidos por *hot flashes* devidos à libertação de norepinefrina em resposta à diminuição de testosterona e estrogénio, e f) efeitos sexuais, com disfunção erétil e diminuição da libido, ginecomastia e dor mamária.

Em resumo, mesmo na era da escalada de dose e modernas técnicas de radioterapia, a associação da HT é benéfica para os doentes de risco intermédio e alto. Devem ser tomadas medidas adicionais para minimizar os riscos da terapêutica hormonal. Para os doentes de risco intermédio, quatro a seis meses de HT parecem suficientes. No momento presente, dois a três anos de HT é a recomendação para os doentes de alto risco. Como consequência da recomendações da *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) em relação ao rastreio, prevê-se que o número de doentes com doença intermédia e de alto risco venha a aumentar. Vão ser estudados novos fármacos na combinação com a radioterapia: degarelix (que ao inibir a via do fator vascular endotelial, pela sua ação concomitante na hormona foliculoestimulante (FSH),

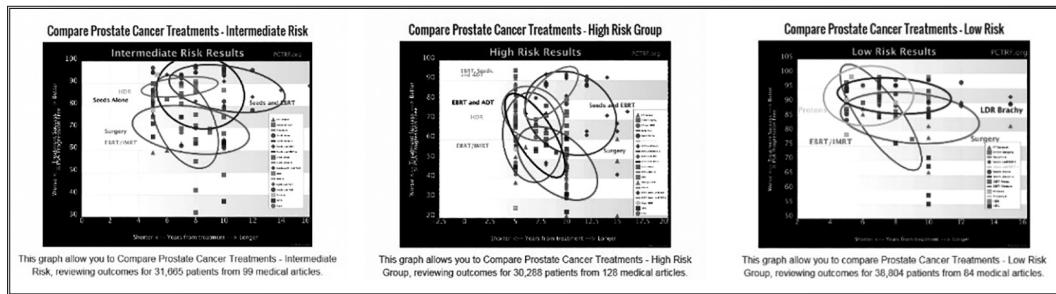


Figura 1. Resultados da meta-análise publicada pela Prostate Cancer Treatment Research Foundation, de acordo com o grau de risco da doença e o tratamento realizado (fonte: <http://www.pctrf.org/download-study-results/>).

poderá ter um benefício suplementar), a enzalutamida e a abiraterona. Com o novo sistema de graduação do CP proposto por Epstein²¹, está por determinar qual deverá ser a duração da HT adjuvante para os grupos 2 e 3.

43. QUAIS OS RESULTADOS DA RADIOTERAPIA?

A maioria dos resultados dos doentes tratados com radioterapia reportam a estudos da década de 70, do século XX, que tinham por base as referências anatómicas, em imagens de películas de radiografias, com duas dimensões, e os cálculos de administração da dose baseavam-se apenas na espessura corporal da região a tratar e não nas diferentes estruturas envolvidas, tais como os tecidos, os ossos e as diferentes densidades, por onde a radiação atravessa e se propaga. Eram administrados 45 Gy à região pélvica, com ou sem prova de envolvimento ganglionar locoregional, e uma redução de campos para irradiação da próstata, com margens de 2 cm, tendo como referência as estruturas ósseas anatómicas, no planeamento e localização do campo de tratamento, até aos 70 Gy. Era desconhecida a dose administrada à bexiga ou ao reto, órgãos contíguos à próstata e nos quais se refletem os principais efeitos secundários, quer agudos quer tardios.

A introdução da tomografia computorizada (TC) de planeamento e os cálculos em três dimensões (3D conformacional) no início dos anos 80,

a TC de planeamento 4D, a radioterapia de intensidade modelada (IMRT) e a radioterapia guiada por imagem (IGRT) nos anos 90 não só permitiram o incremento da dose até 78 Gy com a radioterapia 3D conformacional, como a administração até 86 Gy com a utilização de IMRT + IGRT e melhoraram significativamente os resultados da radioterapia, independentemente do grau de risco.

Na meta-análise publicada pela Prostate Cancer Treatment Research Foundation, em que vários especialistas compararam diferentes estudos, podemos verificar que a EBRT tem resultados sobreponíveis às outras opções terapêuticas (Fig. 1).

Em 2002, D'Amico, et al.²², publicaram um estudo comparativo da recidiva bioquímica, entre a prostatectomia radical e a EBRT, referindo ligeira superioridade na opção cirúrgica nos pacientes de baixo e intermédio risco, sendo os resultados sobreponíveis para os doentes de alto risco.

Em 2013, Merino, et al.²³, compararam a prostatectomia radical com a IMRT na doença localizada, concluindo também uma ligeira superioridade na opção cirúrgica.

No entanto, em ambos os estudos, os doentes selecionados para a cirurgia, tinham melhor prognóstico ou doença menos agressiva, o que nos leva a considerar desadequados para a sustentabilidade científica no uso preferencial desta opção.

Quanto aos estudos sobre as morbilidades após o tratamento nos doentes com doença localizada, Resnick, et al.²⁴, referem um aumento significativo da incontinência, disfunção erétil e

alterações intestinais nos dois primeiros anos após a prostatectomia radical em relação à EBRT, porém, sem impacto nos efeitos secundários aos 15 anos de seguimento.

44. QUAIS AS OPCÕES DE ADMINISTRAÇÃO E FRAGMENTAÇÃO DE DOSE?

Relativamente à dose a administrar em EBRT, ela está estreitamente relacionada com a opção da técnica que se estabelece no tratamento.

Hoje em dia é obsoleto o uso da técnica de 2D, utilizada nas décadas de 70 e 80, e o tratamento com a técnica 3D conformacional adotada desde os anos 90, parece ser insuficiente. O uso da IMRT em associação com a IGRT é atualmente o que apresenta melhores resultados e, por isso, fortemente recomendado.

De acordo com a estratificação do grau de risco e do estadiamento da doença, já em 1993, Roach 3rd, et al.²⁵ indicavam o valor preditivo da irradiação ganglionar pélvica, tendo por base o valor do PSA e de Gleason da biopsia sextante. Os doentes de baixo risco não carecem desta irradiação profilática ganglionar, contudo, é fundamental a realização da mesma nos de intermédio e alto risco.

A dose a administrar, com a EBRT 3D conformacional, são 45 Gy/25 frações com frações de 1,8 Gy/dia, à região ganglionar pélvica, à próstata e às vesículas seminais, seguida da irradiação do 1/3 das vesículas seminais e da próstata, com uma dose de 16 Gy/8 frações com frações de 2 Gy/dia e concluindo com a irradiação da próstata, com uma dose de 14 Gy/7 frações, mantendo o fracionamento de 2 Gy/dia, desde que as doses de constrangimento dos órgãos próximos não sejam ultrapassadas.

Atendendo ao facto de que a próstata tem uma mobilidade diária não desprezível, devido à quantidade de urina na bexiga e das fezes na ampola retal, e dos movimentos peristálticos do intestino, já em 1998, Antolac, et al.²⁶ referem desvios diários na ordem dos 11 aos 15 mm, o que leva os radioncologistas a considerarem que, para além do órgão-alvo (*gross tumor volume [GTV]*),

pode haver doença microscópica na proximidade (*clinical target volume [CTV]*), o que implica estabelecer margens de segurança até 20 mm, de acordo com o tamanho da próstata, o grau de risco da doença e o estadiamento, prescrevendo a dose a tratar ao volume total (*planning target volume [PTV]*).

Em 2015, Juneja, et al.²⁷ indicavam o uso diário de aplicadores ou substâncias na ampola retal, no sentido de diminuir esta variação e, consequentemente, as margens usadas nos planeamentos, como uma das possíveis técnicas a usar na resolução deste problema.

Com a IMRT, o planeamento da radioterapia permite isodoses em forma côncava, conseguindo assim uma maior proteção do reto. Esta é realizada com planeamento inverso, onde é definida a dose que não se pode ultrapassar nos diferentes órgãos adjacentes, de acordo com a sua biologia e tolerância à radiação, sob pena de haver efeitos secundários irreversíveis com impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Em 2013, Bakiu, et al.²⁸ apontam a eficácia do tratamento à próstata com doses de 80 Gy. Em 2016, Rudat, et al.²⁹, com a associação da IGRT com a IMRT, advogam a possibilidade de aumentar a dose para cerca de 86 Gy e simultaneamente diminuir as margens do PTV, sendo colocados marcadores fiduciais no interior da próstata, como referências da sua localização diária. Utilizando um sistema de imagem de kilovoltagem (*cone beam computed tomography ou on-board Imaging [OBII]*), o campo de tratamento é ajustado ao posicionamento dos marcadores, sendo muito mais fidedigno do que as referências ósseas anatómicas.

Em 2005, Zietman, et al.³⁰ e DeWeese, et al.³¹ e, em 2014, Dearnaley, et al.³² demonstraram que a escalada de dose no tratamento de radioterapia é crucial, e que doses inferiores a 72 Gy levam a uma diminuição da eficácia do tratamento, no que respeita ao controlo local da doença com consequente diminuição na sobrevida dos doentes.

A recente utilização da radioterapia estereotáxica extracraniana (SBRT) em dose fracionada, nos tumores localizados de baixo risco da próstata, com a administração de 36,25 Gy/5 frações

em CyberKnife®, como publicado em 2012 por King, et al.³³, é usado apenas em investigação clínica.

Por muito eficaz e assertiva que seja a localização do alvo, quando se aumenta a dose por fração/dia (o standard é 1,8 a 2,0 Gy), radiobiologicamente estamos a agravar os efeitos secundários tardios da radiação. A conclusão da investigação afirma haver o mesmo controlo local da doença, mas carece de tempo de seguimento, para verificar o que vai suceder aos tecidos e órgãos adjacentes, pois estes resultados têm apenas cinco anos de publicação.

Já o planeamento e uso da SBRT de dose única (*single fraction*), publicado em março de 2017, por Henderson, et al.³⁴, com a administração de 15 Gy/1 fração, é referido como teoricamente realizável, baseando-se na experiência do uso de braquiterapia de alta dose (HDR), mas carece de ensaios clínicos e é utilizada apenas em investigação.

45. QUAIS AS COMPLICACÕES DA RADIOTERAPIA E COMO TRATÁ-LAS?

As complicações da radioterapia advêm da área que irradiamos ao realizar o tratamento. Com a radiação há efeitos induzidos nas células e tecidos que são reversíveis, mas também há efeitos irreversíveis, de acordo com a dose e o intervalo de tempo de recuperação que realizamos entre as frações.

Desta forma, podemos dividir os efeitos secundários da radioterapia em: agudos, que decorrem durante o tratamento e gradualmente vão desaparecendo até sensivelmente seis semanas após o término do mesmo; e em efeitos secundários tardios, que podem suceder a partir dos seis meses após o término do tratamento até ao final da vida.

Tratando-se da radioterapia da próstata, existem três órgãos que normalmente apresentam alterações agudas (dois deles representam também a nossa preocupação com os efeitos secundários tardios), sendo:

- Pele – a área irradiada com os campos de entrada e de saída da radiação no tratamento);
- Aparelho geniturinário, principalmente a bexiga, podendo haver efeitos a nível da uretra, da glande e, menos usual, nos testículos.

Os efeitos secundários tardios têm impacto na qualidade de vida dos pacientes.

- Aparelho gastrointestinal, principalmente o reto, podendo haver efeitos, apesar de raros, a nível do intestino delgado. Doentes com antecedentes ou com patologia hemorroidária presente têm habitualmente um incremento considerável das queixas ou mesmo uma crise de inflamação deste plexo vascular.

Os efeitos secundários tardios têm impacto na qualidade de vida dos doentes e são considerados na altura de decisão da dose a prescrever.

Assim, de acordo com a sintomatologia apresentada descrevem-se abaixo os vários efeitos:

- Portanto, a nível da pele, os efeitos agudos podem ser classificados como se mostra na tabela 1.

A nível pélvico, na pele irradiada, é raro haver casos superiores ao grau II. A sintomatologia aparece no final da segunda semana de tratamento e, caso não haja assistência, agrava-se na quinta semana de tratamento. É raro suspender-se o tratamento à próstata por radiodermite.

Habitualmente usam-se cremes hidratantes, como por exemplo o Biafine®, Bepanthen® Plus Creme, Sativa Gel® com aloe vera, Trixera® ou Ureadin Rx® Rd, duas a três vezes por dia, mas nunca imediatamente antes do tratamento diário.

- A nível do aparelho gastrointestinal, os efeitos agudos podem ser classificados de acordo com o apresentado na tabela 2.

A nível pélvico é raro haver casos superiores ao grau II. A sintomatologia aparece no final da segunda semana de tratamento, e tem tendência a agravar-se por volta da quinta semana.

Habitualmente, prescreve-se UL-250® (repor a flora intestinal) de uma forma profilática,

Tabela 1. Grau dos efeitos secundários agudos a nível dérmico

Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Eritema folicular Depilação Diminuição suor	Eritema Edema Prurido Descamação seca	Descamação húmida	Ulceração Hemorragia Necrose

Tabela 2. Grau dos efeitos secundários agudos a nível do aparelho gastrointestinal

Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Aumento na frequência ou mudança na qualidade de hábitos intestinais, sem necessitar de medicação Desconforto retal, sem necessitar de analgésicos	Diarreia, necessitando de drogas parassimpaticolíticas (por exemplo, Lomotil®) Descarga de muco, não necessitando de absorventes Dor retal ou abdominal, necessitando de analgésicos	Diarreia, necessitando de medicação parenteral Mucosite grave ou episódios de retorrágia, necessitando de absorventes Distensão abdominal	Oclusão aguda ou subaguda, fistula ou perfuração intestinal Hemorragia GI, necessitando de transfusão sanguínea Dor abdominal ou tenesmo, requerendo colostomia de derivação

Tabela 3. Grau dos efeitos secundários agudos a nível do aparelho geniturinário

Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Frequência da micção ou nictúria aumenta até ao dobro usual (pré-tratamento) Urgência ou disúria, sem necessidade de medicação	Frequência da micção ou nictúria é inferior ao período de uma hora Urgência, disúria ou espasmo da bexiga, necessitando de medicação (por exemplo, Urispás®)	Frequência da micção ou nictúria é superior ao período de uma hora Urgência, disúria ou espasmo da bexiga, necessitando de medicação como narcóticos Hematúria franca, com ou sem a presença de coágulos	Hematúria franca, necessitando transfusões sanguíneas Retenção urinária, não resultante de coágulos Ulceração ou necrose vesical

advoga-se uma boa hidratação (cerca de três litros de líquidos, sem gás, por dia), e nos casos de diarreia frequente (mais do que dois episódios por dia) o Imodium®, após cada episódio diarréico, mas nunca com toma diária superior a quatro comprimidos.

- A nível do aparelho geniturinário, os efeitos agudos podem ser classificados como se segue na tabela 3.

A nível pélvico é raro haver casos superiores ao grau II. Habitualmente, a bexiga é o

órgão mais atingido, havendo, no entanto, por vezes, queixas a nível da uretra ou da glande (se estiver incluída nos campos de tratamento).

A sintomatologia aparece no final da quarta semana de tratamento, e tem tendência a agravar-se por volta da sexta semana, podendo permanecer até quatro semanas após o final do tratamento.

Geralmente, prescreve-se Urispás® de uma forma profilática, recomenda-se uma boa

Tabela 4. Grau dos efeitos secundários tardios a nível do aparelho gastrointestinal

	Grau I	Grau II	Grau III
Clínica	Retorragias intermitentes	Retorragias persistentes	Retorragias abundantes, com falência da hemoglobina
Colonoscopia	Telangiectasias	Sangramento de contacto, com ou sem ulceração	Retorragia intraluminal frequente, com ulceração da mucosa

Tabela 5. Grau dos efeitos secundários tardios a nível do aparelho geniturinário

Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Atrofia epitelial ligeira Telangiectasia <i>minor</i> Hematúria microscópica	Poliúria moderada Telangiectasias generalizadas Hematúria macroscópica intermitente	Poliúria severa e disúria Telangiectasia severa (frequentemente com petéquias) Hematúria frequente Redução da capacidade da bexiga (< 150 cc)	Necrose com contratura de bexiga (capacidade < 100 cc) Cistite hemorrágica severa

hidratação (cerca de três litros de líquidos sem gás por dia) e, nos casos de agravamento das queixas (grau II, de uma forma mais exuberante), associa-se um anti-inflamatório e/ou um antibiótico de largo espectro. Nos casos de agravamento pode-se prescrever um esquema curto de corticoterapia.

Em relação aos efeitos secundários tardios, eles também estão relacionados com a sintomatologia apresentada.

– A nível do aparelho gastrointestinal, podem ser classificados como mostra a tabela 4.

A nível pélvico, na área irradiada é raro haver casos superiores ao grau II. A sintomatologia pode aparecer ao final de um a quatro anos, caso durante o tratamento os efeitos agudos tenham sido muito exuberantes, mas, com as novas técnicas, verifica-se uma diminuição acentuada destes sintomas.

Habitualmente solicita-se a observação e orientação pelos colegas da gastroenterologia, para a realização de exames auxiliares de diagnóstico que comprovem e classifiquem estas alterações. Prescrevem-se inicialmente supositórios de Sucalfate® ou equivalente, e nos casos refratários há, por vezes, a necessidade

da realização da aplicação de argon. Nos casos mais graves, de grau III, a oxigenoterapia hiperbárica tem excelentes resultados.

– A nível do aparelho geniturinário, podem ser classificados de acordo com a tabela 5.

A nível pélvico é raro haver casos de cistites superiores ao grau II. A sintomatologia pode aparecer ao final de um a quatro anos, com maior evidência nos casos em que, durante o tratamento, os efeitos agudos tenham sido muito exuberantes. Com as novas técnicas verifica-se a diminuição dos efeitos. No entanto, com o incremento de dose, ainda é prematuro afirmar que não possam suceder casos com graus mais elevados.

Habitualmente, solicita-se a observação e orientação pelos colegas da urologia, para a realização de exames auxiliares de diagnóstico que comprovem e classifiquem estas alterações. Prescreve-se inicialmente a instalação de protetores da mucosa, e nos casos refratários há a necessidade da realização da oxigenoterapia hiperbárica, com excelentes resultados.

Nos poucos casos verificados de grau III/IV, a cistectomia parcial ou total pode ser a solução para a melhoria na qualidade de vida

do doente e para minimizar as anemias frequentes.

46. QUAIS OS DOENTES CANDIDATOS A BRAQUIERAPIA?

A braquiterapia é um dos métodos de radiação, usada há mais de 30 anos, no tratamento do CP localizado. Existem duas modalidades: braquiterapia de baixa-taxa-dose (BQTBD) com implantes permanentes, e braquiterapia de alta-taxa-dose (BQTATD) com implantes temporários. São competitivas e podem ser usadas em monoterapia ou em combinação (*boost*) com a EBRT.

Embora sejam modalidades de radiação, são diferentes no que diz respeito ao fracionamento e taxas de dose. A BQTBD tem a grande vantagem de ser um procedimento num único tempo, e tem a seu favor dados com recuo suficiente que demonstram a sua eficácia e baixa morbilidade. A BQTBD tem sido o *gold standard* da braquiterapia de próstata em doentes de baixo risco.

Em termos de técnica, a BQTATD requer várias sessões, necessita de ser efetuada em *bunker*, e necessita de permanência do doente em ambiente controlado. Tem teoricamente a vantagem de melhor controlo da dosimetria pós-implante, permitindo uma escalada de dose.

A BQTBD recorre a implantes permanentes de iodo 125 (I^{125}) ou palladium 103 (Pd^{103}), inseridos de acordo com uma planimetria intraoperatoria ou prévia, ligados ou soltos, controlados por ecografia ou ressonância magnética (RM), por via transperineal, sob anestesia regional ou geral, de modo a distribuir a energia de forma conformacional, e limitando a dose à uretra e reto. Tem ainda a possibilidade da dosimetria poder ser ajustada intraoperatoriamente. É a técnica de radiação mais conformacional.

A dose-alvo empregue é classicamente de 140 Gy para o I^{125} e 120 Gy para o Pd^{103} . Existem várias possibilidades de combinação de diferentes energias, associação de EBRT e também, embora discutível, a adjuvância de manipulação hormonal.

A braquiterapia intersticial é recomendada nas linhas de orientação quer da AUA quer a EAU no

tratamento de CP localizado, em doentes de baixo risco e risco intermédio.

A seleção de doentes baseia-se em critérios clínicos e na estratificação de risco.

A American Brachytherapy Society (ABS) e o Groupe Européen de Curiéterapia-European Society for Therapeutic Radiation and Oncology (GES-ESTRO) elaboraram recomendações baseadas em consenso de um painel de peritos e com base nos resultados publicados, acerca das indicações e contra-indicações para a BQTBD em monoterapia (Tabela 6).

De uma forma simples e consensual poderá dizer-se que quer a BQTBD quer a BQTATD não devem ser usadas em monoterapia em doentes com risco de doença extraprostática, definido como: presença de, pelo menos, dois fatores de risco ($PSA > 20$ ng/ml; estádio > cT2b; score de Gleason > 7). Por outro lado, a presença de apenas um destes fatores não exclui o seu uso em monoterapia.

Sumariamente podem-se resumir em: situações de estádio clínico > T2c e/ou score de Gleason > 7 e/ou $PSA > 10$ ng/ml, para o caso da BQTBD.

A nova definição de grupos de prognóstico de grau de Gleason, estabelecida pela International Society of Urological Pathology (ISUP)²¹, ao diferenciar os doentes de risco intermédio, em grupo 2 (3+4) e grupo 3 (4+3), suportado pela diferente biologia e comportamento neoplásico, vai ser útil na seleção de doentes para monoterapia.

No caso do I^{125} , definem-se como dose-alvo: 145 Gy em monoterapia, e 108-110 Gy + boost de 41,4-50-4 Gy de RTX.

A associação com HT só tem indicação para citorredução e deve ser iniciada dois a três meses antes do implante. A HT adjuvante não deve ser usada por rotina, uma vez que é controversa, e estaria também por definir qual a sua duração.

São contra-indicações absolutas para BQTBD, definidas pela ABS e GES-ESTRO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3635047/table/T0005/>), as seguintes:

- Expetativa de vida inferior a cinco anos;
- Presença de metástases;
- Ausência de reto.

Tabela 6. Indicações e contraindicações para BQTBD

Critérios de seleção	ABS	CES-ESTRO
Indicações		
PSA (ng/ml)	< 10	< 10
Score de Gleason	2-6	5-6
Estádio	T1-T2a	T1c-T2a
AUA/I-PSS	1-7	0-8
Volume (cm ³)	< 60 cc	< 50 cc
Q máx (ml/s)	–	> 15
Volume residual (cm ³)	–	< 200
RTU-P	–	–
Contraindicações		
Esperança de vida	< 5 anos	< 5 anos
RTU-P	Defeito largo, irregular	Critério de exclusão
Metástases	Critério de exclusão	Critério de exclusão
Volume de próstata	> 60 cc	> 50 cc
HBP	Contraindicação relativa	Não exclui
Interf de arco público	Contraindicação relativa	Não exclui
Coagulopatia	Contraindicação relativa	Critério de exclusão
Vesículas seminais + suspeita de invasão	Contraindicação relativa	Critério de exclusão

As contraindicações relativas mais importantes são:

- Ressecção transuretral (RTU-p) da próstata prévia – por dois motivos: o primeiro prende-se com o defeito da loca prostática, tanto pela irregularidade como pela dimensão, uma vez que dificulta e pode prejudicar o planeamento; em segundo lugar, pelo risco de incontinência, embora os resultados publicados sejam controversos, aceita-se que o risco rondará os 10%. Não existem estudos sobre os resultados com a incisão transuretral (ITU-p) uni ou bilateral. Do ponto de vista prático, a decisão deve ser ponderada caso a caso. Em casos de sintomas de esvaziamento importantes, com

próstatas pequenas, poderá ser efetuado uma ITU-p no mesmo tempo cirúrgico, com derivação suprapúbica de segurança;

- Interferência de arco público – aceita-se como regra que não deverá exceder os 25%. Esta interferência limita ou impede a inserção de fontes nas coordenadas pré-definidas. Pode ser avaliada através de ecografia endocavitária ou com TC pélvica. Este facto explica também a limitação de volume, definida nos consensos (50-60 cm³). Existem técnicas que podem colmatar esta dificuldade através da litotomia exagerada ou com planeamento, e respetiva dosimetria faseada, ou poderá ser efetuada uma citorredução através de manipulação hormonal;

- Presença de "lobo médio" – condiciona o planeamento e a respetiva dosimetria, uma vez que poderá ser tecnicamente difícil a colocação de fontes, com risco de migração. Mais uma vez, deve ser equacionado caso a caso, e poderá eventualmente ser efetuada uma ressecção transuretral deste lobo, no mesmo tempo cirúrgico. É um procedimento relativamente simples e seguro, embora podendo obrigar a tempo de internamento hospitalar suplementar;
- Envolvimento extenso das vesículas seminais – em que se configura uma doença localmente avançada.
- Doença inflamatória pélvica – pelos riscos agravados de toxicidade gastrointestinal, que podem ser graves;
- Radiação prévia – pelo efeito cumulativo e toxicidade;
- Limitação osteoarticular da anca – pela incapacidade de litotomia ou mesmo de litotomia exagerada.

Os resultados e as morbilidades de um implante estão diretamente relacionados com a seleção do doente e com a precisão e técnica do implante.

Existem várias modificações da técnica, desde o pré-planeamento, ao planeamento em tempo-real, à dosimetria intraoperatória, ao pré-carregamento das fontes em agulhas, ao carregamento das fontes mediante planeamento em tempo real, ao uso de sementes soltas com espaçadores ou através de dispositivos de libertação (*mick-applicator*), ou sementes ligadas com espaçamento fixo ou variável, ao implante efetuado sob controlo ultrassonográfico e/ou com ajuste de intensificador de imagem.

Os parâmetros mais importantes que definem um bom implante são a percentagem da dose-alvo administrada em 90% da próstata (D90), que deverá ser superior a 120%, idealmente perto dos 170-180 Gy, e o volume de próstata que recebe 100% da dose prescrita (V100), que deverá ser superior a 90%.

Em relação à toxicidade, nomeadamente a uretral, existem dois parâmetros a ter em conta:

a dose administrada na uretra deve ser inferior a 150% da dose-alvo, isto é, deverá ser inferior a 200 Gy (UD150), e o volume da uretra, que pode receber mais do que 125% da dose-prescrita (UV125), deverá ser inferior a 1 cm³.

Através das curvas de isodose, não deverão existir áreas acima dos 150% da dose-prescrita no interior da próstata.

Após a conclusão do implante, deverá ser confirmado o número de fontes inseridas, através de intensificador de imagem, e conferido com o número de fontes que foram disponibilizadas para o implante, para efeitos de controlo do número de fontes inseridas no paciente, mas também como medida de proteção do ambiente e profissionais contra radiações.

À quatro a seis semanas deverá ser efetuada dosimetria de controlo, através de TC, e confirmados os parâmetros de boa qualidade do implante.

O seguimento imediato do doente deverá ser efetuado às 24 horas e oitavo dia do implante, com especial ênfase na avaliação de sintomas e exame do períneo.

O seguimento oncológico deverá ser efetuado com avaliação clínica e determinação sérica do PSA total de três em três meses, durante os primeiros cinco anos, e depois anualmente.

47. QUAIS OS RESULTADOS DA BRAQUITERAPIA?

Na avaliação dos resultados de qualquer técnica para tratamento oncológico há que, em primeiro lugar, definir os objetivos *end-points*. Os objetivos mais frequentemente usados são a sobrevida livre de progressão bioquímica (SLPB), a SG e a sobrevida específica de cancro (SEC).

A moderna braquiterapia com implantes permanentes de baixa taxa de dose (BQTBD) é usada há cerca de duas décadas, estando largamente difundida e com resultados sólidos e robustos.

A BQTBD tem sido usada maioritariamente em doentes com doença de baixo risco, definida segundo os critérios NCCN (cT1-T2a; PSA < 10 ng/ml; score de Gleason (SG) ≤ 6) e nalguns casos de risco intermédio (cT2b-T2c; SG 7; PSA 10-20 ng/ml).

A recidiva bioquímica após braquiterapia consiste numa elevação dos valores do PSA total, segundo dois critérios mais usados:

- Phoenix – nadir + 2 ng/ml;
- *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) – três subidas consecutivas acima do nadir, com intervalos de três meses.

É importante referir que podem existir flutuações do PSA nos primeiros dois anos, fenómeno conhecido como *PSA bounce* – definido como um aumento de pelo menos 0,2 ng/ml acima do nadir, seguido de baixa espontânea para valores iguais ou inferiores ao nível pré-*bounce*^{35,36}.

Nem todos os doentes com recidiva bioquímica progridem para doença metastática ou morte, estima-se que somente um terço. O tempo para recorrência é um fator prognóstico importante quanto à presunção de recorrência local e progressão para doença metastática, assim como o tempo de duplicação do PSA.

Doentes com PSA > 0,5 ng/ml, que permanecem estáveis, podem estar livres de doença.

Os resultados do tratamento com BQTBD são consistentes em toda a literatura publicada. Para doentes com doença de baixo risco a SLPB, quando aplicado o critério de Phoenix, aos cinco anos é de 92,8%³⁷; 94,6%³⁸; 98,9%³⁹; 92,9%⁴⁰, aos 10 anos entre 87-94%⁴¹, segundo uma revisão publicada em 2009, e aos 15 anos de 85,9%⁴², segundo os resultados de Seattle, publicados em 2010.

Os resultados da BQTBD, quando comparada com a EBRT nos grupos de baixo risco e de risco intermédio, foram revistos num estudo canadiano retrospectivo publicado em 2015, que englobou 7974 doentes tratados com BQTBD, ou com EBRT, ou com BQTATD + EBRT, entre 1994 e 2010, e que mostra que a BQTBD em monoterapia para doentes de baixo risco e risco intermédio não é inferior aos resultados com a EBRT isolada ou associada a BQTATD⁴³.

Os efeitos secundários mais comuns são:

- Urinários – são os mais frequentes, podendo ser de enchimento ou de esvaziamento. Cerca de 50% dos doentes têm algum grau de incômodo imediatamente após o implante, a

esmagadora maioria de grau I. Em média, aos 12 meses cerca de 90% regressam à situação basal, e aos 10 anos cerca de 95% dos doentes não tem sintomas urinários. Os fatores preditivos são obviamente o score de base e o volume prostático. A taxa de retenção urinária é, em média, de 5-10%, a maioria resolvida com cateter uretral de curta duração (uma a duas semanas); cerca de 2-3% dos doentes requerem algum tipo de instrumentação desde dilatações uretrais (1,7%), cateterismo (2,7%) até RTU-p (0,4%)^{44,45}.

- Retais – existe alguma sintomatologia irritativa durante o primeiro e o segundo anos pós-implante (20-30%), maioritariamente de grau I; retorragias estão descritas entre 2-7%; ulcerações ou fistulas retouretrais são raríssimas (< 0,01%);
- Disfunção erétil – a idade e o score pré-tratamento são os fatores preditivos mais importantes. Em termos globais, aos oito anos, a capacidade erétil está preservada em 60-80% dos doentes com menos de 60 anos, reduzindo para 55-60% nos doentes com 60-70 anos, e 20-30% nos doentes acima dos 70 anos⁴⁶. Globalmente, 50% dos doentes tem função erétil preservada aos oito anos, sendo que cerca de 30% destes necessitam de recurso a inibidores da 5-fosfodiesterase. Existem, porém, séries com taxas de manutenção de ereção satisfatória aos cinco anos de 82%⁴⁷.

Como nota final existem centros e estudos a decorrer com escalada de dose de 145 Gy para 160 Gy (no caso de I¹²⁵), permitindo a obtenção de D90 (dose distribuída em 90% do volume da próstata) de cerca de 180 Gy, com excelentes resultados e baixa toxicidade.

48. QUE DIFERENÇA ENTRE BRAQUITERAPIA DE BAIXA E ALTA DOSE?

Quer a BQTBD com implantes permanentes quer a BQTATD com implantes temporários são técnicas competitivas e, embora não existam ensaios aleatorizados comparativos, os dados disponíveis

permitem inferir que ambas são igualmente eficazes, estádio a estádio, com uma elevada taxa de controlo da doença.

A BQTBD recorre à colocação de pequenas fontes permanentes, distribuídas pelo órgão, de acordo com várias métodos de planimetria e implantadas com recurso a várias modalidades de dosimetria. É usada em monoterapia e associada à EBRT como *boost*, no tratamento do CP localizado, como alternativa à prostatectomia radical e à EBRT, segundo indicações e estratificação de risco, bem fundamentadas e reconhecidas pelas diferentes sociedades⁴⁸⁻⁵⁰. É um procedimento realizado num único tempo, com baixa estadia hospitalar, podendo mesmo ser efetuado em ambulatório, e tem resultados favoráveis com tempo de recuo elevado, em termos de sobrevida livre de doença, controlo bioquímico e baixa toxicidade^{42,51-55}. A reduzida taxa de complicações imediatas e tardias, mesmo com escalada de dose, associadas a diferentes técnicas de implante e desenvolvimento de novos planeamentos computorizados, permitiu um aumento da acessibilidade e popularidade, que fizeram da BQTBD o procedimento *gold standard* da braquiterapia da próstata para doentes de baixo risco.

A BQTAD é uma modalidade de braquiterapia em que a fonte radioativa, usualmente iridium 192 (¹⁹²Ir) ou cobalto 60 (⁶⁰Co), largamente difundida e disponível, é aplicada temporariamente, mediante um aplicador com recurso a equipamento que é usado desde há 30 anos, também disponível e comum a tratamentos de neoplasias de outros órgãos. O posicionamento da fonte no aplicador e o fracionamento da dose podem ser livremente programados, com controlo preciso através de planimetria e dosimetria em tempo-real, permitindo uma elevada precisão. Inicialmente, a BQTAD foi introduzida como suplemento da EBRT, mas desde o final da última década tem sido usada em monoterapia para doentes de baixo risco e intermédio.

As indicações para braquiterapia com estas duas modalidades BQTBD e BQTAD estão bem estabelecidas nas recomendações da ABS e de GEC-ESTRO⁵⁶⁻⁵⁸. Mas, de um modo simplificado, as duas modalidades de braquiterapia não devem

ser usadas, em monoterapia, em doentes com risco de doença extraprostática, consensualmente aceite como presença de, pelo menos, dois fatores de risco: PSA > 20 ng/ml; estádio clínico superior a T2b; score de Gleason > 7. O risco intermédio (presença de, pelo menos, um dos fatores de risco enunciados) não é uma contra-indicação absoluta para tratamento com monoterapia, quer com a BQTAD quer com a BQTBD.

Em termos de técnica de implante, ambas são similares: desde a preparação intestinal, antibioticoterapia profilática, avaliação do risco de trombose venosa profunda e respetiva manipulação de fármacos, ao posicionamento do doente, anestesia, planimetria mediante recurso a ecografia endocavitárias (pré-tratamento ou intraoperativa). Ambas necessitam de um plano de tratamento que inclui a posição das agulhas, número, e comprimento das fontes (no caso da BQRBD), ou número e localização das agulhas (no caso da BQTAD), conformação e volume da próstata. O equipamento de ultrassons é combinado com uma grelha de coordenadas (*template*) e a sonda assente num posicionador. O plano de carregamento das fontes transmite coordenadas ao sistema computorizado, de acordo com o *template* acoplado, definindo o local exato de inserção de cada agulha. A partir deste ponto as técnicas divergem, sendo que na BQTBD as fontes são deixadas nas coordenadas certas mediante a remoção de agulha a agulha, mediante controlo ecográfico e/ou fluoroscópico, sem possibilidade de remoção das mesmas, uma vez já implantadas. Além da dosimetria intraoperatória, o controlo de qualidade do implante é efetuado com TC entre a quarta e a sexta semanas pós-implante, com recurso a histogramas de dose-volume. No caso da BQTAD, as fontes são removidas em cada sessão, o que implica que a dosimetria seja diferente, só sendo possível no decurso do tratamento e de acordo com o fracionamento da dose, o que, por sua vez, implica a introdução de dois parâmetros diferentes: taxa de dose e dose por fração da dose-alvo (D100, D90 para CTV1, CTV2 e CTV3). Existem também parâmetros para o controlo de dose na uretra, bexiga e reto, para ambas as técnicas.

Em termos de dose, a BQTBD tem parâmetros bem estabelecidos para monoterapia (140-160 Gy) e para tratamento combinado com EBRT (40-50 Gy EBRT + 100-110 Gy de boost BQT). A BQTATD usa diferentes esquemas de fractionamento, podendo ser efetuada uma vez ou em várias vezes. A ABS propõe três esquemas para monoterapia e quatro para tratamento combinado. Dependendo do esquema usado, em cada sessão as doses administradas tem um intervalo de tempo de seis horas. A título de exemplo, um dos esquemas mais correntes é 3*10.5-11 Gy com uma a duas semanas de intervalo.

Vale a pena referir que as doses biologicamente efetivas, quando comparadas a BQTBTS e a BQTATD, podem ter diferenças importantes, sendo esta uma apreciação que transcende o objetivo desta abordagem.

Simplificando e comparando as duas diferentes técnicas ou métodos de braquiterapia: para a BQTBD os dois parâmetros mais importantes na dosimetria de controlo são o D90 (90% da próstata que recebe a dose prescrita, por exemplo, 140 Gy), que deve ser perto ou superior a 120% da dose prescrita, e o V100 (o volume de próstata que recebeu 100% da dose prescrita); para a BQTATD o parâmetro mais importante é o V100, em que é recomendado que seja superior a 90% da dose prescrita (V100 > 90%).

Em conclusão, ambas as modalidades de braquiterapia só podem ser comparáveis em doença de baixo risco. Existem ainda poucos resultados do uso de BQRATD em monoterapia, quer no que diz respeito à taxa de sucesso quer no que diz respeito à taxa de complicações⁵⁹⁻⁶². A BQTATD permite uma distribuição de dose menos homogénea, permitindo concentrações maiores na zona do tumor (maiores V150 e V200), permitindo minorar as doses nos órgãos em risco (uretra, bexiga e reto), através do planeamento e dosimetria mais flexíveis e à custa de uma menor conformacionalidade. É impossível a reversão de *hot spots* após braquiterapia de baixa dose, ao passo que a alta taxa, permite compensações através dos fractionamentos, o que permite antever um papel mais relevante no tratamento de doença extracapsular.

De igual modo, não existindo restrições de migração de fontes ou de emissão de radiação pelo paciente, a par do menor edema devido ao curto período de tratamento, parece aliciante o uso de BQTATD para o tratamento de doença mais agressiva e com maior probabilidade de extensão extracapsular.

Por outro lado, em termos de braquiterapia com implantes permanentes de baixa taxa, esta tem a seu favor os excelentes resultados aos 15 anos, para doença de baixo risco, custo e menor duração do procedimento (um dia vs. 46 semanas). Ambas as técnicas são muito dependentes da experiência individual. Foram apresentados em 1998, na ASTRO Meeting – Phoenix, os resultados comparativos entre as duas técnicas.

49. QUAL O LUGAR PARA A ASSOCIAÇÃO DE BRAQUITERAPIA E RADIOTERAPIA EXTERNA?

O prognóstico para homens com CP clinicamente localizado, de alto risco, tratados com radioterapia externa (EBRT) tem melhorado significativamente nos últimos 25 anos. Com a associação do tratamento de privação androgénica (bloqueio hormonal) ao tratamento de EBRT 3D conformacional e às doses usadas com esta técnica, em 1988, Zagars, et al.⁶³, num estudo aleatorizado prospectivo, referia o aumento da sobrevida específica sem doença e da SG. Para além disso, o incremento de dose para 78-80 Gy trouxe melhorias na sobrevida livre de recidivas bioquímicas. No entanto, mesmo com estas melhorias, os doentes com CP de alto risco continuam a ser um desafio terapêutico para as equipas multidisciplinares.

Em 2009, Stock, et al.⁶⁴ publicaram o uso da terapêutica trimodal, implante de braquiterapia com palladium 103 (Pd¹⁰³) associado à EBRT e ao bloqueio hormonal, em pacientes com doença de alto risco, com score de Gleason 8-10, numa série de doentes tratados entre 1994 e 2006, concluindo haver uma melhoria no controlo da doença à distância, aumento da sobrevida específica da doença e controlo bioquímico a longo prazo.

Em 2011, Carpenter, et al.⁶⁵ publicaram o uso da terapêutica trimodal, em pacientes com doença extraprostática (biopsia prostática com invasão seminal, presença de gânglios positivo histologicamente comprovada ou classificados clinicamente como T3), numa série de doentes tratados entre 1992 e 2004, concluindo haver um aumento do controlo bioquímico a longo prazo, identificando numa análise multivariada como fator preditivo a administração de doses radiobiológicas eficazes (BED) superiores a 200 Gy, com significância estatística.

O racional baseia-se na possibilidade da braquiterapia poder aumentar a dose local e, em associação com a radioterapia ganglionar pélvica, poder melhorar os resultados na doença de alto risco, onde taxas de controlo bioquímico do PSA de 85-90% poderão ser obtidas em grandes coortes de pacientes.

No Japão, a associação da braquiterapia, com implantes permanentes com sementes, associada ao tratamento de radioterapia externa começou a fazer parte das *guidelines* nacionais no tratamento do CP localizado na doença de alto risco. O estudo publicado em 2012 por Konaka, et al.⁶⁶, com o uso da terapêutica trimodal, ou, mais recentemente, o estudo publicado em 2014 por Ohashi, et al.⁶⁷, com o uso da associação braquiterapia e EBRT, sem bloqueio hormonal (tratamento bimodal), vêm reforçar esta abordagem terapêutica com melhoria nos resultados.

50. QUAIS AS COMPLICACÕES DA BRAQUITERAPIA E COMO TRATÁ-LAS?

As complicações relacionadas com a radiação pós-braquiterapia são fundamentalmente geniturinárias e do trato gastrointestinal baixo. Deverem ser classificadas de acordo com a graduação RTOG/EORTC, para a morbilidade aguda e tardia⁶⁸. Em termos de toxicidade aguda, a severidade varia desde a duplicação da frequência urinária ou nictúria, disúria e urgência, que não requerem tratamento farmacológico (grau I) até à hematúria com necessidade transfusional, obstrução urinária,

ulcerações ou necrose, com necessidade de intervenção (grau IV). Já no que diz respeito à toxicidade tardia (superior a três anos), varia entre o grau I (atrofia epitelial *minor*, telangiectasias mínimas ou micro-hematuria; aumento do trânsito intestinal < cinco vezes, dejeções mucosas ou hemorrágicas *minor*) até ao grau IV (necrose vesical, diminuição da capacidade e acomodação < 100 ml, cistite hemorrágica severa; necroses intestinais ou fístulas).

A uretrite e prostatite induzidas pela radiação podem traduzir-se em aumento de frequência urinária, urgência, nictúria, hesitação, jato enfraquecido e disúria terminal, e podem manifestar-se a partir da segunda e terceira semanas de implante, com um pico de intensidade aos dois meses, com melhoria gradual ao sexto a nono mês.

Cerca de 90% dos doentes têm algum sintoma geniturinário, de grau I ou II, durante os primeiros 12 meses pós-implante⁶⁹. Por outro lado, somente cerca de 1,5% tem toxicidade de grau IV. Os α-bloqueantes, os inibidores da 5-fosfodiesterase e o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) melhoraram geralmente os sintomas na fase aguda (grau II).

A retenção urinária aguda (RUA) tem uma taxa de incidência variável, consoante as séries, entre 1 a 5,5%, atingindo nalguns casos 42%⁷⁰⁻⁷². Os fatores preditivos de risco para RUA, permanente ou transitória são o volume de próstata pré-tratamento, mesmo e se manipulados com hormonoterapia citorredutora, e o score de sintomas. Um dado interessante é que não foi encontrado significado estatístico nos parâmetros de qualidade de implante, nomeadamente o D90, V100 e V200.

A estenose da uretra e a toxicidade tardia de grau III (frequência severa, disúria, hematúria frequente e redução de capacidade vesical < 150 ml) ocorrem em cerca de 9-10% dos doentes. A toxicidade de grau IV ocorre em cerca de 0,4% dos doentes, e implica normalmente derivação urinária e colostomia⁷³. A dose recebida pela uretra é o fator preditivo mais importante para este tipo de complicações graves, pelo que um bom implante com uma dosimetria cuidada é a chave para prevenção destas complicações. Os parâmetros

mais importantes em termos de histograma de dose/volume para a uretra são essencialmente dois: D30% < 150% (30% do volume da uretra não deve receber mais de 150% da dose prescrita) e D1% < 200 Gy (1% do volume da uretra não deve receber mais de 200 Gy).

Para diminuir este risco foram desenvolvidos métodos de planeamento periférico modificado associado a dosimetria intraoperatória, recurso a espaçamento variável e até, em última análise, o recurso a atividades diferentes, de modo a reduzir a dose na uretra, mantendo uma boa qualidade da taxa de implante com D90 elevados.

A toxicidade retal desenvolve-se normalmente após o primeiro ano e persiste durante mais um ou dois anos. A taxa de toxicidade grau II e grau III é de 2-12%, e de 0,4-2% para o grau IV⁷⁴.

A taxa de impotência aos dois anos após brachiterapia de baixa taxa de dose é de 21%, com um incremento até 42% aos cinco anos, sem recurso a medicação⁷⁵.

Não obstante, em conclusão, a taxa de toxicidade de longo tempo reportada aos 10 anos, em termos de qualidade de vida e função sexual, é bastante satisfatória⁷⁴, existindo uma pequena percentagem de doentes com sintomas urinários leves e muito poucos com sintomas acentuados, com taxas de 62,9% de manutenção da capacidade erétil espontânea.

BIBLIOGRAFIA

1. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol*. 2007;84(1):84-101.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941;1:293-7.
3. Lu JP, Monardo L, Bryskin I, et al. Androgens induce oxidative stress and radiation resistance in prostate cancer cells through NADPH oxidase. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(1):39-46.
4. Zietman AL, Nakfoor BM, Prince EA, Gerweck LE. The effect of androgen deprivation and radiation therapy on an androgen-sensitive murine tumor: an *in vitro* and *in vivo* study. *Cancer J Sci Am*. 1997;3(1):31-6.
5. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, et al. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2000 Sep 13; 284(10):1280-3.
6. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw IlaCroce 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.
7. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama*. 2008;299(3):289-95.
8. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):451-9.
9. European Association of Urology Guidelines. 2016 Edition presented at the 31st Annual Congress of EAU in Munich.
10. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Tangen CM. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. American Urological Association; <https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer.cfm>, accessed on 01.02.2016.
11. Laverdière J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol*. 2004;171(3):1137-40.
12. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005 Nov;6(11):841-50.
13. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM, et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29(4):755-61.
14. Ebara S, Manabe D, Kobayashi Y, et al. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Acta Medica Okayama*. 2007;61(6):335-40.
15. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360(24):2516-27.
16. Bolla M, Van Tienhoven G, Ward P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11):1066-73.
17. Ward P, Mason D, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2104-11.
18. Mottet N, Peneau M, Mazeron JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol*. 2012;62(2):213-9.
19. Okubo M, Nakayama H, Itonaga T, et al. Impact of the duration of hormonal therapy following radiotherapy for localized prostate cancer. *Oncol Lett*. 2015; 10(1):255-9.
20. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Jama*. 2011; 306(21):2359-66.
21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
22. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, 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.
23. Merino T, San Francisco IF, Rojas PA, Bettoli P, Zúñiga A, Besa P. Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. *BMC Cancer*. 2013;13:530.
24. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(5):436-45.

25. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(1): 33-7.
26. Antolak JA, Rosen II, Childress CH, Zagars GK, Pollack A. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(3):661-72.
27. Juneja P, Kneebone A, Booth JT, et al. Prostate motion during radiotherapy of prostate cancer patients with and without application of a hydrogel spacer: a comparative study. *Radiat Oncol.* 2015;10:215.
28. Bakiu E, Telhaj E, Kozma E, et al. Comparison of 3D CRT and IMRT Treatment Plans. *Acta Inform Med.* 2013;21(3):211-2.
29. Rudat V, Nour A, Hammoud M, Alaradi A, Mohammed A. Image-guided intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: Analysis of interfractional errors and acute toxicity. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(2):109-17.
30. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(10):1233-9. Erratum in *JAMA* 2008 Feb 27;299(8):899-900.
31. DeWeese TL, Song DY. Radiation dose escalation as treatment for clinically localized prostate cancer: is more really better? *JAMA.* 2005;294(10):1274-6.
32. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):464-73.
33. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2): 877-82.
34. Henderson D, Tree A, van As N. Single fraction external beam radiotherapy for localized prostate Cancer: a planning study. *2017;29(3):e87*
35. Aaltomaa SH, Kataja VV, Lahtinen T, Palmgren JE, Forsell T. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent I125 seed brachytherapy--morbidity and outcome results. *Radiat Oncol.* 2009; 91(2):213-6.
36. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology.* 2004; 63(1):110-3.
37. Tanaka N, Asakawa I, Katayama E. The biochemical recurrence-free rate in patients who underwent prostate low-dose-rate brachytherapy, using two different definitions. *Radiat Oncol.* 2014;9:107. Published online 2014 May 6. doi: 10.1186/1748-717X-9-107.
38. Keyes M, Crook J, Morris WJ, et al. Canadian prostate brachytherapy in 2012. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(1-2):51-8.
39. Gómez-Iturriaga Piña A, Crook J, Borg J, Lockwood G, Fleshner N. Median 5 year follow-up of 125Iodine brachytherapy as monotherapy in men aged<or=55 years with favorable prostate cancer. *Urology.* 2010;75(6):1412-6.
40. Martell K, Usmani N, Sloboda R, et al. Comparing outcomes for intermediate and low-strength seeds in prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2011;10:592.
41. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulias V. Brachytherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Adv Urol.* 2009; 2009:327945.
42. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):376-81.
43. Smith GD, Pickles T, Crook J, et al. Brachytherapy Improves Biochemical Failure-Free Survival in Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer Compared With Conventionally Fractionated External Beam Radiation Therapy: A Propensity Score Matched Analysis. *Int J Radiat Oncol.* 2015;91(3):505-16.
44. Keyes M, Miller S, Moravan V, et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1023-32.
45. Crook J, Fleshner N, Roberts C, Pond G. Long-term urinary sequelae following 125Iodine prostate brachytherapy. *J Urol.* 2008; 179(1):141-5, discussion 146.
46. Hayden AJ, Keyes M, Moravan V, McKenzie M, Pickles T. Erectile function following I125 permanent prostate brachytherapy: 5 and 8 years results in 1411 men. *Radiat Oncol.* 2010;96:s3.
47. Crook J, Borans A, Evans A, et al. 10-year experience with I-125 prostate brachytherapy at the Princess Margaret Hospital: results for 1,100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5): 1323-9.
48. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44: 789-99.
49. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/ EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2000;57:315-21.
50. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(2):162-200.
51. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012;109(Suppl 1):22-9.
52. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:362-8.
53. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:421-32.
54. Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, et al. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology.* 1998;51:884-9. discussion 889-90.
55. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol.* 2006;24(3): 289-95.
56. Kovács G, Pötter R, Loch T, et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2005;74:137-48.
57. Hsu I-C, Yamada Y, Vigneault E, Pouliot Jean. American Brachytherapy Society Prostate High-Dose Rate Task Group. Retrieved 15-03-2010, 2010, from: <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/index.cfm>.
58. Merrick GS, Zelefsky MJ, Sylvester J, Nag S, Bice W. American Brachytherapy Society Prostate Low-Dose Rate Task Group. Disponível em: http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/prostate_low-doserate-taskgroup.pdf.
59. Burchardt W, Skowronek J, Lyczek J. Samodzielna brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego – alternatywa w wczesnym stopniu zaawansowania. *Przegl Urol.* 2012;4:33-8 [Polish].
60. Kanikowski M, Skowronek J, Milecki P, et al. Brachyterapia HDR raka gruczołu krokowego. *Urologia Polska.* 2007;2:5-11 [Polish].
61. King CR. LDR vs HDR brachytherapy for localized prostate cancer- the view from radiobiological models. *Brachytherapy.* 2002; 1(4):219-28.
62. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol.* 2004;171:1098-104.

63. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14(6):1085-91.
64. Stock RG, Cesaretti JA, Hall SJ, Stone NN. Outcomes for patients with high-grade prostate cancer treated with a combination of brachytherapy, external beam radiotherapy and hormonal therapy. *BJU Int.* 2009;104(11):1631-6.
65. Carpenter TJ, Forsythe K, Kao J, Stone NN, Stock RG. Outcomes for patients with extraprostatic prostate cancer treated with trimodality therapy, including brachytherapy, external beam radiotherapy, and hormone therapy. *Brachytherapy.* 2011;10(4):261-8.
66. Konaka H, Egawa S, Saito S, et al. Tri-Modality therapy with I-125 brachytherapy, external beam radiation therapy, and short- or long-term hormone therapy for high-risk localized prostate cancer (TRIP): study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. *BMC Cancer.* 2012;12:110.
67. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Momma T, et al. Combined brachytherapy and external beam radiotherapy without adjuvant androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2014;9:13.
68. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.
69. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, Sylvester J, Clarke D. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:653-73.
70. Locke J, Ellis W, Wallner K, Cavanagh W, Blasko J. Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:712-9.
71. Crook J, McLean M, Catton C, Yeung I, Tsiliias J, Pintilie M. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:453-60.
72. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol.* 1998;160:1379-82.
73. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1261-6.
74. Emara AM, Chadwick E, Noves JP, Abdelbaky AM, Laing RW, Langley SE. Long-term toxicity and quality of life up to 10 years after low-dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2012;109:994-1000.
75. Park DS, Oh JJ, Jang WK, Jee SH, Shin HS. Low-dose-rate brachytherapy for low- and intermediate-risk groups of localized prostate cancer. *Korean J Urol.* 2009;50:656-62.

Recidiva bioquímica

A. Cleto e A. Fraga

51. QUAL A DEFINIÇÃO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EM DOENTES OPERADOS?

No cancro da próstata (CP), após prostatectomia radical, existe um consenso bem definido internacionalmente – *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *European Association of Urology* (EAU) – de recidiva bioquímica, traduzido na subida em crescendo do valor de antígeno prostático específico (PSA) acima de 0,2 ng/ml, obtido em duas determinações sucessivas e em crescendo¹.

52. QUAL A DEFINIÇÃO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EM DOENTES IRRADIADOS?

Após a realização de radioterapia (RT), a queda do PSA é lenta com períodos variáveis até atingir o nadir. Dependendo do valor basal, o nadir pode demorar, em média, 18 meses a ser alcançado.

Presentemente, a definição considerada como padrão para recorrência bioquímica (BF) após RT é a da *Radiation Therapy Oncology Group-American Society for radiation Oncology Phoenix* (RTOG-ASTRO Phoenix), em que a BF é o momento em que o valor do PSA após o tratamento é ≥ 2 ng/ml acima do nadir. Entende-se como nadir o valor de PSA mais baixo, atingido após a conclusão da RT.

Esta definição tem uma boa sensibilidade e especificidade quando utilizada na RT isolada ou

associada à hormonoterapia (HT), e veio substituir a definição da ASTRO *consensus* que definia a BF da doença após três valores consecutivos de PSA aumentados, depois de se atingir o valor do nadir.

Aqui, a data da BF era tida como o ponto intermédio entre a data do nadir e o primeiro aumento de PSA ou qualquer momento que levasse ao início do tratamento de salvação. Esta tinha como limitação estar dependente do *follow-up* e, uma vez que era *backdated*, tinha potencial para mais falsos positivos secundários às oscilações benignas do PSA associadas à HT, à braquiterapia (BT) e à radioterapia externa (EBRT).

A vantagem da definição da Phoenix é estabelecer a data da BF de uma forma não *backdated*, mas num momento preciso, que diferentes autores denominam como *at call*.

Zietman, et al. concluíram que, com esta nova definição, a falência do PSA tem 3-5% de falsos positivos, e Kuban, et al. sugeriram também que é mais sólida e aplica-se a todos os grupos de risco de recorrência da doença².

53. COMO DIFERENCIAR RECIDIVA LOCAL DE DOENÇA À DISTÂNCIA?

Uma vez confirmada a recidiva bioquímica, é importante conseguir diferenciar entre recidiva local e recidiva à distância, pois isso poderá implicar diferentes possibilidades de terapêutica de salvação.

A subida do PSA, por si só, não é suficiente para distinguir entre recidiva local e recidiva à distância.

Para ajudar a responder a essa importante questão, torna-se necessário conhecer os dados clínicos prévios à cirurgia – estadiamento clínico, PSA, grau Gleason da biopsia – e após a cirurgia radical – estadiamento patológico, grau de Gleason da peça operatória, cinética do PSA –, bem como os dados imagiológicos mais recentes obtidos a partir nomeadamente de ressonância magnética multiparamétrica (RMmp), cintilograma e (tomografia por emissão de positrões) PET.

Conjugando as variáveis preditivas de recorrência (tempo de recidiva bioquímica > ou < dois anos; grau Gleason da peça operatória; invasão ou não das vesículas seminais; presença de gânglios positivos ou não; PSAv < 0,75 ng/ml/ano; PSA-DT) com os dados imagiológicos, é possível obter uma boa acuidade de diagnóstico diferencial entre recidiva local ou sistémica³.

54. QUAL A UTILIDADE DOS MONOGRAMAS NA ABORDAGEM DE RECIDIVA BIOQUÍMICA?

Os monogramas são instrumentos que usam alguns parâmetros clínicos para calcular a probabilidade de sobrevivência livre de recorrência bioquímica (BDFS) após um tratamento local definitivo como a prostatectomia radical (RP), EBRT, ou BT e poder predizer os resultados terapêuticos após um tratamento de salvação. Idealmente, deveriam ter valor preditivo para avaliar a probabilidade de progressão local/locorregional, de metástases à distância, assim como para a sobrevivência específica de cancro (CSS) e sobrevivência global (OS). Geralmente utilizam fatores preditivos como o PSA pré e pós-tratamento, a sua cinética, a histologia do tumor, o estadiamento e o tipo de terapêutica instituída para a doença.

O monograma apresentado por Stephenson, et al. tem como objetivo predizer a probabilidade de sobrevivência livre de progressão (PFS) aos

6 anos nos doentes com BF após RP, e foi estabelecido através de 11 parâmetros, nomeadamente: PSA pré-RP, Gleason, invasão das vesículas seminais, extensão extracapsular, *status* das margens cirúrgicas, metastização ganglionar, aumento persistente de PSA, PSA pré-radio-terapia de salvação (SRT), PSA-DT, HT e dose de EBRT.

Igualmente, o *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) desenvolveu um monograma para doentes submetidos a EBRT utilizando parâmetros pré-tratamento, como o estádio, grau Gleason, HT neoadjuvante, o PSA pós-RT, assim como a dose total administrada.

Kattan, et al. criaram um monograma para doentes tratados com BT utilizando parâmetros como o estádio, grau Gleason e coadministração de EBRT.

Os monogramas apresentam limitações, pois baseiam-se em estudos retrospectivos e heterogêneos. No entanto, podem servir de uma forma individualizada para aconselhamento de tratamento em alguns doentes, mas não como recomendações de orientação clínica⁴.

55. QUANDO NÃO INDICAR TRATAMENTO NA RECIDIVA BIOQUÍMICA?

Uma vez confirmada a recidiva bioquímica, não é fácil optar pelo não tratamento – fazer apenas vigilância clínica –, até porque as opções terapêuticas existentes para estes casos apresentam melhores resultados do que a vigilância clínica.

Contudo, discutindo o assunto com o doente, pode assumir-se o risco de opção apenas pela vigilância clínica até que surja metastização nos seguintes casos:

- Recusa do doente em realizar terapêutica;
- Doentes com esperança média de vida < 10 anos e elevada comorbilidade;
- Doentes com critérios de baixo risco progressão: PSA-DT > 12 meses, grau de Gleason < 7 (3+4), tempo para recidiva bioquímica > três anos, estádio patológico pT2.

Para estes doentes, pode ser expetável um tempo médio para a metastização de oito anos, sendo nesses casos aceitável não realizar tratamento⁵.

56. QUAIS AS OPCÕES NA RECIDIVA BIOQUÍMICA PÓS-PROSTATECTOMIA?

Antes de escolher qualquer medida terapêutica, é bom ter presente que cerca de 50% dos casos de recidiva bioquímica pós-prostatectomia radical, nunca se traduzirão em progressão clínica – *EAU Guidelines on Prostate Cancer*.

De qualquer modo, são as seguintes as modalidades terapêuticas disponíveis após recidiva bioquímica: vigilância ativa; cirurgia dirigida a recidiva ganglionar isolada; radioterapia externa salvação; radioterapia externa salvação associada a terapêutica privação androgénica (TPA) adjuvante; TPA contínua ou intermitente.

57. QUAIS AS OPCÕES NA RECIDIVA BIOQUÍMICA PÓS-RADIOTERAPIA?

A BF ocorre em cerca de 63% dos doentes, com 20-30% de recorrências locais que devem ser confirmadas por biopsia pelo menos 18-24 meses após a EBRT.

As opções terapêuticas quando ocorre BF após EBRT são HT, prostatectomia de salvação (SRP), crioterapia, HIFU ou reirradiação com braquiterapia de salvação (SBT) ou com EBRT, nomeadamente, radioterapia de intensidade modulada (IMRT), *volumetric modulated arc therapy* (VMAT) e radioterapia estereotáxica fracionada (SBRT).

Na BF após EBRT, embora controversa, a HT é usada em muitos doentes, sendo tratamento padrão apenas se houver suspeita de doença sistémica.

O tratamento de salvação local de BF após EBRT coloca-se sobretudo em doentes < 70 anos, esperança de vida > 10 anos, T1-T2, PSA-DT > 10-12 meses, SLP ≥ 2 anos, PSA ≤ 10 ng/ml pós-tratamento primário e com poucas comorbilidades.

Tradicionalmente, a SRP é a modalidade terapêutica de salvação local mais utilizada, no entanto, deve-se pesar os seus efeitos adversos pelo risco de fibrose e alterações da cicatrização após a EBRT.

Não são bons candidatos à crioterapia de salvação doentes com antecedentes de ressecção transuretral de próstata (RTU-P), invasão das vesículas seminais e volume prostático de 50-60 cc. Quanto a este tratamento e ao HIFU, ainda existem poucos estudos na literatura, pelo que a sua evidência em tratar a BF após EBRT é limitada.

O tipo de reirradiação usado na BF depende da topografia da doença, volume tratado, dose total administrada e função dos tecidos normais circundantes.

A SBT de baixa taxa de dose (LDR) ou de alta taxa de dose (HDR) pode ser uma opção terapêutica efetiva e com toxicidade aceitável, no entanto, as séries são pequenas e deve ser realizada em centros com experiência.

Em recorrências unifocais pode-se equacionar terapia de salvação focal em vez do tratamento dirigido a toda a próstata para diminuição da toxicidade⁶.

58. QUAIS AS OPCÕES NA RECIDIVA BIOQUÍMICA PÓS-BRAQUITERAPIA?

O tratamento de salvação é importante para controlar a doença local e prevenir ou atrasar as metástases à distância, pois, no momento da BF, se o doente não for tratado tem 75% de probabilidade aos 5 anos de desenvolver doença clínica.

Não existem recomendações internacionais para definir a melhor estratégia terapêutica de salvação para BF após braquiterapia primária.

A BF após BT primária (LDR) tem uma incidência de 10-15% aos 5-10 anos.

As opções terapêuticas de BF após BT primária podem ser HT, SRP, SBT (segunda LDR), crioterapia, HIFU ou EBRT.

No entanto, os estudos com terapia de salvação local são escassos, heterogéneos e com um número pequeno de doentes.

Russo⁷ recomenda a realização de SRP após BT primária apenas em doentes com, pelo menos, 12 meses de *follow-up*, uma esperança média de vida > 10 anos, grau Gleason ≤ 7, PSA < 10 ng/ml no momento da BF e sempre com confirmação da doença localizada por biopsia.

Os resultados da SBT focal após BT primária são muito limitados, com muito poucos estudos e geralmente avaliam doentes que também foram tratados em associação com a EBRT. Esta opção terapêutica pode ser válida em alguns doentes, no entanto é esperado que as complicações sejam maiores do que após o tratamento inicial.

Doentes muito selecionados podem eventualmente serem tratados com crioterapia ou HIFU, embora haja autores que não recomendam este último tratamento, pois existe a capacidade de as sementes dos implantes poderem redirecionar um excesso de energia nas estruturas à volta da próstata como o reto e a uretra, levando a efeitos adversos severos⁸.

59. QUAL O PAPEL DA LINFADENECTOMIA DE SALVACÃO?

Para ponderar a realização de linfadenectomia de salvação por recidiva bioquímica, pós-prostatectomia radical, torna-se necessário identificar que estamos perante uma recidiva ganglionar isolada e o melhor exame para o fazer é o PET colina e/ou a RMmp, podendo comprovar-se por biopsia dirigida.

A recidiva ganglionar isolada, em regra, ocorre na sequência de não realização de linfadenectomia ou realização de linfadenectomia “mínima”, deixando tecido ganglionar. Apesar de serem escassas as publicações sobre o assunto, nestas

circunstâncias muito particulares e perante recidiva apenas ganglionar, os doentes beneficiam com exérese das lesões.

60. QUAIS AS INDICAÇÕES DA HORMONOTERAPIA ISOLADA OU EM CONJUNTO NA RECIDIVA BIOQUÍMICA?

Embora a HT seja usada com muita frequência, os estudos existentes que suportam a sua utilização são contraditórios, havendo contudo estudos que demonstram o aumento da sobrevida livre de progressão e de sobrevida global, nomeadamente em doentes com PSA-DT < 12 meses e/ou grau Gleason > 7 (4+3)⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al.; EAU Guidelines on Prostate Cancer, UpDate March 2015. Disponível em: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf.
2. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):965-74.
3. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. J Nucl Med. 2014;55(2):223-32.
4. Diblasio CJ, Kattan MW. Use of nomograms to predict the risk of disease recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. Urology. 2003;62 Suppl 6B:9-18.
5. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer, Up date March 2015; www.uroweb.org.
6. Alongi F, De Bari B, Campostrini F, et al. Salvage therapy of intraprostatic failure after radical external-beam radiotherapy for prostate cancer: A review. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2013;88:550-63.
7. Russo, P. Salvage radical prostatectomy after radiation therapy and brachytherapy. J Endourol. 2000;14(4):385-90.
8. Lacy JM, Wilson WA, Bole R, et al. Salvage Brachytherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer following Primary Brachytherapy. Prostate Cancer. Prostate Cancer. 2016;2016:9561494.
9. Moul JW, WU H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol. 2004;171:1141-7.

Doença metastizada

P. Nunes e M.J. Mauricio

61. QUAL O PAPEL DA TERAPÉUTICA LOCAL NA DOENÇA OLIGOMETASTÁTICA?

Quando se objetiva a existência de metástases, o carcinoma da próstata (CP) é habitualmente abordado sem intuito curativo. Tratar o tumor primitivo – com cirurgia radical, radioterapia (externa ou braquiterapia) ou outras técnicas – apenas acrescenta morbilidade ao doente sem um real benefício em termos de sobrevida. Estes conceitos têm sido contestados e existem alguns estudos que mostram haver algum benefício no tratamento do tumor primário mesmo nos casos de doença metastizada.

As vantagens eventuais de remover o foco tumoral primitivo seriam: um melhor controlo local da doença, diminuindo a probabilidade de complicações futuras e a citorredução, melhorando a resposta a eventuais terapêuticas sistémicas e diminuição da metastização *de novo* a partir da próstata.

Dados de registos retrospectivos (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [SEER]* e Registo Oncológico de Munique) sugerem uma vantagem em termos de sobrevida global (SG) e cancro-específica nos homens com doença metastática (M1) recém-diagnosticados quando são submetidos a prostatectomia radical ou braquiterapia para além da terapêutica hormonal padrão. Um pequeno estudo prospectivo de doentes altamente selecionados e com boa resposta à terapêutica hormonal aos seis meses e menos de três

metástases ósseas confirmou a possibilidade de benefício do tratamento local e, após 34 meses de seguimento, sugere uma vantagem em termos de sobrevida cancro-específica¹.

Todos estes resultados, embora apontando uma eventual tendência futura, devem atualmente ser considerados experimentais.

62. QUAL O TRATAMENTO HORMONAL PADRÃO NA DOENÇA HORMONODEPENDENTE?

A hormonoterapia (HT) é a abordagem-padrão na doença metastizada². O bloqueio androgénico pode conseguir-se suprimindo a sua secreção testicular ou inibindo a ação periférica dos androgénios circulantes no seu recetor. O objetivo da HT é a palião sintomática e a prevenção da progressão da doença. A resposta à HT é habitualmente transitória, podendo o CP entrar numa fase de resistência à castração num período de tempo que é variável consoante os doentes.

É discutível se a HT se deve iniciar logo após o diagnóstico da doença metastática ou apenas quando houver sintomas. Acreditamos que o tratamento só deve ser diferido em doentes jovens que desejem evitar os efeitos secundários do bloqueio androgénico.

O tratamento com estrogénios suprime a testosterona e pode ser usado no CP.

A orquidectomia bilateral pode ser feita sob anestesia local e é a forma mais económica, rápida e eficaz de conseguir níveis de castração.

É uma forma irreversível de bloqueio, não permitindo um tratamento intermitente.

Os análogos (leuprorrelina, triptorrelina, goserelina) e os antagonistas (degarelix e abarelix) da recetor da hormona libertadora das gonadotropinas (LHRH) são fármacos injetáveis, cuja ação diminui a produção de androgénios testiculares. Os análogos LHRH induzem um aumento transitório da testosterona – fenómeno de *flare* – podendo agravar a sintomatologia do CP. Nos doentes com metastização exuberante este fenómeno deve ser prevenido com a administração prévia e concomitante de antiandrogénios.

Os antiandrogénios são fármacos orais que bloqueiam os recetores de testosterona e pertencem a dois grupos:

- Esteroides: acetato de ciproterona, acetato de megestrol e acetato de medroxiprogesterona.
- Não esteroídes ou puros: nilutamida, flutamida e bicalutamida (não modificam ou até elevam ligeiramente os níveis de testosterona).

A orquidectomia, análogo ou antagonista LHRH são igualmente eficazes. Nos doentes em risco de compressão medular deve ser realizada uma orquidectomia ou utilizado um antagonista LHRH.

A monoterapia com antiandrogénios é menos eficaz do que a castração (médica ou cirúrgica).

O bloqueio androgénico completo (castração + antiandrogénios) melhora em 5% a sobrevida relativamente à monoterapia, mas à custa de um aumento de efeitos secundários.

63. QUAIS OS EFEITOS SECUNDÁRIOS DA CASTRACÃO?

A HT tem vantagens claras em termos de paiação sintomática e atraso na progressão da doença. A sua utilização a longo prazo associa-se, no entanto, a efeitos secundários frequentes e que interferem grandemente com a qualidade de vida dos doentes³. A incidência e gravidade dos efeitos secundários aumentam com a duração do tratamento. Doentes e familiares devem ser avisados acerca deles antes do início da terapêutica.

- Hipogonadismo e disfunção sexual: diminuição do volume peniano e testicular, disfunção erétil e diminuição da libido;
- Instabilidade vasomotora e afrontamentos: são os efeitos secundários mais comuns. Aparecem cerca de três meses após o início do tratamento. Podem ser minorados com moduladores dos recetores de estrogénios (por exemplo, tamoxifeno), estrogénios em baixas doses (dietilestilbestrol [DES] 1 mg) ou progestagénios;
- Saúde óssea: diminuição da densidade mineral óssea com osteoporose e aumento do risco de fraturas. Os doentes devem ser avaliados com densitometria óssea. Pode ser necessária suplementação com cálcio e vitamina D;
- Sarcopenia: diminuição da massa e força muscular, contribuindo para a diminuição da força e aumento do risco de quedas;
- Efeitos metabólicos: resistência à insulina, aumento do risco de diabetes, alterações do metabolismo lipídico, obesidade e síndrome metabólica;
- Doença cardiovascular: é a principal causa de morte nos doentes com CP (mais do que a mortalidade por CP!). A HT associa-se a um aumento do risco cardiovascular (CV) (diabetes, doença vascular periférica, eventos miocárdicos). Os doentes devem ser incentivados a diminuir o seu risco CV: cessação tabágica, exercício físico, perda de peso, aconselhamento nutricional. Alguns estudos parecem demonstrar um menor risco CV quando são utilizados antagonistas LHRH;
- Fadiga: pode ter múltiplas causas como a anemia e a progressão da doença, mas é também um efeito do tratamento hormonal;
- Deterioração cognitiva e doença de Alzheimer: relação com a terapêutica hormonal ainda mal definida e risco aparentemente baixo mas existente;
- Outros efeitos: diminuição da pilosidade, lesão renal aguda, ginecomastia e mastodinia (bicalutamida), diarreia (flutamida), hepatotoxicidade (antiandrogénios).

Tabela 1. Resumo das opções disponíveis de HT no carcinoma da próstata

Terapêutica hormonal no carcinoma da próstata	
Objetivo	
	Diminuição dos níveis de androgénios circulantes ou da sua ação periférica Níveis de testosterona (castração): < 50 ng/dl ou, idealmente, < 20 ng/ml Palição sintomática/atrasar a progressão da doença
Estrogénios	Supressão da testosterona Efeitos secundários cardiovasculares severos em doses elevadas
Orquidectomia bilateral	Rápidos níveis de castração – 12 horas Melhor relação custo/benefício Efeito psicológico, irreversível, não permite terapêutica intermitente
Análogos LHRH (leuprorrelina, triptorrelina, goserelina, etc.)	Níveis de castração atingidos às 2-4 semanas Formulações <i>depot</i> : injeções a cada 1, 2, 3, 6 ou 12 meses Fenómeno de <i>flare</i> em doentes com elevada carga metastática
Antagonistas LHRH (abarelix, degarelix)	Rápidos níveis de castração sem <i>flare</i> Injeções mensais Melhor perfil de efeitos cardiovasculares?
Antiandrogénios	Esteroides (ciproterona, megestrol, medroxiprogesterona) Efeitos cardiovasculares Não esteroides (nilutamida, flutamida, bicalutamida) Preservação da libido e densidade mineral óssea

64. QUAIS OS RESULTADOS DA HORMONOTERAPIA INTERMITENTE?

A HT associa-se a frequentes e, por vezes, severos efeitos secundários. A hormonoterapia intermitente (HI) baseia-se na premissa de que ciclos de bloqueio androgénico seguidos de pausa podem atrasar a resistência à castração, reduzir a morbidade, melhorar a qualidade de vida e diminuir os custos económicos. A maioria dos estudos mostra melhoria na qualidade de vida quando se utiliza a HI, com resultados apenas ligeiramente inferiores em termos de sobrevida⁴.

Uma estratégia possível é avaliar a resposta e os efeitos secundários após seis meses de HT. A HI poderá ter pouco impacto na qualidade de vida dos doentes com poucos efeitos secundários. Poderá ser equacionada nos doentes com boas respostas bioquímicas (PSA) e sem sintomas.

- A HI deverá obedecer a alguns princípios:
 - Só devem ser utilizados fármacos que condicionem castração (agonistas ou antagonistas LHRH);
 - O ciclo de indução inicial não deve ser superior a nove meses (caso contrário, a recuperação da testosterona é improvável);
 - A HT só deve ser suspensa se o doente estiver informado e colaborante, não houver evidência de progressão clínica e existir boa resposta bioquímica (PSA < 4 ng/ml);
 - É mandatório um seguimento frequente (a cada três a seis meses);
 - A HT como o mesmo fármaco é reiniciada e mantida durante três a seis meses, se houver progressão clínica ou elevação do PSA acima de um nível previamente definido (10-20 ng/ml ou a nível do diagnóstico se < 20 ng/ml).

Os ciclos subsequentes devem obedecer aos mesmos critérios e ser mantidos até surgirem critérios de resistência à castração.

65. COMO SE MONITORIZA A EFICÁCIA DO TRATAMENTO HORMONAL?

O doente com CP metastizado deve ser avaliado regularmente. A avaliação da eficácia da HT assenta nos seguintes pilares:

- Clínica: no doente sintomático a HT deve reduzir ou eliminar os sintomas; no doente assintomático deve prevenir ou atrasar o aparecimento de sintomas;
- Imagiologia: devem ser realizados periodicamente exames de imagem adequados para avaliar a progressão do CP e resposta à HT: raio X (RX); tomografia computorizada; ressonância magnética; tomografia por emissão de positrões; cintigramas. Nas lesões suscetíveis de mensuração devem ser utilizados os critérios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) para avaliar a progressão;
- Análises: o efeito bioquímico esperável da HT é a descida dos valores séricos de testosterona para um valor de castração. Este nível foi definido há mais de 40 anos como < 50 ng/ml. O valor de testosterona médio após castração cirúrgica é 15 ng/ml, e por esse motivo um valor < 20 ng/ml é hoje aceite como sendo mais adequado. Estes níveis são obtidos ao fim de algumas horas após uma orquidectomia, e cerca de duas a quatro semanas após a administração de um análogo LHRH. Só com estes níveis de testosterona e progressão da doença podemos afirmar que esta se encontra em fase de resistência à castração.

O doseamento regular do PSA é mandatório, pois, na maior parte dos casos, reflete a carga tumoral e a sua elevação antecipa a progressão clínica e imagiológica.

Os resultados da HT dependem do estádio da doença inicial e dos níveis de PSA atingidos após seis meses de bloqueio androgénico⁵:

- PSA $< 0,2$ ng/ml: SG de 75 meses;
- PSA < 4 ng/ml: SG de 44 meses;
- PSA > 4 ng/ml: SG de 13 meses.

A periodicidade do seguimento é variável, mas não deve ultrapassar os seis meses. Em doentes

portadores de CP mais avançado ou mais agressivo, ou com progressão clínica ou imagiológica e tempos de duplicação de PSA baixos, essa frequência deve ser aumentada. Nos doentes em programas de HT intermitente, essa avaliação deve ser especialmente cuidadosa.

66. QUAIS SÃO AS VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS ANTAGONISTAS DO RECETOR DA HORMONA LIBERTADORA DE GONADOTROFINAS RELATIVAMENTE AOS ANÁLOGOS?

O extenso uso e a experiência cumulativa dos análogos da LHRH, revelou um grande número de potenciais efeitos adversos. Os homens submetidos a privação androgénica por longos períodos de tempo estão mais propensos para o desenvolvimento de síndrome metabólica, diminuição da sensibilidade à insulina, aumento de eventos CV, aumento de peso, diminuição da densidade mineral óssea, alterações cognitivas entre outros⁶. Os efeitos e a mortalidade CV associada aos agonistas da LHRH é ainda controversa. Porém, em homens com história de doença coronária, insuficiência cardíaca e enfarte agudo do miocárdio, está descrita uma associação entre privação androgénica e aumento do risco de morte de todas as causas⁷, mas isto não está definitivamente provado para doentes sem comorbilidades.

Os antagonistas da LHRH ligam-se de forma competitiva e reversível aos recetores do fator libertador da gonadotrofina na hipófise, reduzindo assim, rapidamente, a libertação das gonadotrofinas, hormona luteinizante (LH) e hormona foliculoestimulante (FSH), e anulando consequentemente a secreção de testosterona pelos testículos. Ao contrário dos agonistas, os antagonistas da LHRH não induzem um pico de LH, com o consequente pico de testosterona e potencial estimulação do tumor e aumento de sintomas. Esta supressão rápida e eficaz da testosterona consegue níveis de castração em 24-72 horas (80% nas primeiras 24 horas).

Os agentes desta classe mais conhecidos são o abarelix e o degarelix.

A sua principal vantagem é não necessitarem da associação de antiandrogénios no início do tratamento pela ausência do fenómeno de *flare-up*.

Em doentes com doença CV, o antagonista LHRH parece estar associado a menos eventos CV do que o agonista⁷, mas a prevenção CV é recomendada. Em modelos experimentais animais é considerado que o antagonista da LHRH não causa instabilidade da placa aterosclerótica, ao contrário dos agonistas que poderão causar instabilidade plaquetária^{8,9}.

As desvantagens destes agentes relacionam-se, acima de tudo, com questões de segurança relativas à sua toxicidade.

O abarelix, foi suspenso do mercado em 2005, por causar reações alérgicas graves, mediadas pela libertação de histamina, com hipotensão e síntese após administração intramuscular. Podem ocorrer reações sistémicas sérias em 1,1 a 3,7% dos doentes, havendo risco de vida em 0,5% dos doentes.

O degarelix, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em finais de 2008, está disponível sob a forma injetável, via subcutânea, mensal, com uma primeira dose de indução (240 mg) seguido de injeções mensais de 80 mg. Cerca de 95% dos doentes atingem níveis de castração em três dias. Apesar de 40% dos doentes referirem reação no local da injeção, não ocorreram reações anafiláticas. Pode, contudo, causar compromisso hepático.

Como seria de esperar, mantém-se os efeitos adversos expectáveis, secundários ao ambiente de privação de testosterona.

Não foi provada superioridade em relação ao análogo LHRH e não foi demonstrado benefício na sobrevivência.

– Pontos a reter:

- Antagonista da LHRH
 - ♦ Vantagens:
 - Níveis de castração 24-72 horas
 - Ausência de *flare-up*, pelo que não há necessidade de uso inicial de antianandrogénio

- Desvantagens:
 - Reações de hipersensibilidade que podem ser graves
 - Não provado benefício na sobrevivência

67. QUAIS AS INDICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA NA DOENÇA METASTIZADA HORMONODEPENDENTE?

Os estudos *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer* (CHAARTED) e *Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer* (STAMPEDE) estabeleceram a indicação para um uso mais precoce de quimioterapia (QT) na doença metastática, numa fase ainda de hormonossensibilidade, quando estão presentes critérios de doença biológica e clinicamente agressiva. No entanto, a deprivação androgénica deve ser sempre mantida.

O estudo CHAARTED¹⁰, que incluiu 790 doentes, avaliou o tratamento de doentes com deprivação androgénica sozinha vs. deprivação androgénica mais docetaxel (75 mg/m² de três em três semanas, seis ciclos) em doentes com cancro da próstata metastizado mas ainda hormonossensível, com *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0, 1 ou 2. Foi considerada doença de alto volume a existência de metástases viscerais ou quatro ou mais lesões metastáticas ósseas com, pelo menos, uma lesão além do eixo vertebral e pélvis. Os doentes podiam ter iniciado a deprivação androgénica até 120 dias antes e estavam a tomar, pelo menos, 500 mg de carbonato de cálcio oral e 400 unidades de vitamina D, por dia.

Este estudo mostrou que o docetaxel dado à data de início da deprivação androgénica, em doença hormonossensível, resultou em melhor controlo do cancro do que a deprivação androgénica isolada.

Face aos resultados de sobrevivência conseguidos com docetaxel associado à privação androgénica, na fase de hormonossensibilidade, este tratamento tornou-se standard para os doentes com doença metastizada de alto volume.

O estudo STAMPEDE confirmou este benefício na sobrevida dos doentes com CP avançado tratado com tratamento hormonal e docetaxel em primeira linha¹¹.

68. QUAIS OS RESULTADOS DA UTILIZAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA NA DOENÇA HORMONODEPENDENTE?

Os resultados do uso de QT na fase de hormonossensibilidade mostrados pelo estudo CHAARTED são os seguintes:

- Tempo mais longo até ao desenvolvimento de castração resistência;
- Maior taxa de diminuição do nível de PSA para níveis inferiores a 0,2 ng/ml aos 12 meses;
- Menor número de mortes por CP;
- Substancial benefício na melhoria da SG.

No estudo acima referido, a mediana da SG foi 33,3% superior para os doentes que receberam agonistas da LHRH e docetaxel vs. os que fizeram apenas monoterapia com agonistas da LHRH (57,6 meses vs. 44,0 meses, respetivamente). Portanto, os doentes que iniciaram precocemente QT tiveram uma mediana de SG 13,6 meses superior àqueles que só fizeram deprivação androgénica.

Verificou-se também que o subgrupo de doentes com doença de alto volume, tratados com deprivação androgénica e QT tiveram o maior benefício, com uma mediana da SG de 17 meses superior à conseguida com deprivação androgénica sozinha (49,2 meses vs. 32,2 meses, respetivamente).

A plataforma do estudo STAMPEDE, iniciada em outubro de 2005, recrutou homens com M1, doença localizada de alto risco (N0) ou doença metastática ganglionar (N+). Esta plataforma foi desenhada para testar o quanto a adição de vários tratamentos à data do início da HT melhora a SG. O estudo, confinado aos doentes com doença metastática, mostrou um benefício de SG estatisticamente significativo de 15 meses para o docetaxel mais HT vs. HT sozinha.

Este estudo não estratificou os doentes por volume de doença metastática, e demonstrou benefício para a população inteira, pelo que defende que a deprivação androgénica associada ao docetaxel deve ser considerada em todos os homens com doença metastática hormonossensível, independentemente do volume da doença⁷. Outros estudos anteriormente realizados, como o GETUG-15, não tinham demonstrado esta melhoria de SG.

Pontos a reter:

- Indicação de deprivação androgénica + docetaxel *ab initio*:
 - Doença de alto volume:
 - ♦ Existência de metástases viscerais ou quatro ou mais lesões metastáticas ósseas, com, pelo menos, uma lesão além do eixo vertebral e pélvis.

69. QUAIS OS RESULTADOS DAS MANIPULAÇÕES HORMONais SECUNDÁRIAS?

Várias expressões têm sido usadas para descrever o CP que recidiva após o tratamento hormonal inicial com deprivação androgénica, como hormonorresistente, androgénio independente e hormonoindependente. O termo castração-resistente mas ainda hormonossensível (CRPC) é uma designação mais recente, essencialmente em resposta à observação de atividade hormonal de drogas de nova geração, em que o alvo terapêutico é o recetor de androgénio (enzalutamida) ou a inibição enzimática da biossíntese do androgénio (abiraterona). É importante distinguir entre castração resistente e hormonorresistente.

Embora o CP castração-resistente responda a manipulações hormonais secundárias, o verdadeiro cancro hormonorresistente é resistente a todas as medidas hormonais.

Atualmente várias opções terapêuticas estão disponíveis para doentes com doença progressiva após deprivação androgénica. Elas incluem essencialmente a retirada de antiandrogénio e os novos agentes hormonais. Há quem atualmente considere que a retirada do antiandrogénio não é uma manipulação hormonal.

Historicamente, as manipulações hormonais secundárias eram efetuadas com aminoglutetimida, estrogénios ou cetoconazol.

Em 2012, foi aprovado um inibidor da CYP17, para o tratamento do CP metastizado em doentes assintomáticos ou levemente sintomáticos, baseado no estudo COU-302. Na população estudada (1.088 homens), os doentes foram randomizados de 1:1 para receberem abiraterona 1.000 mg por dia e prednisolona vs. placebo com prednisolona. Foi observado benefício na sobrevivência livre de progressão radiográfica (16,5 vs. 8,3 meses, respetivamente) e a mediana da SG foi de 35,3 vs. 27,2 meses, respetivamente.

A enzalutamida, um novo antiandrogénio sem atividade androgénica agonista, também mostrou ter atividade hormonal no CP metastizado castração resistente, antes do uso de QT – Estudo PREVAIL. A enzalutamida diminuiu significativamente o risco de progressão radiográfica e morte e atrasou o início de QT em homens com doença resistente à castração. Houve melhoria da sobrevivência livre de progressão em 65% comparado com 14% para o placebo e da SG em 72 vs. 63% para o placebo.

70. COMO PREVENIR AS COMPLICAÇÕES ÓSSEAS EM DOENTES SOB CASTRAÇÃO?

O doente em privação androgénica é um doente de risco para osteoporose. O ambiente adverso secundário à privação de testosterona está associado a uma diminuição da densidade mineral óssea e risco aumentado de fraturas. Esta suscetibilidade parece estar relacionada com um desequilíbrio no turnover da atividade entre osteoblastos e osteoclastos¹³.

Estudos prospectivos mostram que a densidade mineral óssea diminui cerca de 5-10% no primeiro ano após início de deprivação androgénica¹⁴.

Um estudo reportou, para homens sob castração, sobreviventes de, pelo menos, cinco anos, um risco aumentado de fraturas de 19,4% comparado com os 12,6% se não estão sob castração¹⁵.

As estratégias para diminuir este efeito adverso incluem:

- Atividade física: fundamental para mitigar a maioria dos efeitos adversos da HT;
- Tratamento com cálcio e vitamina D: são habitualmente recomendados para homens sob castração, embora nenhum ensaio aleatorizado tenha testado o quanto a suplementação melhora a densidade mineral óssea¹⁶. Uma ingestão de cálcio de, pelo menos, 1.200 mg por dia (dieta e suplementos) e vitamina D (800-1.000 U/d) é recomendada para homens com mais de 50 anos em castração, pela *National Osteoporosis Foundation* e parece ser uma recomendação ajustada¹⁷;
- Os bifosfonatos têm mostrado aumentar a densidade mineral óssea ou reduzir a perda óssea em homens sob castração, em alguns ensaios aleatorizados. Uma revisão sistemática e meta-análise de 15 ensaios, incluindo 2.634 doentes, publicada em 2012, verificou que os bifosfonatos como classe de drogas, mostrou um substancial efeito na prevenção de fraturas e da osteoporose¹⁸. Baseado em dados de vários estudos, além da vitamina D e dos suplementos de cálcio, as linhas de orientação da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam para homens com risco de fratura da anca > 3% aos 10 anos em castração, tratamento com ácido zoledrónico, 4 mg endovenoso (ev.), anual ou alendronato 70 mg oral, semanal;
- O denosumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra o recetor kB ligando do ativador do fator nuclear que bloqueia a maturação de preosteoclastos a osteoclastos. Um ensaio aleatorizado, publicado em 2009, concluiu que denosumab 60 mg sc., de seis em seis meses aumentou a densidade mineral óssea aos 24 meses em 5,6%, comparado com o placebo.

Nestes homens de alto risco, uma avaliação da densidade mineral óssea deve ser obtida no *baseline* e aos 12 meses de deprivação androgénica⁶.

– Pontos a reter:

- Estratégias para diminuir os efeitos da deprivação androgénica sobre o osso:
 - ◆ Cálcio: 1.000-1.200 mg por dia (dieta e suplementos);
 - ◆ Vitamina D: 800-1.000 UI por dia;
 - ◆ Exercício físico.

Para homens com risco de fratura superior a 3% as recomendações de FRAX (Índice *World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool* [FRAX]) são as seguintes:

- Ácido zoledrónico: 4 mg ev., anual; ou
- Alendronato: 70 mg oral, semanal; ou
- Denosumab: 60 mg sc., de seis em seis meses.

BIBLIOGRAFIA

1. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol.* 2015;193(3):832-8.
2. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61(1):11-25.
3. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int.* 2013;111(4): 543-8.
4. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(9): 1261-9.
5. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3984-90.
6. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. *European Urology.* 2015;67(5):825-36.
7. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV, et al. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease –induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA.* 2009;302(8):866-73.
8. Barkin J. Risks, benefits and approaches to hormonal blockade in prostate cancer. Highlights from the European Association of Urology Meeting, March 20-24, 2015, Madrid, Spain. *Can J Urol.* 2015;22(3):7847-52.
9. Knutsson A, Hsiung S, Celik S, et al. Treatment with an LHRH agonist but not the LHRH antagonists degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE-/-mice. *EAU 2015, Abstract 558.*
10. Sweeney C, Chen Yu-Hui, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46.
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet.* 2015.
12. van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHARTED trials. *BMC Medicine.* 2015;13:304.
13. Frenkel B, Hong A, Baniwal SK, et al. Regulation of adult bone turnover by sex steroids. *J. Cell Physiol.* 2019;224:305-10.
14. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urolog.* 2002;167(6):2361-7.
15. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(2):154-64.
16. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist.* 2012;17:1171-9.
17. Cosman F, Beur SJ, Leboff MS, et al. Clinician's guide prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2014;25:2359-81.
18. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer Prostatic Dis.* 2012;15:36-44.

Carcinoma da próstata resistente à castração

I. Augusto, C. Martins da Silva

71. QUAL A DEFINIÇÃO DE CARCINOMA DA PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO?

O termo “carcinoma da próstata resistente à castração” (CPRC) aplica-se à fase do cancro da próstata (CP) em que há progressão da doença neoplásica, apesar de o doente ter níveis de castração (testosterona sérica < 50 ng/dl). Nesta fase, a doença neoplásica deixou de responder à terapêutica de privação de androgénios (castração cirúrgica ou castração médica), podendo a progressão da doença ser apenas bioquímica [aumento dos níveis de antígeno prostático específico (PSA)], haver progressão de doença preexistente ou o aparecimento de novas metástases.

Os doentes com CPRC com progressão apenas bioquímica constituem um subgrupo particular de doentes. São doentes que não têm ainda evidência imanológica de metastização (CPRCM0). Espera-se que este grupo de doentes venha a aumentar nos próximos anos devido ao facto de estarmos a assistir à introdução precoce de hormonoterapia em doentes com recidiva bioquímica e ainda sem metastização objetivada, após terapêuticas com intenção curativa, como a prostatectomia radical ou a radioterapia.

A definição de progressão bioquímica continua ainda a ser um tema controverso! De acordo com as *Guidelines Europeias de Urologia*¹, define-se que há progressão bioquímica quando o PSA é maior do que 2 ng/ml e documentação de três aumentos consecutivos do PSA (com um intervalo

mínimo de uma semana), sendo que dois destes aumentos devem ser superiores a 50% sobre o valor nadir alcançado com a terapêutica de privação de androgénios.

Ainda de acordo com as *Guidelines Europeias de Urologia*, considera-se haver progressão imanológica quando há duas ou mais novas lesões ósseas no cintilograma ósseo ou uma lesão dos tecidos moles usando os critérios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST)^{1,2}.

Pode parecer estranho, mas a progressão sintomática como o aumento da dor ou o agravamento do estado geral, sem progressão imanológica ou bioquímica, não é suficiente por si só para se fazer o diagnóstico de CPRC.

Os critérios de progressão utilizados até hoje nos estudos clínicos não têm incorporado parâmetros de novas modalidades de imagem e funcionais, nomeadamente ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de positrões (PET). No entanto, na prática clínica é cada vez mais crescente o recurso a estas novas modalidades, e torna-se assim inevitável e premente uma definição do seu papel no estadiamento da doença, avaliação de resposta aos tratamentos e avaliação de progressão da doença.

72. QUAIS AS OPÇÕES DE TRATAMENTO NA DOENÇA METASTIZADA RESISTENTE À CASTRAÇÃO?

Até há cinco anos, o tratamento do CPRC assentava na quimioterapia com docetaxel, tendo

este fármaco sido aprovado para esta indicação após a publicação dos resultados do estudo TAX 327³. Recentemente, além de uma nova opção de quimioterapia (cabazitaxel), três novas linhas terapêuticas foram introduzidas no mercado para o tratamento do CPRC: imunoterapia (sipuleucel-T), novas terapêuticas dirigidas ao receptor androgénio (acetato de abiraterona (AA), enzalutamida) e terapia com radionuclídeos (rádio-223). Os aumentos na sobrevida induzidos por estas novas terapêuticas são similares, de acordo com os resultados apresentados nos vários estudos que culminaram na aprovação pelas autoridades de regulação como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA).

Mas foi fundamentalmente a introdução das terapêuticas hormonais de nova geração, AA e enzalutamida, que alterou significativamente o paradigma da terapêutica do CPRC. Além de serem fármacos de administração oral e sem toxicidade significativa associada, mostraram-se terapêuticas com eficácia clínica, independentemente do uso prévio da quimioterapia⁴.

73. QUE FATORES PODERÃO SER ÚTEIS CONSIDERAR NA DECISÃO DO TRATAMENTO?

Alguns parâmetros clínicos e/ou biológicos estão relacionados com a presença/ausência de eficácia de alguns tratamentos. Ainda não estão identificados fatores preditivos de resposta que permitam orientar a decisão terapêutica. No entanto, as subanálises dos vários estudos efetuados têm sido uma grande ajuda nesse sentido.

Assim sendo, há alguns dados que devemos ter em atenção na altura em que é necessária uma decisão terapêutica:

a) Características do doente

Quando é feita uma decisão terapêutica é necessário ter em conta alguns parâmetros, como sejam:

- Idade que não deve, só por si, ser fator decisivo para a realização ou não de qualquer

tratamento. Há vários métodos de avaliação geriátrica que permitem definir corretamente o estado de cada doente, tornando desta forma mais segura e assertiva a escolha terapêutica^{5,6}:

- O estado funcional e nutricional do doente;
- As comorbilidades: um doente com história de epilepsia não será o melhor candidato a efetuar tratamento com enzalutamida⁷, história de patologia cardíaca importante pode ser razão suficiente para não tratar com AA⁸, assim como um doente que apresente neuropatia após tratamento com docetaxel, poderá não ser o candidato ideal para efetuar cabazitaxel.

b) Características da doença

- A metastização visceral é um fator de mau prognóstico conhecido, podendo ser determinante na escolha do tratamento⁹;
- Doença sintomática: a presença de queixas algícas pode estar associada a um pior prognóstico, podendo ser um fator a ter em conta aquando da escolha do tratamento¹⁰;
- Um “score” de Gleason elevado associa-se a doença mais agressiva e, consequentemente, a um pior prognóstico. No entanto, a quimioterapia com docetaxel parece melhorar a sobrevida em tumores pouco diferenciados (Gleason > 7)¹¹. O mesmo se verificou em relação à utilização de enzalutamida⁷, abiraterona⁸ e cabazitaxel¹²;
- Um tempo curto de duplicação do valor de PSA e valores elevados de testosterona também se associam a um comportamento mais agressivo da doença e, consequentemente, a um pior prognóstico.

c) Resposta aos tratamentos efetuados previamente

- Duração do tratamento hormonal: parece não haver relação entre o tempo de resposta ao tratamento hormonal e a posterior resposta à quimioterapia^{12,13};

Tabela 1.

Cabazitaxel	Ligação e estabilização da tubulina	TROPIC ¹⁰ (n = 755) cabazitaxel + prednisolona vs. mitoxantrone	Melhoria da SG: 15,1 vs. 12,7 meses (HR: 0,70; IC 95%: 0,59-0,83)	2010
Acetato de abiraterona	Inibidor da CYP17	COU-AA-301 ⁸ (n = 1.195) abiraterona + prednisolona vs. placebo + prednisolona	Melhoria da SG: 15,8 vs. 11,2 meses (HR: 0,74; IC 95%: 0,64-0,86)	2011
Enzalutamida	Bloqueia o recetor do androgénio	AFFIRM ⁷ (n = 1.199) enzalutamida vs. placebo	Melhoria da SG: 18,4 vs. 13,6 meses (HR: 0,63; IC 95%: 0,53-0,75)	2012
Rádio-223	Radiofármaco emissor de partículas α e mimético do cálcio	ALSYMPCA ¹⁸ (n = 921) rádio-223 vs. placebo	Melhoria da SG: 14,9 vs. 11,3 meses (HR: 0,80; IC 95%: 0,67-0,97)	2013

– Tempo até progressão após tratamento com docetaxel: quanto mais precoce for a progressão após ou durante os tratamentos de quimioterapia, pior parece ser o prognóstico. O estudo TROPIC mostrou que o cabazitaxel mantém um benefício significativo com tradução na sobrevida global (SG), mesmo nos doentes que pararam docetaxel por progressão¹⁰.

d) Presença/ausência de alterações genéticas

A deteção da variante 7 do recetor do androgénio (AR-V7) em células tumorais circulantes de doentes com CPRC foi associado a resistência primária à AA e enzalutamida¹⁴.

A expressão da AR-V7 não está associada à resistência aos taxanos. Em tumores com expressão da AR-V7, os taxanos parecem ser mais eficazes do que o AA ou a enzalutamida¹⁵.

74. QUAIS AS OPÇÕES DE TRATAMENTO APÓS PROGRESSÃO COM DOCETAXEL?

Até 2010, eram poucas as opções de tratamento para este tipo de doentes. Atualmente dispomos de várias alternativas terapêuticas no CPRC, em progressão após tratamento com docetaxel (Tabela 1).

A aprovação de cada um dos fármacos teve como suporte estudos aleatórios, em que os braços comparadores não eram iguais, o que desta forma dificulta a comparação em termos de eficácia de cada um deles.

O cabazitaxel é um taxano de nova geração, que inibe a despolimerização dos microtúbulos e a divisão celular, ligando-se à tubulina e interrompendo o ciclo celular^{9,16,17}. Quando comparado com outros fármacos, parece atravessar a barreira hematoencefálica. No estudo TROPIC, foi evidente a vantagem do fármaco relativamente ao mitoxantrone, em termos de SG (15,1 vs. 12,7 meses), com uma redução do risco de morte em cerca de 30%. No entanto, o ganho mais expressivo verificou-se nas taxas de resposta quer a nível do PSA quer na resposta tumoral, com tradução no tempo até à progressão da doença (5,4 vs. 8,8 meses)¹⁰.

A AA é um inibidor seletivo da enzima 17 α -hidroxilase-C17,20-liase (CYP17), necessária à biossíntese dos androgénios. Esta enzima é expressa nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático. A inibição da CYP17 também resulta no aumento da produção de mineralocorticoides pelas glândulas suprarrenais. Os resultados do estudo COU-AA-301 mostraram um ganho em comparação com o braço de controlo (corticoterapia) em termos de SG, sobrevida livre de progressão radiológica (SLPR), atraso na progressão do PSA, atraso no tratamento com quimioterapia e

no uso de opioides. Todos os doentes submetidos a tratamento com AA efetuaram prednisolona em concomitância⁸.

A enzalutamida é um inibidor do recetor de androgénio, que impede a translocação nuclear do recetor de androgénio, a sua ligação ao DNA e o recrutamento do coativador. Tem também grande afinidade para o recetor sem efeitos agonistas. O estudo AFFIRM comparou a utilização de enzalutamida versus placebo em doentes previamente tratados com docetaxel. A utilização concomitante de corticoide era permitida, mas não obrigatória. Verificou-se um ganho importante em termos de SG, com uma redução do risco de morte em 37%. Foi também evidente o ganho em tempo até à progressão do valor do PSA e SLRP⁷.

O rádio-223 é um emissor de radiação α , que atua em áreas de elevado turnover ósseo, tendo como vantagem a pequena capacidade de dispersão da radiação. Quando comparado com placebo, e em doentes com doença exclusivamente óssea, parece haver um ganho em termos de SG (14,9 vs. 11,3 meses) e também na mediana de tempo até a um primeiro evento esquelético [*skeletal related event (SRE)*]. O benefício parece ser mais expressivo nos doentes que apresentam seis ou mais metástases ósseas¹⁸. Estão a decorrer estudos que pretendem determinar o benefício de tratamentos combinados com o rádio-223.

75. QUE EFEITOS SECUNDÁRIOS PODEMOS ESPERAR DE CADA UMA DAS TERAPÉUTICAS?

Cabazitaxel

Em termos de toxicidade, e em comparação com o mitoxantrone, verificou-se no estudo TROPIC uma maior incidência de eventos hematológicos, sobretudo neutropenia grau > 3 (82 vs. 58%). O uso de cabazitaxel também está associado a uma maior incidência de diarreia (47 vs. 11%), náuseas (23 vs. 34%) e vômitos (10 vs. 23%). Também se verificou com maior frequência alguns sintomas constitucionais, como a fadiga e astenia (27 vs. 37% e 12 vs. 20%, respetivamente)¹⁰.

No entanto, quando comparado com o docetaxel, torna-se evidente que o cabazitaxel se associa a uma menor incidência de neuropatia, alopecia, disgeusia, alterações ungueais e neutropenia¹⁹.

Acetato de abiraterona

O estudo COU-301 comparou a utilização de AA versus placebo em doentes com progressão da doença após realização de quimioterapia com docetaxel. Em ambos os braços era efetuada corticoterapia com prednisolona 5 mg duas vezes por dia. Quando comparado com o placebo, os doentes submetidos a tratamento com AA apresentaram um aumento da incidência de retenção de líquidos (28 vs. 24%), hipocalémia (17 vs. 13%), hipertensão arterial (22 vs. 13%) e alterações cardíacas (19 vs. 16%). Os doentes que efetuaram tratamento com AA apresentaram também, com maior frequência, alterações dos valores das transaminases⁸.

Enzalutamida

Os doentes a efetuar tratamento com enzalutamida apresentaram quando comparados com o grupo placebo um aumento da incidência de fadiga (34 vs. 29%), diarreia (21 vs. 18%), *hot flushes* (20 vs. 10%), dores musculares (14 vs. 10%) e cefaleias (12 vs. 6%). De referir a ocorrência de crises convulsivas em < 1% dos doentes submetidos a tratamento com enzalutamida, o que deve ser tido em conta, sobretudo em doentes com fatores predisponentes [história de epilepsia, traumatismo crânioencefálico (TCE)]⁷.

Rádio-223

Os efeitos laterais mais frequentes foram sobretudo hematológicos, dores ósseas, alterações do trânsito intestinal, náuseas, vômitos, anorexia, fadiga e perda de peso. No entanto, é importante referir que a incidência global de efeitos laterais foi mais baixa e de forma consistente nos doentes que efetuaram tratamento com rádio-223, quando comparados com os doentes que realizaram placebo. Mesmo em termos de número de doentes

que descontinuaram o tratamento devido à toxicidade, tal também aconteceu com menos frequência no grupo de doentes que realizaram o tratamento com rádio-223¹⁸.

76. QUAL O MELHOR TRATAMENTO NO CARCINOMA DA PRÓSTATA COM HISTOLOGIA DE PEQUENAS CÉLULAS OU DIFERENCIACÃO NEUROENDÓCRINA?

A grande maioria dos tumores prostáticos são adenocarcinomas, no entanto, há uma pequena minoria (< 2%) de tumores que são neuroendócrinos ou de pequenas células. Além disso, e tendo em conta a heterogeneidade tumoral, sabe-se que, com a introdução das novas terapêuticas antiandrogénicas, é frequente, durante a progressão tumoral, a perda de diferenciação glandular, surgindo formas com predomínio de componente neuroendócrino.

Este tipo de tumores associa-se a doença mais agressiva, muitas vezes com metastização visceral e consequente mau prognóstico.

Em caso de elevada carga tumoral com valores pouco expressivos (por vezes até normais) do PSA, devemos pensar em diferenciação neuroendócrina ou histologia de pequenas células. Nestas situações é importante avaliarmos a possibilidade de existir um outro marcador de resposta como seja a desidrogenase láctica (DHL) sérica ou, eventualmente, o doseamento do CEA (antígeno carcinoembrionário) ou do NSE (enolase específica neuronal).

Quando se trata de um tumor de pequenas células puro, sem componente de adenocarcinoma, deve ser ponderado tratamento com cisplatino e etoposido^{20,21} ou outra combinação de fármacos como carboplatina e irinotecano²².

Nas situações em que existe diferenciação neuroendócrina pode ser considerado o tratamento de quimioterapia com cisplatina, etoposido, ou então carboplatina em associação com taxanos. Estes fármacos são eficazes no tratamento de carcinomas neuroendócrinos de alto grau, com boa tolerância.

77. COMO AVALIAR A RESPOSTA AO TRATAMENTO?

A avaliação da resposta a um tratamento instituído deve ter em conta a repercussão em termos clínicos, imagiológicos e analíticos.

Na avaliação clínica é fundamental determinar a melhoria/agravamento sintomático e o estado geral do doente.

Na avaliação analítica há alguns parâmetros que nos permitem aferir relativamente à resposta ao tratamento efetuado, como seja o valor do PSA, da DHL e da fosfatase alcalina, em caso de metastização óssea. Em alguns doentes com metastização óssea ocorre invasão medular, com tradução analítica. Nestes casos, e se houver resposta ao tratamento, haverá melhoria dos valores análticos (nomeadamente da hemoglobina).

A avaliação imagiológica é também fundamental para definir presença/ausência de resposta: cintilograma ósseo em caso de metastização óssea, tomografia computadorizada (TC) e, eventualmente, PET com antígeno da membrana específica da próstata (PMSA)²³.

78. COMO DEFINIR A PROGRESSÃO DE DOENÇA RESISTENTE À CASTRACÃO?

A progressão do CPRC baseia-se em critérios como a progressão do PSA, a progressão imagiológica e a deterioração clínica.

Qual o critério para progressão do PSA?

Mais uma vez, a controvérsia continua, podendo ser usado o mesmo critério para a progressão do PSA aquando da definição de CPRC (ver resposta à pergunta 71).

Um ponto consensual é que os níveis de PSA não devem ser usados isoladamente para seguimento dos doentes e avaliação da resposta às terapêuticas. Sugere-se ainda mais precaução nessa fase da doença, pois, por exemplo, não é incomum o desenvolvimento de metástases viscerais sem aumento significativo do PSA²⁴.

De acordo com o grupo de peritos em cancro da próstata – *The Prostate Cancer Working*

Group 3 (PCWG3) –, a definição de progressão de doença metastática não óssea (adenomegalias e doença visceral) nesta fase de resistência à castração deve fazer-se de acordo com os critérios de RECIST 1.1.²⁵

O melhor método de confirmação de progressão de doença metastática óssea ainda não está bem definido. Após a deteção de prováveis novas metástases na cintigrafia óssea durante o *follow-up*, sugere-se que uma nova reavaliação seja feita após 16 semanas para confirmação inequívoca da progressão imagiológica (até que duas novas lesões sejam confirmadas). Durante este período de indefinição, sugere-se que o tratamento não seja descontinuado, desde que seja bem tolerado e não haja outras razões clínicas para a interrupção. Na verdade, atualmente é consensual que um tratamento só deve ser descontinuado quando já não houver benefício clínico e não necessariamente ao primeiro sinal de progressão²⁵.

A deterioração clínica pode ser devida a progressão da doença neoplásica ou a outros fatores, como efeitos laterais da medicação ou outras comorbilidades. Sendo assim, a deterioração clínica não deve ser assumida de imediato como progressão da doença, sem ter havido documentação para tal. É mais um fator importante a ter em conta na decisão de interrupção da medicação.

Como atrás já foi referido, reitera-se que a progressão da doença nem sempre implica a mudança de terapêutica. Na verdade, a decisão de suspender a medicação só deve ser ponderada quando parecer já não existir benefício clínico para o doente e geralmente após verificação de dois dos três critérios de progressão da doença (progressão do PSA, progressão imagiológica, deterioração clínica por progressão da doença).

79. QUAL O PAPEL DA MANUTENÇÃO DA CASTRAÇÃO EM DOENTES RESISTENTES?

Apesar desta fase da doença ser denominada como “resistente à castração”, isso não significa que todas as células malignas sejam completamente insensíveis aos androgénios. Na verdade, hoje

sabe-se que a via de sinalização do recetor androgénico continua ativa nesta fase. Este facto, por si só, parece justificar a manutenção da castração na prática clínica. Por outro lado, nos estudos principais para avaliação de novas terapêuticas, nesta fase da doença, a manutenção da castração continuou a ser a prática corrente^{10, 26,27}. No entanto, esta prática é um assunto controverso desde há décadas²⁸⁻³⁰ e a controvérsia só poderá ser definitivamente esclarecida com a inclusão desse objetivo em futuros estudos aleatórios e prospetivos.

80. COMO DEVEM SER TRATADOS OS DOENTES IDOSOS E QUE CUIDADOS TER?

O número de doentes idosos com CPRC é significativo e é de esperar que aumente nos próximos anos. Como em qualquer terapêutica nesta faixa etária, onde o risco de complicações é maior e com maior repercussão clínica, impõe-se uma avaliação cuidada dos riscos e benefícios antes da instituição das mesmas.

Vários ensaios clínicos demonstraram que terapêuticas como docetaxel, AA pré e pós-quimioterapia, enzalutamida pré e pós-quimioterapia, e rádio-223, também prolongam significativamente a sobrevida em doentes idosos com CPRC, sem um aumento significativo da toxicidade. Deve-se ter, contudo, alguma precaução ao fazer a extrapolação dos resultados, em particular da segurança, para a prática clínica diária, onde a presença de comorbilidades é muito mais significativa do que na maior parte dos doentes incluídos nos ensaios clínicos.

Sendo assim, a idade não deve ser assumida como um parâmetro que, por si só, exclua a instituição das recentes terapêuticas prolongadoras de sobrevida em doentes idosos³¹.

BIBLIOGRAFIA

1. European Urology Guidelines 2016. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1502-12.

4. Fuerea A, Baciarello G, Patrikidou A, et al. Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with next-generation androgen pathway inhibitors. *Eur J Cancer*. 2016;61:44-51.
5. Berthold D, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26:242-5.
6. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;55:1368-76.
7. Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-97.
8. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer, *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
9. Archimbaud Y, Gires P, Pellerin R, Nichèle G, Poulet D. Pharmacokinetics of a new taxoid, 14C-TXD258, in blood, plasma and brain of the mouse, rat and dog. *Proceedings of the American Association for Cancer Research. Abstract*. 2000;41:1375.
10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54.
11. van Oosterom AJ, de Meara ES, Shen L, et al. Initial biopsy Gleason score as a predictive marker for docetaxel survival benefit in patients with prostate cancer: Data from the TAX 327 study. *Eur Urol*. 2013 (presented ASCO GU 2013, Abs 44).
12. Oudard S, de Bono J, Özgürboglu M, Hansen S, Machiels S, Sartor A, et al. Impact of Cabazitaxel + Prednisone on Overall Survival at 2 years and in patients with aggressive disease: post-Hoc analysis of Tropic trial. *Annals Oncol*. 2012;23(9):307.
13. Huillard O, Albiges L, Eymard J-C, et al. Efficacy of docetaxel chemotherapy in metastatic prostate cancer (mPC) patients experiencing early castration resistance (CR). *J Clin Oncol*. 2013; (suppl; abstr 5075), presented ASCO 2013.
14. Antonarakis E, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Luo J et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028-38.
15. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):582-91.
16. Dykes DJ, Sarsat JP, Bissery M-C. Efficacy evaluation of TXD258, a taxoid compound, against orthotopic and subcutaneous glioblastomas. [abstract #1916]. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 2000;41:301.
17. de Placido S, Rescigno P, Federico P, et al. Cabazitaxel in castration resistant prostate cancer with brain metastases: 3 case reports. *World J Clin Cases*. 2014;2(6):228-31.
18. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369:213-23.
19. Omlin A, Sartor O, Rothermundt C, et al. Analysis of Side Effect Profile of Alopecia, Nail Changes, Peripheral Neuropathy, and Dysgeusia in Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel and Cabazitaxel. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e205-8.
20. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, Ro JY, Sella A, Dexeus FH. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):935-7.
21. Stein ME, Bernstein Z, Abacioglu U, et al. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutic implications—a retrospective study of 30 patients from the rare cancer network. *Am J Med Sci*. 2008;336(6): 478-88.
22. Yamada T, Ohtsube K, Mouri H, et al. Combined chemotherapy with carboplatin plus irinotecan showed favorable efficacy in a patient with relapsed small cell carcinoma of the prostate complicated with meningeal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14:468-72.
23. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem*. 2013;13:951-62.
24. Pezaro CJ, Omlin A, Lorente D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:270-3.
25. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-18.
26. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351: 1513-20.
27. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol*. 2012;30:1534-40.
28. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol*. 1988; 6:1456-66.
29. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol*. 1994;12:1868-75.
30. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:2167-72.
31. Suzman DL, Eisenberger MA. Determining the optimal treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: age should not be a factor. *Eur Urol*. 2014;65(5):884-6.

Tratamento dirigido à metastização óssea

C. Fernandes e P. Lapa

81. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA O USO DE BIFOSFONATOS E QUE CUIDADOS TER?

Os bifosfonatos têm um efeito direto sobre a apoptose de osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea e aumentando a sua mineralização ao inibirem a atividade de osteoclastos. Os bifosfonatos que contêm nitrogénio são inibidores mais potentes da reabsorção óssea e atuam principalmente por inibição da enzima farnesil-pirofosfato (FPP) sintetase na via do mevalonato (colesterol via biossintética). A inibição da síntese de FPP perturba a prenilação de proteínas, o que cria alterações do citoesqueleto no osteoclasto, promove o deslocamento do osteoclasto a partir do perímetro do osso, e leva à diminuição da reabsorção óssea¹.

Vários ensaios clínicos aleatorizados avaliam a eficácia da terapêutica com bifosfonatos, mas o ácido zoledrónico foi o único bifosfonato com eficácia demonstrada na prevenção de eventos ósseos no cancro da próstata (CP)¹. O ácido zoledrónico (4 mg, em infusão de 15 minutos cada três-quatro semanas) pertence a uma nova geração de bifosfonatos, sendo um aminobifosfonato, extremamente potente, que atua especificamente no osso². Num estudo de fase 3 multicêntrico e aleatorizado, verificou-se aos 15 meses uma redução na percentagem de doentes com complicações esqueléticas (33 vs. 44%, $p = 0,021$) ou fraturas patológicas (13 vs. 22%, $p = 0,015$). Além disso, verificou-se um

aumento significativo no tempo médio para o primeiro evento esquelético ou fratura ($p = 0,011$). No entanto, este fármaco tem efeitos secundários tais como: síndrome gripal com febre (7%), dor óssea (1%), náuseas (1%) e vômitos (1%). Pode ainda ocorrer rubor ou edema no local de administração e existem várias contraindicações para a sua utilização, nomeadamente: anemia grave (hemoglobina [Hb] < 9 g/dl), leucopenia (leucócitos < 4 \times 10³/dl), trombocitopenia (plaquetas < 135 \times 10³/dl), insuficiência renal (clearance de creatinina < 30 ml/min)².

Embora a sua utilização tenha por objetivo *major* evitar os eventos ósseos como a dor, a compressão medular, as fraturas patológicas e a hipercalcemia, não tem indicação para tratamento da dor aguda ou crónica por compressão medular ou fratura patológica.

É ainda necessário ainda ter alguns cuidados adicionais aquando da sua administração, tais como: enviar ao estomatologista o doente antes do início do tratamento para avaliação dentária prévia; explicar ao doente a contraindicação para tratamentos dentários durante o tratamento e até 45 dias após a última administração; evitar ultrapassar os 24 meses de administração mensal; dado o risco aumentado de osteonecrose da mandíbula; confirmar a existência de uma cintigrafia óssea nos dois meses anteriores; ter um perfil hematológico antes da administração devido ao risco de toxicidade medular; e controlar a função renal a cada quatro a seis semanas após o tratamento^{2,3}.

82. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA O USO DE DENOSUMAB E QUE CUIDADOS TER?

Além de bisfosfonatos, a inibição de osteoclastos pode também ser conseguida por direcionamento ativador do recetor do fator nuclear κB ligante (RANKL), um componente-chave na via para a formação de osteoclastos e ativação. A expressão de RANKL no osso é também pensada para contribuir para o desenvolvimento de metástases ósseas por se ligar ao seu recetor (recetor ativador do fator nuclear κ B, RANK) sobre a superfície das células tumorais¹.

O principal risco do denosumab (120 mg, mensal, subcutâneo) é a osteonecrose da mandíbula³. Como tal, alguns dos cuidados adicionais aquando da sua administração são semelhantes aos do zolandronato, tais como enviar ao estomatologista o doente antes do início dos tratamentos para tratamento dentário prévio, e explicar ao doente a contra-indicação para tratamentos dentários durante o tratamento e até 45 dias após a última administração. O risco de osteonecrose da mandíbula é maior com o denosumab comparativamente com os bisfófonatos assim como a incidência da hipocalcemia^{2,3}. Neste contexto, deve ser bem ponderado o tratamento após um ano de denosumab e devem ser prescritos cálcio e vitamina D, dado o risco aumentado de hipocalcemia com denosumab^{2,3}.

Também é importante confirmar a existência de metastização óssea e locais de doença à data do início da administração e ter um perfil hematológico antes da administração, mas, neste caso, não é preciso controlo da função renal.

No entanto, existem atualmente estudos sobre denosumab como prevenção da metastização óssea no CP⁴. Num estudo de fase 3, controlado por placebo e aleatorizado, com 1.432 doentes com cancro da próstata refratário à terapêutica hormonal (CPHR), se metastização óssea e com, pelo menos, uma característica de alto risco para o desenvolvimento de metástases ósseas (antígeno prostático específico [PSA] superior a 8 ng/ml ou o tempo de duplicação da PSA inferior a 10 meses),

verificou-se haver 4,2 meses de tempo de sobrevida significativamente maior sem metástases ósseas, comparativamente com o placebo (média de 29,5 vs. 25,2 meses; *hazard ratio* [HR]: 0,85; intervalo de confiança [IC]: 95%: 0,73-0,98; $p < 0,028$)⁴. Neste contexto, apesar de ainda não haver aprovação, o denosumab poderá vir a ser uma possibilidade para prevenção da metastização óssea na neoplasia da próstata em doentes de alto risco.

83. QUAIS AS INDICAÇÕES PARA O USO DE RADIOTERAPIA DIRIGIDA À METASTIZAÇÃO ÓSSEA?

As principais indicações para a radioterapia (RT) dirigida à metastização óssea não tem uma indicação curativa e destina-se essencialmente ao controlo dos sintomas locais, nomeadamente dor intensa localizada, limitação motora e risco de compressão medular⁵.

84. QUE DOENTES SÃO CANDIDATOS À REALIZAÇÃO DE RADIUM-223?

Embora se encontre em investigação a possibilidade da sua realização em doentes assintomáticos e em doentes hormonossensíveis, ela encontra-se principalmente indicada em doentes com CP resistente à castração, com metastização óssea múltipla sintomática. Habitualmente, esta terapêutica era realizada apenas em doentes sem doença extra óssea ou com metastização extra óssea mínima (até uma adenopatia com menos de 3 cm de eixo axial), mas provavelmente também poderá ter utilidade em doentes com metastização extra óssea mais extensa, nomeadamente visceral, embora os resultados não sejam tão bons. Em relação à doença óssea, a carga tumoral não deverá ser muito elevada, obtendo-se melhores respostas clínicas e maiores aumentos da sobrevida nos doentes que iniciam esta terapêutica mais precocemente, ou seja, com menor carga tumoral óssea e sintomatologia algica

menos marcada. Não têm indicação os doentes com carga tumoral óssea muito elevada, nomeadamente os doentes que apresentem cintigrafia óssea ou tomografia por emissão de positrões/tomografia computorizada (PET/TC) óssea com FNa-F18 descrito como *superscan*, ou seja, com envolvimento ósseo maciço. Os doentes candidatos à realização da terapêutica devem ter uma contagem absoluta de neutrófilos $> 1,5 \text{ K}/\mu\text{l}$ e uma contagem de plaquetas $> 100 \text{ K}/\mu\text{l}$. Os níveis de Hb devem estar acima de $10 \text{ g}/\text{dl}$ e se a hemoglobina estiver abaixo desse valor, os doentes deverão ser submetidos a transfusão sanguínea antes da terapêutica com radium-223. Antes de um novo ciclo, a contagem absoluta de neutrófilos deve ser superior a $1,0 \text{ K}/\mu\text{l}$ e a contagem de plaquetas superior a $50 \text{ K}/\mu\text{l}$ ⁶.

85. COMO É EFETUADO ESTE TRATAMENTO E QUE EFEITOS SECUNDÁRIOS SÃO ESPERADOS?

O tratamento com radium-223 implica a administração por via endovenosa de uma solução de dicloreto de rádio, durante cerca de um minuto, numa atividade de $50 \text{ kBq}/\text{kg}$ ($1,4 \text{ }\mu\text{Ci}/\text{kg}$). Contudo, devido ao seu perfil de segurança, há investigação a decorrer sobre a otimização da dose e é previsível que possam vir a ser administradas doses mais elevadas, aumentando a eficácia do tratamento.

Devido à sua via de eliminação gastrointestinal, são, por vezes, registados efeitos secundários como náuseas, vômitos e diarreias. É, por vezes, ainda referido existir fadiga e dor óssea. A dor óssea é atribuível ao fenómeno de *flare*, é mais frequente entre a primeira e a segunda administração, e estes doentes apresentam habitualmente uma excelente melhoria sintomática nas administrações seguintes. No conjunto, todos estes efeitos secundários indesejados são discretos ou moderados e transitórios.

O radium-223, é um *calcium mimetic*, emissor de partículas α , que se caracterizam por serem altamente energéticas e terem um curto alcance

associado a um baixo poder de penetração, inferior a $100 \mu\text{m}$. Exerce assim uma ação focalizada nas metástases ósseas, condicionando danos colaterais mínimos nos tecidos adjacentes. Efeitos adversos hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia) ocorrem numa baixa percentagem de doentes, sendo raros os efeitos secundários hematológicos de grau 3 e 4⁷.

86. QUAL O ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO?

O esquema de tratamento implica seis administrações endovenosas de radium-223. O intervalo entre as administrações deverá ser de cerca de quatro semanas. O tratamento deverá ser realizado num Serviço de Medicina Nuclear. A terapêutica é realizada em regime de ambulatório, sem necessidade de cuidados sofisticados de radioproteção, uma vez que as partículas α emitidas pelo radium-223, devido ao seu curto alcance e baixo poder de penetração, são facilmente bloqueadas e manuseadas. No entanto, os doentes deverão ser instruídos sobre alguns cuidados (mínimos) de proteção radiológica, a ter no domicílio, e relacionados com a via de eliminação do radium-223.

Está demonstrada uma relação direta entre o número de administrações de radium-223 e os benefícios terapêuticos obtidos, nomeadamente a diminuição da sintomatologia dolorosa, a diminuição dos eventos esqueléticos e o aumento da sobrevida. O benefício é claramente superior nos doentes que realizam a totalidade das administrações (seis) em relação àqueles que, por alguma razão, têm que interromper a terapêutica. Estudos efetuados sugerem mesmo que poderá existir benefício no aumento do número de administrações para além das seis atualmente recomendadas.

A eliminação do radiofármaco faz-se, praticamente, apenas por via fecal, sendo a eliminação renal inferior a 5%. Esta terapêutica pode, por isso, ser ministrada independentemente do estado da função renal ou hepatobiliar do doente, não tendo sobre elas qualquer rebate⁸.

87. QUAL O MELHOR **TIMING** PARA O TRATAMENTO COM RADIUM-223?

Não existe opinião consensual sobre o *timing* mais adequado para a administração de radium-223 no esquema terapêutico destes doentes.

Inicialmente eram considerados com indicação para esta terapêutica os doentes com metastização óssea múltipla com sintomatologia dolorosa. Os trabalhos mais recentes salientam as vantagens da realização desta terapêutica em situações sem doença óssea muito extensa, ou seja, quando ainda existe uma carga tumoral óssea não muito marcada. A PET/TC com FNa-F18 é apresentada como um excelente preditor da resposta à terapêutica com radium-223, ao permitir quantificar a carga tumoral óssea. Os doentes com elevadas cargas tumorais estão associados a ausências de resposta e ao aparecimento de eventos esqueléticos apesar da administração da terapêutica. Sugere-se, também, que poderão ser obtidos melhores resultados em situações de doença sem sintomatologia ainda não muito marcada, colocando-se já atualmente a hipótese de introdução desta terapêutica antes do aparecimento de sintomas.

É, portanto, nos doentes em fase precoce de doença óssea que se obtêm os melhores resultados e se consegue tirar um maior partido da administração de radium-223. Os benefícios terapêuticos terão tradução numa diminuição da sintomatologia álgica, na melhoria da qualidade de vida, na diminuição da probabilidade de ocorrência de eventos esqueléticos e no aumento da sobrevida⁹.

88. PODE O TRATAMENTO COM RADIUM-223 SER CONCOMITANTE COM OUTRAS TERAPÊUTICAS, NOMEADAMENTE BIFOSFONATOS?

A introdução do radium-223 na prática clínica trouxe mais uma arma terapêutica para a abordagem dos doentes com CP com metastização óssea, resistentes à castração. O radium-223 tem um mecanismo de ação único, permitindo que a

sua administração possa ser feita sequencial ou concomitantemente com outros agentes terapêuticos com diferentes mecanismos de ação, nomeadamente os bifosfonatos. Com efeito, parece até existir um sinergismo entre os bifosfonatos e o radium-223, traduzindo-se num efeito positivo aditivo. Este efeito pode ser explicado pelo facto de os bifosfonatos atuarem na matriz óssea, inibindo os osteoclastos e, consequentemente, permitirem um aumento da atividade dos osteoblastos, o principal local de ação do radium-223. Deste modo, os bifosfonatos poderão preparar e propiciar um ambiente favorável à atuação do radium-223.

Por outro lado, têm sido referidos valores de sobrevida média significativamente superiores em doentes concomitantemente tratados com denosumab, com abiraterona ou, ainda, com enzalutamida, parecendo existir uma ação sinergética entre o radium-223 e aqueles fármacos, principalmente com a abiraterona.

Começa também a ser considerada a possibilidade de utilizar radium-223 e quimioterapia em doentes com metástases viscerais que até agora não eram considerados para a realização de radium-223.

O tratamento com radium-223 poderá também vir a ser útil como tratamento adjuvante em doentes hormonossensíveis¹⁰.

89. COMO AVALIAR A RESPOSTA AO TRATAMENTO COM RADIUM-223?

Embora os valores do PSA, e principalmente da fosfatase alcalina, assim como a avaliação da sintomatologia e da qualidade de vida, possam dar uma informação sobre a resposta à terapêutica, esta avaliação deverá ser imagiológica. É mais vulgarmente realizada por cintigrafia óssea, comparando o exame realizado após a terapêutica com o exame realizado antes da terapêutica (Fig. 1). Contudo, é previsível que a PET/TC óssea com FNa-F18, pela sua maior sensibilidade e especificidade mais elevada, venha a substituir, na prática clínica, a cintigrafia óssea¹¹.

A avaliação deverá ser feita no final da terapêutica, cerca de 6 a 12 semanas após as seis

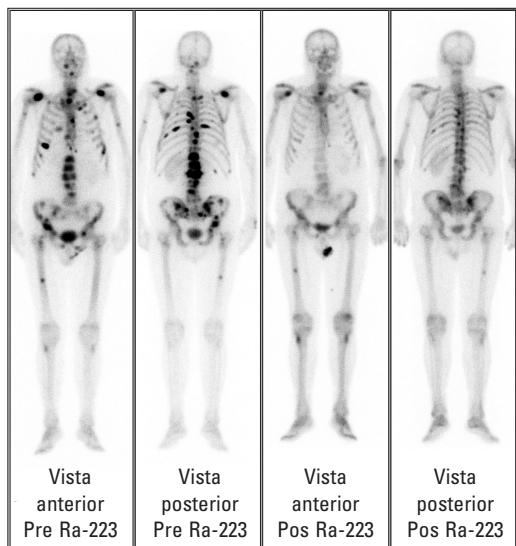


Figura 1. Doente submetido a terapêutica com radium-223, com evidente redução da carga tumoral óssea documentada por cintigrafia óssea.

administrações. Avaliações mais precoces, logo após o final da terapêutica ou entre as administrações, não parecem trazer informação adicional. Pelo contrário, devido à possibilidade de ocorrência de *flare* – que se traduz por um aumento de captação dos radiofármacos mapeadores de atividade osteoblástica e refletindo precisamente a ocorrência de boa resposta à terapêutica –, as avaliações intermédias ou muito precoces podem dar uma ideia errada de ausência de resposta à terapêutica ou mesmo de doença óssea em progressão. Os critérios para avaliação da resposta impiológica à terapêutica deverão ser consensualizados e estabelecidos, de modo a permitir uma avaliação o mais objetiva possível, desejavelmente quantificável. Uma avaliação objetiva com quantificação da resposta óssea é mais adequadamente conseguida recorrendo a PET/TC óssea com FNa-F18 do que à cintigrafia óssea, esta última mais frequentemente realizada mas habitualmente assente numa interpretação visual e subjetiva das imagens cintigráficas.

90. AS TERAPÊUTICAS DIRIGIDAS À METASTIZAÇÃO ÓSSEA (BIFOSFONATOS, DENOSUMAB) DEVEM MANTER-SE PARA ALÉM DA PROGRESSÃO ÓSSEA?

Os bifosfonatos e o denosumab têm como principal objetivo evitar os eventos ósseos, nomeadamente dor, fraturas patológicas e compressão medular^{3,6}. A terapêutica com bifosfonatos e denosumab também tem um efeito analgésico temporário, independentemente da sua eficácia, e embora esse efeito seja mais marcado no início do tratamento, considera-se que se podem administrar essas terapêuticas mesmo após progressão em doentes hormonorrefrátários com doença óssea metastática^{2,12}.

BIBLIOGRAFIA

1. Body JJ, Casimiro S, Costa L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome. *Nature Reviews Urology*. 2015;12:6:340-56.
2. Quintela A, Rabáca C, Calais da Silva FM, et al. Recomendações Terapêuticas para os Tumores Malignos do Tracto Genitourinário, 3.^a edição. Editor: F. Calais da Silva - Grupo Português Génito-Urinário. 2010:102-174.
3. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7 Suppl 3:S1-32.
4. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800-6.
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer, part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65:124-37.
6. Etecheberhe EC, Milton DR, Araujo JC, Swanson NM, Macapinlac HA, Rohren EM. Factors affecting (223)Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):8-20.
7. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
8. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6250s-7s.
9. Hague C, Logue JP. Clinical experience with radium-223 in the treatment of patients with advanced castrate-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases. *Ther Adv Urol*. 2016;8(3):175-80.
10. El-Amm J, Aragon-Ching JB. Targeting Bone Metastases in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2016;10(Suppl 1):11-9.
11. Kairemo K, Joensuu T. Radium-223-Dichloride in Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer-Preliminary Results of the Response Evaluation Using F-18-Fluoride PET/CT. *Diagnostics (Basel)*. 2015;5(4):413-27.
12. Polascik TJ. Bone health in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy: the role of bisphosphonates. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2008; 11.1:13-9.

Controlo sintomático da doença metastizada

F. Gonçalves, G. Melo, J. Oliveira, D. Roda, M. Cruz e R. Freitas

91. COMO AVALIAR E CARATERIZAR A DOR ONCOLÓGICA?

A dor tem um elevado impacto na qualidade de vida dos doentes e suas famílias. Entre 30-50% dos doentes com cancro da próstata (CP) apresentarão dor em algum momento da sua doença e 90% nas fases mais avançadas. Ainda que apenas uma minoria dos doentes com diagnóstico recente de CP apresente doença óssea metastática, aproximadamente 75-100% vão desenvolvê-la no curso da doença, principalmente aqueles com carcinomas de alto grau e refratários à hormonoterapia.

A abordagem da dor oncológica deve ser sempre multidimensional. A sua avaliação deve ter em conta em primeiro lugar a localização, a intensidade, as características, a irradiação, o padrão temporal, a resposta obtida com tratamentos prévios, os sintomas associados, o impacto emocional, etc. Em segundo lugar, devemos determinar qual o provável mecanismo fisiopatológico e, em terceiro lugar, avaliar se a etiologia da dor está relacionada com o cancro ou os seus tratamentos ou se não tem relação com a doença oncológica.

Como instrumentos de avaliação, existem escalas unidimensionais e multidimensionais, de auto e heteroavaliação. Em cuidados paliativos, a escala mais usada é a Edmonton Symptom Assessment System. No caso da dor, solicita-se ao doente para pontuar de 0 (sem dor) a 10 (dor máxima).

A dor pode ser definida numa base temporal em: aguda (com início bem definido, geralmente associada a sinais físicos e objetivos com hipertatividade simpática) e crónica (padrão temporal menos bem definido e com mecanismos fisiopatológicos distintos). Quanto aos mecanismos responsáveis pela sua sustentação, a dor pode ser dividida em três grandes categorias: nociceptiva, neuropática e idiopática¹.

92. QUAIS AS ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS DE CONTROLO DA DOR?

Utilizamos a escada analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS) como o guia principal para o tratamento da dor no cancro. é constituída por três degraus que permitem o processo de seleção de determinado fármaco em função da intensidade da dor:

- Degrau I (dor leve): paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINE);
- Degrau II (dor moderada): codeína e tramadol;
- Degrau III (dor intensa): morfina, oxicodona, hidromorfona, metadona, tapentadol, fentanyl e buprenorfina.

Em todos os escalões se podem associar fármacos adjuvantes (anticonvulsivantes, antidepressivos, corticosteroides), úteis para o controlo da dor com características neuropáticas.

O tratamento da dor deve iniciar-se no escala correspondente à sua intensidade.

No CP pode observar-se dor pélvica secundária à invasão locorregional, mas mais frequente é a presença de dor óssea metastática. Frequentes são também as complicações associadas à presença destas metástases, de que se destacam as fraturas patológicas, a compressão medular e a hipercalcemia. Os bifosfonatos (o ácido zoledrônico é o único aprovado pela *Food and Drug Administration* [FDA]) têm demonstrado benefício na redução do risco destas complicações e na estabilização ou regressão das lesões ósseas. Existe igualmente evidência do seu potencial analgésico, especialmente quando a doença é difusa.

Os radioisótopos samário-153 e estrônio-89 são igualmente úteis para o tratamento da dor em mais de 75% dos doentes com CP com doença metastática multifocal osteoblástica².

93. QUAIS AS TÉCNICAS INTERVENTIVAS E/OU INVASIVAS DE controlo DA DOR?

A dor pode ser controlada eficazmente com medidas simples em 80% dos casos, e os analgésicos opioides são os fármacos de eleição para a abordagem da dor moderada a intensa. Nos restantes 20% será necessário uma intervenção mais complexa, que inclua o uso de estratégias terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas.

Os bloqueios nervosos e os métodos neuroablativos usam-se cada vez menos, à medida que se refina o uso dos opioides. A neuroablcação não é permanente, nem sempre é bem-sucedida e tem uma alta incidência de efeitos laterais.

Os bloqueios terapêuticos podem ser usados para: dor que responde aos analgésicos; para reduzir a dose; reduzir os efeitos laterais e aumentar o alívio da dor; dor que não responde à medicação apesar do uso de doses adequadas de opioides e adjuvantes e do controlo de fatores psicológicos, etc. Efeitos laterais possíveis são a lesão de estruturas adjacentes, neuralgias, anestesia dolorosa, fraqueza motora e distúrbios autonómicos.

Quando a dor óssea é secundária a metástase óssea localizada, a radioterapia externa (EBRT)

é altamente efetiva para o controlo da dor, com possibilidade de redução ou até suspensão dos analgésicos, melhoria funcional e diminuição do risco de fratura óssea.

A cirurgia ortopédica nas fraturas patológicas (em casos selecionados) tem como objetivo principal preservar ou reestabelecer a função, mas também é útil no controlo da dor.

A estimulação elétrica transcutânea dos nervos, a acupuntura, a hipnose, a musicoterapia, a aromaterapia, entre outras, são alternativas credíveis e complementares ao correto controlo da dor³.

94. QUE ATITUDES TOMAR NA COMPRESSÃO MEDULAR?

O corpo vertebral é o local de metastização mais frequente, seguido pelo fêmur e pela pélvis. Consequentemente, o CP é a segunda patologia que mais frequentemente origina compressão medular, sendo a primeira o cancro do pulmão. A metastização sintomática epidural (plexo de Batson) lombar e cervical surge em cerca de 27 e 6% dos doentes, respetivamente.

A compressão extrínseca medular condiciona obstrução venosa progressiva, conduzindo a edema vasogénico. Nesta fase, a administração de corticoides em alta dose (dexametasona) é extremamente benéfica. A progressão da compressão conduz a uma diminuição do fluxo sanguíneo local, desmielinização, isquemia e enfarte medular. Existe, portanto, uma janela temporal entre a instalação dos sintomas neurológicos e a completa perda de função. A administração atempada de radiação, quimioterapia ou cirurgia poderá estabilizar ou reverter o quadro neurológico.

A radioterapia (RT) (Fig. 1) é o tratamento de eleição inicial, exceto nos casos de muito rápida progressão clínica secundária a severa destruição óssea com instabilidade e/ou ao colapso do corpo vertebral. O CP é considerado moderadamente radiosensível, pelo que os esquemas de RT tipicamente administrados variam entre 20 Gray em 5 frações e 30 Gray em 10 frações⁴. Regimes de hipofracionamento extremos estão em estudo⁴.

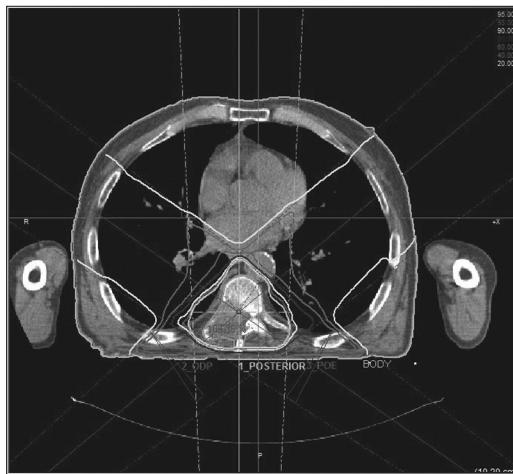


Figura 1. Planeamento dosimétrico de radioterapia na compressão medular.

A cirurgia poderá proporcionar uma descompressão rápida, permitindo, no mesmo procedimento, a estabilização mecânica quando a fixação óssea é possível.

A RT continua a ter indicação em contexto paliativo pós-cirúrgico (exceto nos doentes previamente irradiados) proporcionando otimização dos resultados clínicos. Preconiza-se um intervalo mínimo de três semanas entre os referidos procedimentos.

95. QUE ATITUDES TOMAR EM SITUAÇÃO DE FRATURA PATOLÓGICA?

O CP evidencia um forte tropismo para a metastização óssea. O tamanho e o tipo de lesão metastática, o nível de dor, a localização topográfica óssea e o envolvimento circunferencial de destruição da cortical óssea (score de Mirels) são importantes fatores preditivos do risco de fratura óssea patológica. O risco de fratura do fêmur é de 80% quando a destruição cortical é superior a 50%.

Doentes com uma fraca esperança de vida não devem ser submetidos a procedimento cirúrgico. Neste caso, a imobilização e a RT podem oferecer algum conforto em contexto antálgico.

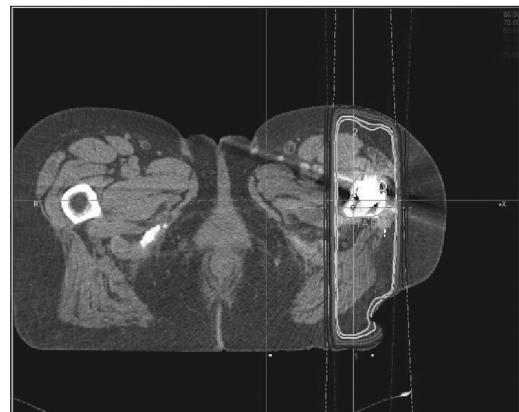


Figura 2. Planeamento dosimétrico de radioterapia em contexto pós-cirúrgico.

A fixação cirúrgica com técnicas de encavilhamento medular, fixação externa ou colocação de próteses de titânio, é o tratamento indicado nos ossos longos. Na coluna vertebral, técnicas de vertebroplastia e cifoplastia estão indicadas na estabilização de achatamentos e fraturas do corpo vertebral. Na pélvis, a fixação não está indicada exceto se envolver a região acetabular⁵.

A RT (Fig. 2) em contexto paliativo/pós-cirúrgico pode estar indicada no controlo da dor local e na diminuição da probabilidade de progressão tumoral, com consequente perda de estabilidade do material ortopédico instalado. Intervalos de dose entre 8 e 30 Gray estão indicados neste cenário clínico.

96. COMO TRATAR A METASTIZAÇÃO CEREBRAL?

A metastização cerebral é extremamente rara. O aumento da sobrevivência dos doentes com CP, com a introdução de novos fármacos, poderá antever um aumento de incidência da metastização cerebral.

A clínica neurológica assemelha-se à da metastização cerebral de qualquer outro tumor primário.

A terapêutica inicial, quando justificada, deverá iniciar-se com corticoides que, comprovadamente,

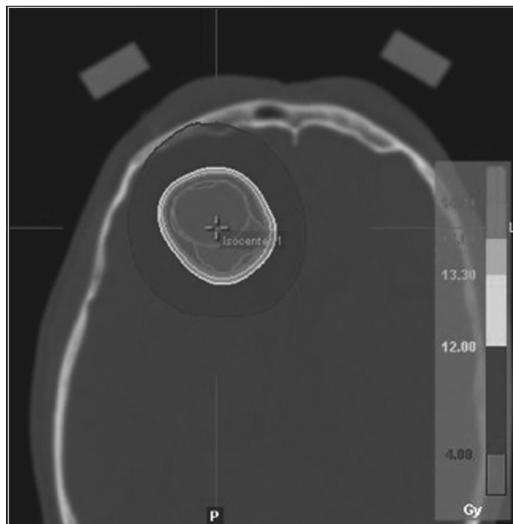
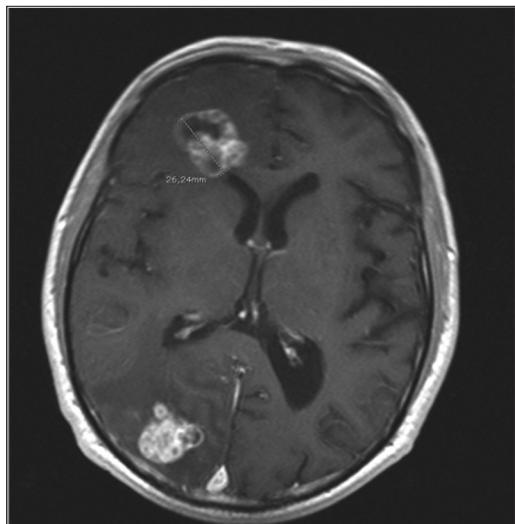


Figura 3. Planeamento dosimétrico para radiocirurgia.

reduzem o edema e os défices neurológicos focais em cerca de dois terços dos doentes.

A RT holocraniana ou a radiocirurgica, continua a ser considerada o *standard of care*, devendo ser iniciada precocemente.

A irradiação de todo o conteúdo craniano está indicada em doentes com múltiplas lesões, baixo Karnofsky Performance Status [KPS] ou uma esperança de vida inferior a três meses. A dose de radiação e o esquema de fracionamento continuam a ser controversos, no entanto, tipicamente é prescrita uma dose total de 30 Gray em 10 frações. A eventual preservação do hipocampo poderá ser avaliada no sentido de conservar a memória de curto prazo.

A radiocirurgia (Fig. 3) é uma técnica que utiliza múltiplos feixes colimados, permitindo a irradiação precisa de lesões pequenas, geralmente inferiores a 3 cm, com grande gradiente de dose. Esta modalidade, aplicada em sessão única, permite a deposição de altas doses de radiação (15 a 24 Gray) de forma extremamente conformada, poupando ao máximo o tecido cerebral normal⁶.

O procedimento neurocirúrgico poderá ser ponderado quando se tratam de lesões solitárias superiores a 3 cm, em áreas cerebrais não

eloquentes e em doentes com esperança de vida superior a três meses. A RT, holocraniana ou dirigida à loca cirúrgica/resíduo lesional, deverá ser equacionada em contexto pós-cirúrgico.

97. COMO PREVENIR E TRATAR A CAQUEXIA?

A síndrome de anorexia-caquexia é um problema frequente nos doentes com cancro avançado. Nesta síndrome ocorre uma combinação sinérgica: por um lado, existe uma diminuição do apetite e do anabolismo; por outro lado, há um aumento do catabolismo. Consequentemente, existirá uma perda ponderal gradual.

Há que diferenciar a síndrome de anorexia-caquexia da desnutrição. A síndrome anorexia-caquexia está associada a um aumento de inflamação sistémica, proteólise e stress oxidativo. Os doentes afetados têm níveis elevados de proteína C reativa e hipoalbuminemia. A desnutrição é, predominantemente, devida a uma redução da ingestão energética.

A abordagem é multidisciplinar, envolvendo aconselhamento nutricional e um tratamento multimodal.

No estádio pré-clínico ou pré-caquexia (em que a perda ponderal é inferior a 5% nos últimos seis meses), a prevenção da síndrome propriamente dita é proporcional ao esforço para controlar a doença de base. Faz sentido a referenciamento precoce a um nutricionista, a suplementação calórica e a colocação de procedimentos para alimentação entérica ou parentérica. O modelo é curativo.

O tratamento da caquexia é paliativo, focando-se mais no doente do que na doença que o afeta. O esforço é feito no sentido da melhoria do estado subjetivo do doente/cuidador/família e do bem-estar global. A prescrição de progestativos ou de corticosteroides (curta duração) é útil, visando mais o controlo da anorexia do que a recuperação da massa magra⁷.

98. COMO TRATAR COMPLICACOES DA PROGRESSAO LOCORREGIONAL (ALTA)?

A incidência estimada de obstrução do alto aparelho urinário no contexto de progressão de CP varia entre 3,3 e 16%. Em 80% dos casos a obstrução relaciona-se com a invasão do trígono e meatos ureterais, enquanto em 20% dos casos decorre de compressão do terço inferior do uréter. Em termos de tratamento, estudos da década de 70 indicam que em 85% dos casos é expetável uma resposta após orquidectomia bilateral. A forma mais comum de desobstrução do alto aparelho urinário é através da colocação de um cateter duplo J sob controlo fluoroscópico. Todavia este procedimento no contexto de progressão de neoplasia da próstata tem uma taxa de falência que ronda os 44-55%, relacionada com compressão extrínseca ou incrustação. Uma solução para tal, passa pela colocação de dois cateteres duplo J em paralelo, ou então a colocação de cateteres ureterais metálicos, sobretudo em doentes que não pretendem colocar nefrostomia. Estes últimos apresentam uma melhor resistência à compressão extrínseca, todavia estão associados a complicações como reação hiperplásica ou migração. Em até 28% dos casos não é possível

a colocação de um cateter por impossibilidade de visualização do meato ureteral. Nessas situações, a colocação de uma nefrostomia percutânea solucionará o problema. De facto, muitos autores utilizam a nefrostomia percutânea como solução de resgate, contudo, estudos comparativos revelaram comparabilidade em termos de complicações e mesmo em termos de qualidade de vida.

Não se verifica uma diferença de sobrevida (OS) quando apenas uma unidade renal era derivada. Atendendo a que a OS mediana dos doentes que se apresentam com obstrução ureteral é, geralmente, inferior a um ano, caberá ao clínico decidir se a derivação facilita a terapêutica, palia sintomas ou mesmo que não melhorará a situação clínica do doente⁸.

99. COMO TRATAR COMPLICACOES DA PROGRESSAO LOCORREGIONAL (BAIXA)?

A uropatia obstrutiva foi, em tempos, a apresentação mais comum do CP. Todavia, com o aparecimento do antígeno prostático específico (PSA) no final da década de 80, verificou-se uma transição para o diagnóstico numa fase mais precoce da doença. Ainda assim, cerca de 10% dos doentes apresentam ao diagnóstico uma neoplasia localmente avançada ou metastizada.

A obstrução infravesical é resolvida com a colocação de uma sonda vesical por via uretral ou cistostomia suprapúbica. Uma vez resolvida a obstrução, dependerá do estádio da doença e do estado doente a sua orientação terapêutica. Todavia, muitos dos doentes nestes estádios já não são candidatos a terapêutica com intuito curativo. Estudos dos anos 80 indicavam que 65% dos doentes eram desalgiados ao fim de seis meses pós início de hormonoterapia. No caso de orquidectomia bilateral, sé-lo-iam, em média, um mês mais precocemente. Um estudo de 2008 indicava que a introdução precoce de hormonoterapia em doentes com doença localizada, sem indicação para terapêutica com intuito curativo, estaria associada a uma redução em termos de progressão

local sintomática. Contudo, o seu caráter retrospectivo, assim como a sua população heterogénea tornam os resultados do estudo difíceis de extrapolar⁹.

A ressecção transuretral de próstata (RTU-P) é o tratamento *standard* atual para obstrução infrawesical por progressão locorregional. Apesar de pouco estudada no contexto de neoplasia da próstata, uma revisão de 1990 indicava a necessidade de reoperação em 22% e 5% de incontinência urinária. Uma alternativa em doentes criteriosamente selecionados poderá ser a colocação de um *stent* prostático/uretral, todavia a sua aceitação global é baixa pela elevada taxa de complicações⁸.

100. QUAL O PAPEL DOS CUIDADOS PALIATIVOS E QUAL A COBERTURA NACIONAL?

A medicina paliativa é uma área de grande potencial para melhorar a qualidade de vida dos doentes e suas famílias, que enfrentam doenças ameaçadoras de vida, entre as quais o cancro. Centram o seu esforço na prevenção e alívio do sofrimento, com a identificação precoce, avaliação e tratamento adequados da dor e outros sintomas/problemas físicos, psicossociais e espirituais.

A nível mundial, várias sociedades têm reconhecido a necessidade de integrar os cuidados paliativos na abordagem dos doentes com cancro, em paralelo com outras terapêuticas com intuito curativo, para otimizar o conforto, a capacidade funcional e o apoio social dos doentes e famílias em todas as etapas da doença.

Considera-se hoje que os cuidados paliativos são um barómetro da qualidade do sistema de saúde.

Baseando-nos nos dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) para o ano de 2014, e no

pressuposto que 69-82% dos doentes falecidos teriam tido necessidade de cuidados paliativos, podemos determinar que existirão em Portugal entre 72.299 e 85.923 doentes com necessidades paliativas.

Num total de 27 unidades de internamento, com serviço público, existem 359 camas, o que representa um *ratio* de 34,6 camas/10⁶ habitantes e uma taxa de cobertura nacional de 38,2%.

Uma realidade de alguma adversidade e resistência tem permitido que um núcleo resiliente de profissionais continue a manter a informação sobre a premência destes cuidados, sendo bastante recompensador ver o interesse de gerações mais novas de profissionais em trabalhar especificamente nesta área¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisch M, Bruera E. (Eds.). *Handbook of Advanced Cancer Care. Prostate Cancer*. Cambridge University Press. 2003
2. Bader P, Echtle D, Fonteyne V. Prostate cancer pain management: EUA guidelines on pain management. *World J Urol*. 2012. Disponível em: <http://www.uroweb.org/guidelines/onlineguidelines>.
3. Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol*. 2010;28:4013-7.
4. Rades D, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2005;20(23(15)):3366-75.
5. Perez, et al. Perez & Brady's *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
6. May N, Tsao et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2011;12(5):489-95.
7. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
8. Friedlander J, Duty B, Okeke Z, Smith A. Obstructive Uropathy from Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer: An Old Problem with New Therapies. *Journal of Endourology*. 2012; 26(2):102-9.
9. Eastham JA, Kattan MW, Fearn P, et al. Local progression among men with conservatively treated localized prostate cancer: results from the Transatlantic Prostate Group. *Eur Urol*. 2008;53(2): 347-54.
10. MacDonald N. Palliative care – an essential component of cancer control. *CMAJ*. 1998;158:1709-16.