Câncer de próstata localizado

Localized prostate cancer

Ernani Luis Rhoden[1], Márcio Augusto Averbeck[2]

RESUMO

Entre os tumores malignos que afetam o homem, o câncer de próstata é o tipo mais comum, representando um dos principais problemas de saúde pública no Brasil. O Rio Grande do Sul é o estado da federação com a maior taxa de incidência estimada de câncer de próstata. O presente artigo objetiva proporcionar uma visão geral sobre epidemiologia, diagnóstico, rastreamento, prevenção e tratamento do câncer de próstata localizado. Para isso foi realizada uma pesquisa no banco de dados MEDLINE (1996-2006) e análise dos consensos das principais entidades urológicas internacionais (American UrologicalAssociation/European Association of Urology), bem como das diretrizes de uro-oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). O diagnóstico do câncer de próstata deve ser baseado em exame histopatológico (biópsia prostática). Tratamento ativo é empregado na maioria dos estágios do câncer de próstata. O acompanhamento pós-terapêutico é baseado na anamnese direcionada e nos níveis séricos do antígeno prostático específico e exame digital transretal. Atualmente, o câncer de próstata é uma das neoplasias malignas mais frequentemente diagnosticadas em homens. O emprego das opções terapêuticas em pacientes com neoplasia localizada deve levar em consideração a expectativa de vida do paciente e as complicações relacionadas ao tratamento.

UNITERMOS: Câncer de Próstata, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common among the malignant tumors affecting males, and it represents one of the leading public health problems in Brazil. Rio Grande do Sul is the Brazilian state with the highest estimated incidence of prostate cancer. The present article provides an overview of the epidemiology, diagnosis, screening, prevention and treatment of localized prostate cancer. For that, we conducted a survey of databank MEDLINE (1996-2006) and made an analysis of the consensuses of the main international urology entities (American Urological Association/European Association of Urology), as well as the uro-oncology guidelines of the Brazilian Society of Urology (SBU). The diagnosis of prostate cancer must be based on histopathological examination (prostate biopsy). Active treatment is used in most stages of prostate cancer. Post-therapeutic follow-up is based on directed anamnesis and on serum levels of specific prostatic antigen and digital transrectal examination. Currently, prostate cancer is one of the most frequently diagnosed malignant tumors in males. The choice from among treatment options in patients with localized neoplasm must take into account patient's life expectancy and treatment-related complications.

KEYWORDS: *Prostate Cancer, Diagnosis, Treatment.*

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo em número de casos novos, o terceiro câncer mais comum em homens e a neoplasia mais frequente em homens europeus, americanos e de algumas partes da África (1). Estima-se que 47.280 novos casos serão diagnosticados no Brasil em 2006 (2). A incidência estimada de CaP no Estado do Rio Grande do Sul é particularmente alta e vem aumentando em incidência nos últimos anos.

Objetivando um artigo de revisão sobre epidemiologia, diagnóstico, rastreamento, prevenção e tratamento do câncer de próstata localizado, realizamos pesquisa no banco de dados MEDLINE (1996-2006) e analisamos os "guidelines" das principais entidades urológicas internacionais, bem como as diretrizes de uro-oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia. As referências bibliográficas foram classificadas de acordo com seu grau de confiabilidade, com base nos níveis de evidências (NE) (3). A classificação do NE foi feita pelos níveis de hierarquia do *Centre for Evidence Based Medicine of Oxford* (4). As referências das diretrizes de Uro-Oncologia da SBU também foram classificadas segundo o grau de recomendação (GR) (5).

Epidemiologia

A idade média na qual o câncer de próstata é mais comumente diagnosticada se situa em torno dos 72-74 anos. Na ausência de programas de rastreamento estruturados somen-

[1] Professor Adjunto, Livre-Docente em Urologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
[2] Médico urologista. Aluno da Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado) da UFCSPA.

20-488_cancer_de_prostata.pmd 92 31/3/2010, 11:34

te 55% dos tumores estão clinicamente localizados no momento do diagnóstico (6).

Estudos epidemiológicos atuais apontam para um crescimento das taxas de incidência de câncer de próstata em todas as partes do mundo. Isso pode estar relacionado aos programas de rastreamento, ao amplo emprego do antígeno prostático específico (PSA) e ao aumento da longevidade, especialmente relacionada à redução da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares e, talvez, a influência de fatores ambientais, dietéticos ou outros ainda não identificados. Esses estudos preveem que, em aproximadamente 15 anos, o câncer de próstata será a neoplasia maligna mais comum do homem em todo mundo (1).

Segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2), para o ano de 2006, o câncer de próstata será o segundo câncer mais incidente em homens no Brasil (taxa bruta de incidência = 51,41 casos / 100.000 homens), superado apenas pelos tumores de pele não melanomas (60,74 casos / 100.000 homens) e o segundo em mortalidade, precedido apenas pelo câncer de pulmão.

O Rio Grande do Sul é o estado da federação com a maior taxa de incidência estimada de câncer de próstata (81,92 casos/100.000 homens), que é precedida somente pelos casos de câncer de pele não melanoma (87,83 casos/ 100.000 homens) (2). Em Porto Alegre, a estimativa para 2006 é de 108,22 novos casos/100.000 homens, representando a neoplasia maligna mais incidente, precedendo os casos de câncer de traqueia/brônquios/pulmão (58,19 casos/100.000 homens) e câncer de pele não melanoma (56,87 casos/100.000 homens) (2).

Etiologia e fatores de risco

São duas as formas básicas do câncer de próstata: o histológico (também chamado latente) e o clínico (também chamado invasivo). Em estudos de autópsia, a forma latente está presente em 30% dos homens acima de 50 anos (7). A etiologia do câncer de próstata é desconhecida, embora alguns fatores de risco tenham sido identificados (fatores genéticos, raciais, dietéticos).

Evidências epidemiológicas sugerem que o câncer de próstata apresenta um componente genético e familiar relevante. Nesse contexto e do ponto de vista fenotípico, esta neoplasia é classificada em: câncer de próstata esporádico, familiar e hereditário. Cânceres esporádicos (85%) ocorrem em indivíduos com história familiar negativa. O câncer de próstata familiar é definido como a ocorrência dessa condição em um homem com 1 ou mais familiares afetados pela doença. Uma pequena população de indivíduos (cerca de 9%) tem câncer de próstata hereditário verdadeiro, definido por três ou mais familiares afetados, a ocorrência desta condição em 3 gerações sucessivas ou, no mínimo, dois familiares com doença diagnosticada antes dos 55 anos (8). Se um parente de primeiro grau tem a doença, o risco é, no mínimo, duas vezes maior (6). Se dois ou mais familiares de primeiro grau são afetados, o risco aumenta 5 a 11 vezes (9) (Tabela 1).

É interessante observar que os negros americanos são o grupo racial com a maior incidência e também as formas mais agressivas do câncer de próstata (7).

Embora a frequência de câncer de próstata detectado por autópsia seja similar em diferentes partes do mundo (diferentes grupos raciais) (10), este achado contrasta com a incidência de câncer de próstata clínico, cuja incidência difere significativamente, dependendo da área geográfica considerada, sendo mais alta nos Estados Unidos e países nórdicos da Europa, e baixa no sudeste da Ásia (11). Esses achados indicam que fatores exógenos provavelmente afetam o risco de progressão do câncer latente para a sua forma clínica. A identidade desses fatores é desconhecida, embora o alto conteúdo de gordura animal na dieta, tem sido frequentemente referida como sendo importante. Outros fatores sugeridos incluem uma baixa ingesta de vitamina E, selênio e isoflavonoides. O desenvolvimento de câncer de próstata clínico também tem sido associado com a reduzida exposição à radiação solar, haja vista a importância desta sobre os níveis de vitamina D.

Mais recentemente, fatores virais e inflamatórios têm sido investigados como potenciais elementos etiológicos, embora respostas definitivas ainda aguardem comprovação definitiva. Em resumo, fatores hereditários são importantes no desenvolvimento do câncer de próstata clínico e fatores exógenos podem ter um importante impacto no risco. A questão que se impõe é se há ou não evidência suficiente para recomendar mudanças no estilo de vida (ingestão diminuída de gordura animal e aumento da ingestão de frutas, cereais e vegetais) para diminuir o risco (12) (NE 3-4).

História natural

A maioria dos cânceres de próstata é multifocal e heterogênea. As metástases do câncer de próstata são preferencialmente ósseas e linfonodais, e mais tardiamente para outros órgãos, como fígado, pulmão e cérebro. O tempo de duplicação tumoral varia de dois a cinco anos (7). Após 10 anos do diagnóstico, metástases à distância ocorrem em 19% dos tumores bem diferenciados, 42% dos moderadamente diferenciados e em 74% dos pobremente diferenciados (13). Nos pobremente diferenciados a mortalidade é de 66% em

TABELA 1 – História familiar e risco de CaP (51)

História familiar	Risco relativo	Risco absoluto (%)
Nenhuma	1	8
Pai ou irmão	2	15
Pai ou irmão afetado < 60 anos	3	20
Câncer de próstata hereditário	5	35-45

20-488_cancer_de_prostata.pmd 93 31/3/2010, 11:34

10 anos (13). Os sítios mais comuns de metástases ósseas oriundas do câncer de próstata incluem a coluna vertebral lombar e torácica (74%), arcos costais (70%), ossos da pelve (60%), fêmur (44%) e ossos dos ombros (41%) (14).

Quadro clínico

A natureza silenciosa do câncer de próstata pode ser exemplificada pelos achados de que a prevalência histológica da neoplasia excede a doença clinicamente manifesta em aproximadamente oito vezes.

Os sintomas de disfunção miccional (polaciúria, disúria, redução da força e calibre do jato urinário, noctúria, hesitação, sensação de repleção miccional) são historicamente mencionados como os sintomas mais comumente relacionados ao CaP (15), porém não estão especificamente relacionados ao crescimento benigno ou maligno da glândula. A incidência de câncer de próstata em pacientes que desenvolvem retenção urinária aguda tem sido estimada como sendo de 13 a 25% (16). Em estágios avançados, sinais e sintomas relacionados à invasão local, tais como hematúria (invasão da bexiga) ou mesmo obstrução ureteral, com consequente hidronefrose e uremia ou, menos frequentemente, sangramento retal decorrente de invasão retal podem ser observados.

Embora a hemospermia não seja uma manifestação característica do câncer de próstata, a sua ocorrência em indivíduos acima de 50 anos deve levar o clínico a pensar nesta possibilidade diagnóstica (17).

Nos casos de doença metastática, a dor óssea e as fraturas patológicas são manifestações prevalentes; entretanto, um terço dos pacientes com metástases ósseas podem estar assintomáticos no momento do diagnóstico.

O comprometimento linfonodal é assintomático nos estágios precoces da doença avançada regional, mas podem apresentar quadros clínicos exuberantes, com edema da genitália externa e dos membros inferiores, nos casos mais avançados (17).

Sintomas neurológicos são observados em 20% dos pacientes com câncer de próstata. Dores em diferentes sítios, fraqueza, distúrbios esfincterianos urinários e retais são clinicamente os achados mais característicos (17, 18). A compressão medular aguda decorrente do comprometimento metastático das vértebras deve ser tratada emergencialmente.

Diagnóstico e rastreamento

Os principais instrumentos diagnósticos utilizados para diagnosticar o câncer de próstata incluem o exame digital transretal da próstata, antígeno prostático específico (PSA) e a biópsia por ultrassonografia transretal (USTR) (19).

A redução na mortalidade por câncer de próstata observada nos EUA nos últimos anos é frequentemente atribuída aos programas de rastreamento populacional especialmente relacionados com o amplo emprego da determinação do PSA. Embora seja um tópico amplamente discutido, não há prova definitiva de que os programas de rastreamento populacional tenham impacto na mortalidade pelo câncer de próstata. Esses aspectos residem especialmente no fato de a incidência do câncer de próstata detectado em programas de rastreamento ao longo da vida exceder em muito a probabilidade de morte por câncer de próstata, o que pode sugerir um excesso de diagnósticos de tumores clinicamente não importantes. Uma desvantagem do rastreamento é a baixa especificidade que resulta em alto número de biópsias negativas, com o consequente aumento de custos e, eventualmente, da morbidade relacionada ao procedimento (20). Segundo a Sociedade Brasileira de Urologia, a indicação atual para rastreamento populacional do câncer de próstata permanece controversa (21). Para avaliar a eficácia dos rastreamentos populacionais para essa condição, ensaios clínicos randomizados, prospectivos, são necessários.

Com o intuito de responder estas questões, dois grandes estudos estão em execução, o PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) nos EUA e o ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) na Europa. A primeira análise dos principais desfechos desses estudos – diferenças na mortalidade por câncer de próstata – está prevista para 2008 (nível de evidência: 1b).

Enquanto respostas definitivas são aguardadas com o intuito de avaliar o valor dos rastreamentos populacionais para diagnóstico precoce do câncer de próstata, a *American Urological Association (*AUA, 2000) e a *Sociedade Brasileira de Urologia* (I Consenso Brasileiro de CaP e II Encontro de Consenso Nacional de Hiperplasia Prostática Benigna, 1998) recomendam a consulta com urologista para o diagnóstico precoce do câncer de próstata nas seguintes condições:

A) Pacientes com mais de 50 anos e com expectativa de vida acima de 10 anos.

B) Pacientes com mais de 40 anos, se:

1. História familiar de câncer de próstata na família (2 ou mais parentes de primeiro grau).

2. Raça negra (advindo de estudos da população negra norte-americana).

Adenocarcinomas de próstata têm geralmente um longo período de evolução até se apresentarem sintomáticos (7). Com o advento do PSA, alguns tumores podem ser diagnosticados na fase pré-clínica (T1c), onde as chances de cura podem ser maiores.

A maioria dos cânceres de próstata está localizada na zona periférica da glândula e pode ser detectada pelo toque prostático quando o volume da lesão é de cerca de 0,2 mL ou maior. O risco de um toque prostático positivo representar um câncer é altamente dependente do valor do PSA (Tabela 2) (22, 23).

O PSA é uma calicreína produzida quase que exclusivamente pelas células epiteliais prostáticas. É uma protease

20-488_cancer_de_prostata.pmd 94 31/3/2010, 11:34

TABELA 2 – Valor do antígeno prostático especifico (PSA) e risco de câncer de próstata, em pacientes com toque prostático suspeito (22, 23)

PSA (ng/ml)	VPP para câncer
0-1	2,8-5%
1-2,5	10,5-14%
2,5-4	22-30%
4-10	41%
>10	69%

VPP: valor preditivo positivo.

órgão-específica, não câncer-específica, e seus níveis séricos podem estar elevados na presença de hiperplasia prostática benigna, prostatite e outras condições não neoplásicas. O PSA, como variável independente, é um preditor melhor de câncer do que achados suspeitos no toque prostático e no ultrassom transretal (23).

A detecção de um câncer de próstata é dependente nos níveis séricos do PSA. Não há valor de corte mínimo universalmente aceito, contudo PSA > 4,0 ng/ml tem sido utilizado em muitos estudos. Em homens entre 50-66 anos, a detecção do câncer de próstata foi de 13,2% no intervalo de PSA entre 3-4 ng/mL, e a maioria desses cânceres foi julgada clinicamente significante (24). Dados estatisticamente representativos ainda não estão disponíveis para que se possam fazer recomendações definitivas sobre o nível ótimo de PSA para detectar cânceres de próstata clinicamente significativos (nível de evidência: 3).

As seguintes modificações do valor do PSA sérico, que podem melhorar a especificidade do exame na detecção precoce do câncer de próstata: densidade do PSA (25), densidade do PSA da zona de transição (26), valores de referência para a idade (27), formas moleculares do PSA (28), velocidade do PSA (29), tempo de duplicação do PSA (30).

Todas as modificações acima descritas podem ajudar a distinguir entre o câncer de próstata e as lesões benignas, particularmente na faixa intermediária (PSA entre 4 e 10 ng/mL). Entretanto, não há consenso sobre a aplicação dessas modificações na prática clínica.

A aparência clássica de uma lesão neoplásica na ultrassonografia transretal é de uma área hipoecoica na zona periférica da glândula (31). Contudo, a aparência ultrassonográfica do câncer de próstata é muito variável e somente um pequeno número de cânceres será detectado se o exame retal digital e o nível do PSA forem normais (32, 33). Assim, o principal papel da ultrassonografia é o de dirigir as biópsias prostáticas para obtenção de uma amostragem sistematizada da glândula.

O valor preditivo positivo de várias combinações de procedimentos diagnósticos utilizados no rastreamento populacional varia de 20-80% (32, 33). Se o resultado de qualquer um dos 3 procedimentos é anormal, a positividade da biópsia varia de 6-25%; com dois resultados alterados a positividade varia de 18-60%; se os 3 procedimentos forem alterados, a positividade fica entre 56-72%.

Biópsia prostática

A biópsia prostática guiada por ultrassonografia tornou-se o método padrão para obtenção de material para o exame anatomopatológico da glândula. Múltiplos fragmentos podem ser obtidos, como uma baixa taxa de complicações, desde que cuidados tais como a antibioticoprofilaxia forem adotados (34, 35). O antibacteriano habitualmente empregado é a levofloxacina (36) ou a ciprofloxacina (37) oral, na dosagem de 500 mg uma hora antes do procedimento (NE 1). Nos pacientes diabéticos, imunodeprimidos, em uso recente de corticoide, disfunção urinária grave, próstatas > 75 gramas, administram-se mais duas doses subsequentes a cada 24 horas. Nos casos de portadores de valvulopatias cardíacas, faz-se necessário utilizar esquemas específicos e rigorosos de profilaxia (36).

Os estudos de Hodge et al. (1989), propondo a biópsia com 6 punções na linha parassagital, sistemática e aleatória, revolucionou a técnica de biópsia para o diagnóstico do câncer de próstata. Essa técnica ficou conhecida como biópsia sextante (38). Entretanto, com o surgimento e o amplo emprego do PSA, necessitava-se repetir biópsias com frequência em pacientes nos quais os níveis de PSA persistiam elevados após a primeira biópsia negativa. Outros autores como Eskew et al. (1997) relataram um ganho no diagnóstico de câncer entre 20 e 35% quando um maior número de punções era empregado (39) (Tabela 3).

TABELA 3 – Recomendações da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) quanto à biópsia da próstata (5)

Biópsia – Indicações
• Toque retal prostático alterado (NE 1; GR A)
• PSA > 4 ng/mL (NE 1; GR A)
• PSA > 2,5 ng/mL em pacientes jovens (até 55 anos) (NE 1; GR A)
• densidade do PSA > 0,15 ng/mL (NE 2; GR A)
• velocidade do PSA > 0,75 ng/mL/ano (NE 2; GR A)
Técnica
• Profilaxia antibacteriana (NE 1; GR A)
• Punções dirigidas por US (mais que 10 fragmentos e envolvendo as faces látero-laterais) (NE 2; GR A)
Re-biópsia – Indicações*
• PSA persistentemente elevado ou em elevação e com velocidade > 0,75 ng/mL/ano
• Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grau
• Proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP)
• Parar na terceira rebiópsia (quarta biópsia consecutiva), salvo situações especiais

NE = nível de evidência (segundo o Centro de Medicina Baseada em Evidência da Universidade de Oxford (45))
GR = grau de recomendação (segundo a Associação Médica Brasileira – AMB)
* Recomenda-se, preferencialmente, realizar a nova biópsia após pelo menos 6 semanas da inicial (NE 3)

20-488_cancer_de_prostata.pmd 95 31/3/2010, 11:34

Estagiamento

A classificação TNM para o adenocarcinoma de próstata é descrita na Tabela 4.

O sistema de graduação mais comumente utilizado para o adenocarcinoma de próstata é o Escore de Gleason (40). O Escore de Gleason descreve as características biológicas do tumor no que concerne ao grau de diferenciação. Os escores entre 2 e 10 são o resultado final da análise, com 2 sendo o menos agressivo e 10 o mais agressivo. Esse escore é a soma dos dois padrões de crescimento tumoral mais encontrados, sendo o primeiro o mais relevante (graus 1-5).

Tratamento do câncer localizado da próstata (T1-T3a Nx)

As diferentes modalidades utilizadas para o tratamento do câncer de próstata localizado segundo dados do CAPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*) apresentam os seguintes percentuais: prostatovesiculectomia radical (51,6%), braquiterapia (21,7%), radioterapia externa (6,8%), observação (7,9%) e outros (12%).

A conduta deve ser individualizada, em virtude dos efeitos deletérios associados à cirurgia e à radioterapia (externa e braquiterapia), custos e preferência do paciente. De acordo com uma série da *Johns Hopkins*, com 593 pacientes submetidos à prostatovesiculectomia radical, as taxas de incontinência urinária foram da ordem de 8% (41). No entanto, em hospitais da comunidade, as taxas de incontinência urinária podem chegar a 22% (42). A taxa de preservação de potência sexual após a prostatovesiculectomia radical, de acordo com a experiência da *Johns Hopkins*, foi de 68%, sendo maior nos pacientes com menos de 50 anos de idade (91%), em comparação com os pacientes com idade entre 50 e 60 anos (75%), 60 e 70 anos (58%), e acima de 70 anos (25%) (43). Em relação à radioterapia externa conformacional, a incidência de toxicidade tardia urinária grau 3, com doses entre 75,6 a 81 Gy, foi de 2,2%, num estudo com 507 pacientes. Por

TABELA 4 – Classificação do câncer de próstata (TNM 2002) (52)

T – TUMOR PRIMÁRIO	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor não palpável ou visível por método de imagem
T1a	Tumor em achado histológico incidental (5% ou menos do tecido ressecado)
T1b	Tumor em achado histológico incidental (> 5% do tecido ressecado)
T1c	Tumor identificado por biópsia prostática (ex.: biópsia indicada por aumento do PSA)
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	Tumor envolve metade de um lobo ou menos
T2b	Tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos
T2c	Tumor envolve ambos os lobos
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular (uni ou bilateral)
T3b	Tumor invade vesícula seminal
T4	Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes (que não as vesículas seminais): colo da bexiga, esfíncter externo, reto, músculos do assoalho pélvico ou parede pélvica
N – LINFONODOS REGIONAIS	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases em linfonodos regionais
M – METÁSTASES À DISTÂNCIA	
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Ossos
M1c	Outros sítios

20-488_cancer_de_prostata.pmd 96 31/3/2010, 11:34

TABELA 5 – Váriáveis clínicas e patológicas utilizadas para predizer o local da recidiva tumoral em pacientes com elevação bioquímica após prostatectomia radical (53)

Provável recidiva local	Provável recidiva sistêmica
Gleason < 7	Gleason >= 7
Sem invasão de vesículas seminais	Com invasão de vesículas seminais
PSA detectável > 1 ano após a cirurgia	PSA detectável < 1 ano após a cirurgia
Duplicação do PSA > 10 meses	Duplicação do PSA < 10 meses
Velocidade do PSA < 0,75 ng/mL por ano	Velocidade do PSA > 0,75 ng/mL por ano

TABELA 6 – Recomendações da SBU para o tratamento do câncer de próstata localizado (5)

1. O tratamento do CaP deve ser individualizado, com a participação do paciente na escolha.
2. Tratamento cirúrgico está indicado em todos os casos, desde que os pacientes apresentem condições clínicas e expectativa de vida que justifique o procedimento (NE 1; GR A).
3. Embora a maioria dos estudos sugira melhor resultado da cirurgia em seguimentos mais prolongados (>10 anos), RxT pode ser indicada em todos os CaP localizados, exceto em pacientes com obstrução urinária (NE 2; GR A). Em caso de uso de RxT, a associação hormonal neoadjuvante ou adjuvante pode ser benéfica em próstatas volumosas ou em tumores de alto escore de Gleason. Devem ser usadas, sempre que disponíveis, técnicas que forneçam maior dose no alvo (tumor) com menor morbidade.
4. A braquiterapia deve ser preferencialmente indicada em pacientes com escore de Gleason < 7, glândula < 60 gramas, expectativa de vida > 5 anos e sem sintomas urinários obstrutivos significativos (NE 3; GR B).
5. Crioterapia ainda é um método experimental que só deve ser empregado em casos selecionados.
6. O regime de observação controlada pode ser instituído para pacientes com curta expectativa de vida, histologia favorável (ausência de padrão de Gleason 4/5) e PSA baixo. Os pacientes devem ser monitorados pelo menos com dosagem de PSA e toque retal periodicamente (6/6 meses) e tratados quando houver indícios de progressão tumoral. Essa conduta pode, excepcionalmente, ser adotada em pacientes com longa expectativa de vida que desejam postergar o tratamento definitivo; porém, a monitorização deve ser mais frequente (3/3 meses), com biópsia anual (NE 4; GR C).

TABELA 7 – *Guidelines* para acompanhamento após tratamento com intenção curativa (6)

1. Em pacientes assintomáticos, a anamnese direcionada à doença e o PSA sérico suplementado pelo toque retal são recomendados para o acompanhamento de rotina. Estes devem ser realizados 3, 6 e 12 meses após o tratamento; então, a cada 6 meses até 3 anos, e, depois, anualmente.
2. Após a prostatectomia radical, o PSA sérico > 0,2 ng/mL é associado com doença residual ou recorrente.
3. Depois da RxT, nível crescente de PSA (e não um nível específico como limite) é o sinal mais confiável de doença recorrente ou persistente.
4. Nódulo palpável ou PSA sérico em níveis crescentes podem ser sinais de recorrência local da doença.
5. Detecção de recorrência local por biópsia guiada por ultrassom transretal é recomendada se modificar o plano de tratamento (por exemplo, tratamento de segunda linha com intenção curativa).
6. Metástases podem ser detectadas por TC/RNM ou cintilografia óssea.
7. Se o paciente tem dor óssea, uma cintilografia óssea deve ser considerada independentemente do nível sérico do PSA.

outro lado, a toxicidade retal grau igual ou maior do que 2 foi de 17% (44).

Em um estudo retrospectivo comparativo envolvendo 901 pacientes (com idades entre 55 e 74 anos) submetidos à prostatovesiculectomia radical, e 286 submetidos a radioterapia externa, foi demonstrado que em um prazo de 5 anos, maiores taxas de incontinência urinária (14 *versus* 4%, risco relativo de 4,4) e disfunção erétil (79 *versus* 63%, risco relativo de 2,5) em homens submetidos a prostatovesiculectomia radical. Em contrapartida, pacientes tratados com radioterapia externa apresentaram maiores taxas de alteração de hábito intestinal, dor e sangramento retal e hemorroidário (45). Uma revisão da literatura sobre os efeitos colaterais da braquiterapia demonstra taxas de incontinência urinária entre 0 e 19%, sintomas obstrutivos que necessitam de ressecção transuretral entre 0 e 8,7%, proctite entre 0,5 e 21,4%, fístula 1 a 2,4%, e disfunção erétil entre 34 e 86% dos casos (46).

Em relação aos resultados terapêuticos baseados nos estudos randomizados publicados até hoje, a prostatovesiculectomia radical apresenta os melhores resultados na redução da mortalidade câncer-específica e progressão local e sistêmica da doença (5). Em estudo comparativo, não randomizado, entre prostatovesiculectomia radical e radioterapia, envolvendo 1.682 pacientes, a sobrevida livre de recorrência bioquímica para prostatovesiculectomia radical e radioterapia foi de 80% e 72% em 5 anos, e 73% e 70% em 8 anos, respectivamente (p=0.01) (47). Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à sobrevida global (NE 3).

A prostatovesiculectomia radical envolve a exérese da próstata, vesículas seminais e linfonodos da cadeia obturadora e pode ser realizada por via retropúbica, perineal ou laparoscópica. Não existem, ainda, evidências científicas de boa qualidade que demonstrem superioridade de uma técnica sobre a outra, no que diz respeito ao controle da doença (5). Muitos autores admitem que pacientes que tenham antígeno prostático específico inferior a 10 ng/mL e escore patológico de Gleason menor do que 7 na biópsia não ne-

20-488_cancer_de_prostata.pmd 97 31/3/2010, 11:34

cessitariam da realização da linfadenectomia de rotina (48, 49) (NE 2).

Por outro lado, pacientes com elevação do antígeno prostático especifico após a prostatovesiculectomia radical e com suspeita de recidiva local devem receber pelo menos 64 Gy na fossa prostática (radioterapia de resgate) antes de o PSA atingir níveis séricos de 1,5 ng/mL (NE 4; GR C). Esta recomendação é baseada no consenso da *ASTRO* (*American Society of Therapeutic Radiology and Oncology*), que utilizou, entretanto, estudos com baixo nível de evidências (NE 4), não sendo possível fazer uma recomendação mais forte pela ausência de dados oriundos de estudos mais consistentes (5).

Pacientes com recidiva sistêmica devem ser submetidos a ablação androgênica (NE 1; GR A). Não está claro, porém, qual a época ideal e qual o tipo de bloqueio androgênico recomendado. As evidências disponíveis sugerem que o tratamento hormonal precoce é superior em termos de sobrevida (NE 1; GR A) (5).

Em relação à radioterapia, é imperativo que seja conformacional e em doses de pelo menos 78 Gy. Estudo randomizado com 301 pacientes com câncer de próstata comparou doses de 70 *versus* 78 Gy de radioterapia conformacional, e mostrou que as taxas de sobrevida livre de recorrência bioquímica e/ou clínica em 5 anos foram superiores no braço com doses mais elevadas (79 *versus* 69%, p=0,058) (50).

As complicações mais comuns das diversas modalidades de radioterapia são os sintomas miccionais irritativos (disúria, urgência, polaciúria, noctúria) e proctite em 70 a 80% dos pacientes, que melhoram, em média, após dois meses. Retenção urinária pode ocorrer e está intimamente associada a próstatas de maior volume, sendo, às vezes, necessária a ressecção endoscópica. Em uma meta-análise, a ocorrência de disfunção erétil após radioterapia foi observada em 24% dos pacientes submetidos à braquiterapia, 40% para aqueles submetidos à braquiterapia associada a radioterapia externa e em 45% para aqueles indivíduos tratados apenas com radioterapia externa de forma isolada.

A braquiterapia emerge, na atualidade, com sofisticação técnica para implante homogêneo via perineal de sementes radioativas de Iodo 125 (140-160Gy) ou de *palladium* 103 (115 a 130 Gy), guiado por ultrassonografia transretal e planejamento computadorizado. Tem sido utilizada principalmente em estágios iniciais e doença de baixo volume. Os principais argumentos para a sua indicação são a abordagem menos invasiva (comparada com cirurgia), menor tempo de tratamento e convalescença quando comparada à radioterapia externa (5). Entretanto, entre as contraindicações para a braquiterapia, podemos citar a história de ressecção endoscópica prévia da próstata, expectativa de vida inferior a 10 anos, próstatas de volumes superiores a 60 gramas, estenoses ano-retais, discrasias sanguíneas, uropatia obstrutiva significativa e arco púbico e deformidades ósseas.

Entre as complicações potenciais da braquiterapia, podemos citar retenção urinária aguda, incontinência urinária, cistite, estreitamento de uretra e proctite e embolização de sementes pela corrente sanguínea.

CONCLUSÕES

Atualmente, o câncer de próstata é uma das neoplasias malignas mais incidentes nos homens. A tomada de decisões no manejo dessa neoplasia é complexa e deve ser individualizada, levando-se em consideração aspectos como expectativa de vida, resultados terapêuticos a médio e longo prazo e as consequências das principais alternativas terapêuticas atualmente disponíveis, contemplando aspectos como a função sexual, continência urinária e os outros efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. Lancet 2003; 361:859-64.
2. Instituto Nacional do Câncer – INCA: Estimativas de incidência de câncer para o ano de 2006. Brasil. www.inca.gov.br.
3. Guyatt G, Rennie D: Users Guide to the Medical Literature – a Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 1. ed. Chicago-IL. 2002; AMA press.
4. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford University. http://minerva.minervation.com/cebm/docs/levels.html. In; 2002.
5. Pompeo ACL et al. Diretrizes em uro-oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia. Rio de Janeiro, 2005.
6. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid H-P, van Poppel H, Wolff JM, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2001; 40:97-101.
7. Rhoden EL, Graziottin TM, Souto CAV. Câncer de Próstata. In: Rhoden EL, Souto CAV. Urologia Oncológica. Porto Alegre: Reviter, 2004:291-307.
8. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Nati Acad Sci USA 1992; 89:3367-3371.
9. Gronberg H, Damber L., Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. Cancer 1996; 77:138-143.
10. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer 1977; 20:680-688.
11. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. Br J Urol 1987; 59:493-502.
12. Schulman CC, Zlotta AR, Dennis L, Schrodere Fh, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. Scand J Urol Nephrol 2000; 205 (Suppl): 50-61.
13. Chodak GW. The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. J Urol 1994; 152:1766-1768.
14. Dodds PR, Carid VJ, Lytton BL. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. J Urol 1981; 126:753-55.
15. Barnes RW. Carcinoma of the prostate: a comparative study of modes of treatment. J Urol 1940; 44:169-76.
16. Emmet JL, Barber KW, Jackman RJ. Transrectal biopsy to detect prostatic carcinoma: a review and report of 203 cases. J Urol 1962; 87:460.
17. Kim ED, Grayhack JT. Clinical symptoms and signs of prostate cancer. In: Vogelzang NJ, Shipley WU, Scardino PT et al., eds. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000.

20-488_cancer_de_prostata.pmd 98 31/3/2010, 11:34

18. Rosenthal MA, Rosen D, Raghavan D, et al. Spinal cord compression in prostate cancer. A 10-year experience. Br J Urol 1992; 69:530-3.
19. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. J Natl Cancer Inst 1991; 83:329-335.
20. Rietbergen JB, Kranse R, Kirkels WJ, De Koning HJ, Schroder FH: Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection. Br J Urol. 1997; 79 Suppl 2:57-63.
21. Pompeo ACL et al. Diretrizes em uro-oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia. Rio de Janeiro, 2005.
22. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. J Urol 1999; 161:835-839.
23. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TJ, Kavoussi Lr, Dalkin BL, Waters WB, MacFalane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicentre clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994; 151:1283-1290.
24. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, Pihl CG, Hugosson J. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/mL, Prostate specific antigen. J Urol 1998; 159:899-903.
25. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992; 147:815-816.
26. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction. J Urol 1997; 157:1315-1321.
27. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993; 270:860-864.
28. Catalona WC, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995; 274:1214-1220.
29. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992; 267:2215-2220.
30. Schmid H-P, McNeal JE, Starney TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer 1993; 71:2031-2040.
31. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. Radiology 1989; 170:609-615.
32. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Ingestigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cancer 1996; 77:150-159.
33. Jones WT, Resnick MI. Prostate ultrasound in screening, diagnosis and staging of prostate cancer. Probl Urol 1990; 4:343-357.
34. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate – risk factor and antibiotic profilaxis. Br J Urol 1996; 77:851-855.
35. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies – true morbidity and patient acceptance. Br J Urol 1993; 71:460-463.
36. Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA: Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. J Urol. 2002; 168(3): 1021-3.
37. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al.: Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. Urology. 1998; 52(4): 552-8.
38. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: RAndom systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989; 142(1): 71-4; discussion 74-5.
39. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997; 157 (1): 199-202; discussion 202-3.
40. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974; 111:58-64
41. Steiner MS, Morton RA, Walsh PC. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continenc, J. Urology, p.145:512, 1991.
42. Zietman AL, Shipley WU, Coen JJ. Radical prostatectomy and radical radiation therapy for clinical T1-2 adenocarcinoma of the prostate: new insights into outcome from rebiopsy and PSA follow-up. J. Urol. 152: 1806-1812, 1994
43. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS and Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. J.Urol., 145:998, 1991
44. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al: High dose radiation delivered by intensity modulate conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 166: 876-881, 2001.
45. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-Year Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst 96: 1358, 2004.
46. Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. Eur Urol 41:427, 2002.
47. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA: Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol. 2002; 20 (16): 3376-85.
48. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, 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 (1): 110-4.
49. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, et al.: Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2003; 21 (24): 4568-71.
50. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al: Preliminary results of a randomized radiotherapy dose escalation study comparing 70 Gy to 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol 18: 3904-3911, 2000
51. AUA 2006. Course 79 IC: Prostate Cancer – Prevention and Genetics. Tuesday, May 23, 2006. Eric A. Klein, M.D. (Director)
52. Sobin LH and Wittekind Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002
53. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M. Salonia A. Rigatti P, et al.: Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. BJU Int. 2004; 93(5):680-8.

✉ Endereço para correspondência:
Ernani Luis Rhoden
Rua Florêncio Ygartua 288/504
90430010 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3333-3144 / 3321-3689
🖷 (51) 3333-3144
grazyymello@hotmail.com

Recebido: 23/8/2009 – Aprovado: 11/9/2009

20-488_cancer_de_prostata.pmd 99 31/3/2010, 11:34