

Prostatectomia Radical em Pacientes com Câncer de Próstata e Doença Metastática - Conceitos Atuais

Yoann Pierre Péres*, Wilson Francisco Schreiner Busato Junior, Gilberto Laurino Almeida e Gustavo de Oliveira Mota.

Universidade do Vale do Itajaí - Instituto Catarinense de Urologia, SC

ABSTRACT

Currently the standard treatment for localized prostate cancer (PCa) are prostatectomy (RP), radiotherapy (Rt) or active surveillance, whereas for metastatic patients the treatment is androgenic blockade (ADT) and/or chemotherapy.

There is a more recent concept based on primary tumor control and cytoreduction rather than ADT in metastatic patients. Several papers have been published indicating that a RP in the presence of positive lymph node or metastatic disease is safe and feasible. This approach does not bring more complications or worse functional results when compared to RP in patients without metastases and shows benefits of overall survival and cancer specific mortality.

This new therapeutic approach should be known to urologists and can be considered an option in multimodal treatment. While we await results from better designed studies and longer follow-up, indication of RP in the metastatic patient should be done with caution.

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

Av. Cel. Marcos Konder, 1120
Centro
Itajaí, SC
CEP: 88301-302
E-mail: yoannpierre@gmail.com

Palavras-Chave:

Câncer de Próstata, Linfonodos positivos, Metástase, Cítoredução, Prostatectomia Radical, Bloqueio Androgênico.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a neoplasia mais comum no homem, exceto o câncer de pele não melanoma. Segundo o Instituto Nacional de Câncer- INCA estima-se que no Brasil, em 2016, houve 61200 novos casos de CaP, representando 28,6% de todas as neoplasias no homem. Com tamanha incidência e apresentando-se em vários estágios e com múltiplas formas de tratamento, é preciso estabelecer a melhor opção para cada caso⁽¹⁾.

O tratamento do CaP localizado no paciente com expectativa de vida acima de dez anos é realizado através da prostatectomia radical (PR), da radioterapia (Rt) ou da vigilância ativa^(2,3). Para tumores localmente avançados emprega-se comumente tratamento multimodal, contemplando cirurgia ou

Rt associados ao bloqueio androgênico (ADT), enquanto que para casos de doença metastática o tratamento é feito com ADT e/ou quimioterapia^(4,5).

Há 3 décadas, aproximadamente 25% dos homens apresentavam metástase local ou à distância ao diagnóstico. Com o início do PSA na prática clínica, menos de 5% dos pacientes são diagnosticados com metástase e 40% apresentarão recidiva bioquímica após tratamento inicial. Historicamente, o manejo cirúrgico do CaP avançado e/ou metastático (M+) era evitado, este era baseado em radioterapia isolada e a resposta oncológica muito ruim. Com o objetivo de aumentar a sobrevida câncer específica a associação de ADT à Rt foi introduzida em meados da década de 1980.^(5,6)

A presença de linfonodos clinicamente positivos (cN+), assim como de metástase é considerada doença sistêmica e a PR é discutível, devendo indicar tratamento baseado em deprivação androgênica, como análogos ou antagonistas de hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) e orquiectomia^(2,7).

Na última década passou-se a considerar um novo conceito, baseado no controle primário do tumor e da citorredução ao invés de somente tratamento com ADT. Um dos estudos pioneiros neste aspecto, evidenciou ganho de sobrevida global e câncer específica para pacientes N+ quando submetidos a PR associado a orquiectomia quando comparado a orquiectomia isolada⁽⁸⁾.

O racional para não indicar a PR na doença metastática tem sido o de que a evolução da doença seja pela presença de metástase e o tratamento primário não alteraria o prognóstico. Apenas recentemente iniciou-se a estudar o papel da prostatectomia citorrredução vs ADT isolada⁽⁴⁾.

Uma série de trabalhos têm sido publicados indicando que a PR na presença de doença linfonodal ou metastática é segura, factível e pode beneficiar o paciente^(3,4,7,9).

O objetivo deste artigo é revisar as evidências sobre o papel atual da PR nos casos de CaP metastático e verificar se há subgrupos que se beneficiem mais desta abordagem.

Prostatectomia Radical em Pacientes com Linfonodos Positivos

Atualmente, quando se indica a PR, assume-se a ausência de linfonodos clínicos (cN0). Pacientes com cN+ tem maior chance de progressão da doença, e não existe consenso quanto a realização de PR^(1,3). Linfonodos positivos representam um fator prognóstico adverso no CaP e estão associados a metástases sistêmicas⁽³⁾. Desde à descrição inicial da PR até recentemente, esta iniciava-se com a linfadenectomia e análise por congelamento. Se os linfonodos fossem positivos, o procedimento era abortado⁽³⁾.

Revisões sistemáticas confirmaram que a PR aumenta a progressão livre de doença em paciente N+, mas o efeito da PR sobre a sobrevida global ainda não foi estabelecido, por falta de estudos randomizados e controlados⁽³⁾.

A primeira publicação sugerindo benefício para PR remonta a 1995, quando uma série retrospectiva de 139 pacientes pN1-N3 foi avaliada. Em 52 pacientes a PR foi realizada e em 87 foi abortada. O subgrupo submetido a PR apresentou menores taxas de progressão de doença e maior

taxa de sobrevida câncer específica⁽¹⁰⁾.

Steuben et al avaliaram retrospectivamente 3176 pacientes submetidos a PR entre 1992 e 2004, onde 158 apresentaram LN+ no trans-operatório. Destas, 50 PR foram abortadas (32%) e 108 foram terminadas (68%). A sobrevida livre de progressão clínica foi de 77% vs 61% e 61% vs 31% para o grupo submetido a PR (PR+) e não submetido a PR (PR-) em 5 e 10 anos respectivamente. A sobrevida câncer específica foi de 84% e 76%, para PR+ e PR- em 5 anos e de 81% e 46% em 10 anos respectivamente. Mas não houve diferença em relação à sobrevida global⁽⁹⁾.

O benefício de realizar tratamento local associado a ADT pode ser evidenciado ao compararmos dois artigos o EORTC 30846 que não realizou tratamento local, e estudo do grupo ECOG que realizou PR, ambos os grupos com pacientes cN+. O grupo EORTC 30846 mostrou sobrevida global em 10 anos de 25% quando realizado ADT tardio e aproximadamente 30% no braço de ADT imediata. O ECOG mostrou sobrevida global de 80% no grupo PR + ADT e de aproximadamente 50% no grupo que realizou somente PR. A diferença significativa de sobrevida global entre os dois estudos sugere que o tratamento local influencia a sobrevida apesar do acometimento linfonodal⁽¹²⁾.

Engel et al analisaram de forma retrospectiva uma população de 938 pacientes com LN+, 688 submetidos a PR e 250 sem PR. Após um seguimento de 5,6 anos, a sobrevida global em 5 e 10 anos foi significativamente maior no grupo submetido a PR (84% e 64%) comparado ao grupo sem PR (60% e 28%) respectivamente. O viés deste estudo é que dos pacientes submetidos a PR, 17,2% tinham quatro ou mais LN+ versus 28% do grupo que não foi submetido a PR. Os autores ainda recomendam que a PR não deve ser abandonada ao identificarmos LN+ no trans-operatório⁽¹³⁾.

Uma revisão de 192 casos de pacientes com LN+, submetidos a PR, PR+ADT e ADT isolada após linfadenectomia revelou sobrevida livre de doença de 40,2%, 59,5% e 12,9% e menor incidência de sintomas locais em 10,3%, 6,5% e 44,6% respectivamente⁽¹⁴⁾. Em homens com CaP que progrediram para resistência à castração, 20%, 46,7% e 54,3% desenvolveram sintomas secundários ao crescimento da doença primária quando comparamos PR, Rt e nenhum tratamento local respectivamente. As complicações mais comuns foram obstrução infra vesical em 35% dos casos e obstrução ureteral em 15,2%⁽¹⁴⁾.

Dessa forma, podemos enumerar os pontos relevantes em relação a PR no paciente N+ que devem ser considerados:

- A PR demonstrou benefícios em sobrevida global e progressão de doença em paciente com LN+^(3,9,12,13).
- Deve-se considerar a PR, de forma multimodal, em pacientes cN+⁽³⁾.
- A PR não deve ser interrompido na presença de LN+^(9,13).

que a PR em doença M+ é segura, não tendo apresentado taxas superiores de complicações quando comparada às indicações clássicas de PR⁽¹⁵⁾.

Segundo Heidenreich et al, as taxas de complicações

QUADRO 1: Comparação de PR+ADT vs ADT para pacientes com Câncer de Próstata e Linfonodos Positivos.

ESTUDO	TRATAMENTO LOCAL	ADT	SOBREVIDA GLOBAL	OBJETIVO DO TRABALHO	RESULTADO
EORTC 30846	Não	Sim	25%	Comparar ADT precoce vs tardio	Sem diferença
ECOG 3886	PR	Sim vs Não	80% vs 50%	Comparar PR +ADT vs PR	Benefício para PR + ADT
Engel et al.	PR vs Não	Sim	84%/60% vs 60%/28% para 5 e 10 anos respectivamente	Comparar PR + ADT vs ADT	Benefício para PR + ADT
Steuber et al.	PR vs Não	Sim	79%/69% vs 80%/42% para 5 e 10 anos respectivamente	Comparar PR + ADT vs ADT	Benefício para ADT, mas sem aumento de SG
Frohmlüller et al	PR vs Não	Sim	50,8% vs 29,7%	Comparar PR +ADT- vs ADT	Benefício para PR + ADT

PR- Prostatectomia Radical, ADT- Bloqueio Androgênico

Prostatectomia Radical em Pacientes com Metástase

A cirurgia citorrredutora associada a terapia sistêmica é utilizada em diversos tumores, como no de ovário e no carcinoma de células renais^(8,9). Acredita-se que os tumores primários produzem uma série de citoquinas, fatores imunossupressores e fatores de crescimento que estimulam proliferação tumoral^(3,9). No câncer renal, a realização de nefrectomia citorrredutora em doença metastática é recomendada e existe melhora da sobrevida em cerca de 13 a 26% quando comparada com a realização de terapia sistêmica isolada^(3,5,9,11,15,16).

Novos artigos têm demonstrando as vantagens de tratamento local do CaP. A idéia é que ao diminuir a carga tumoral após a prostatectomia radical citorrredutora (PRC), isso promova uma série de benefícios para o manejo do CaP avançado^(5,7,9,11,15). De acordo com dados retrospectivos, a incidência da progressão de sintomas que necessitariam de cirurgia paliativa é menor em pacientes que realizaram PR quando comparado a ADT isolado em tumores avançados⁽¹⁷⁾.

Uma análise multi-institucional e retrospectiva avaliou 106 pacientes submetidos a PR com M+, tendo como objetivo avaliar a evolução e presença de complicações precoces. A taxa de complicações foi baixa, em torno de 20%, indicando

cirúrgicas e resultados funcionais da PR em pacientes M+ são semelhantes aos da PR realizada em paciente com CaP de alto risco. A PR também ofereceu benefício quanto à prevenção de complicações do crescimento local do tumor⁽⁷⁾.

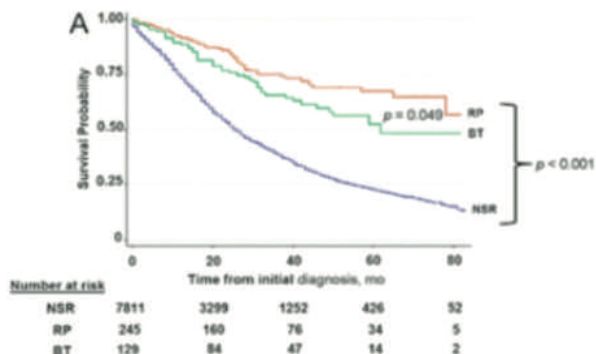
A sobrevida média dos pacientes com CaP metastático submetida a ADT isolada é de 42 meses⁽⁹⁾. Fica evidente a necessidade de terapias mais efetivas. Apesar de não haver trabalhos prospectivos em relação à PR no CaP metastático, existem estudos retrospectivos que mostram desfechos favoráveis quanto à PRC^(4,5,19,20).

O South West Oncology Group (SWOG) 8894, foi um trabalho fase 3 randomizado, prospectivo e duplo cego que comparou orquiectomia e bloqueio androgênico com flutamida com orquiectomia e placebo em homens com CaP M+. Neste estudo, a associação de flutamida aumentou a sobrevida em 3 meses, porém o resultado não apresentou relevância estatística. Thompson et al reavaliaram este estudo e identificaram variáveis pré-tratamento que eram fatores independentes de sobrevida⁽²¹⁾. Dentre as variáveis avaliadas, a PR foi associada a queda significativa (30%) do risco de morte (oddsratio 0.77). Inexplicavelmente, os pacientes submetidos a radioterapia apresentaram pior evolução quando comparado ao grupo que não recebeu tratamento (oddsratio 1,22).

A primeira análise populacional que sugere benefício de sobrevida após tratamento primário em doença metastática foi baseada em uma revisão do banco de dados da Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) com pacientes M1. Um total de 8185 pacientes foram selecionados, sendo 7811 que não receberam tratamento local (NSR), 245 submetidos a prostatectomia radical e 129 submetidos a braquiterapia (Bt). Houve 3115 óbitos devido ao CaP (38,1%), sendo: 3048 NSR (40,7%), 33 PR (13,5%) e 34 Bt (26,4%). Após seguimento de 16 meses, a sobrevida global em 5 anos foi maior no grupo submetido a PR (67,4%) e Bt (52,6%) do que no grupo NSR (22,5%) (Imagem 1).

IMAGEM 1

Sobrevida Global em Pacientes com CaP baseado no tratamento recebido (PR 67,4%, Bt 52,6% e NSR 22,5%)



NSR- Sem tratamento local, Bt- Braquiterapia, RP- Prostatectomia Radical.

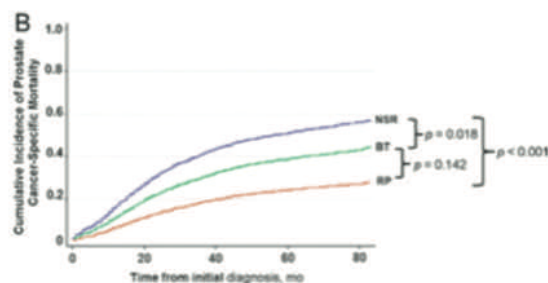
Culp S, Schellhammer P, Williams M. Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study. Eur Urol 2014; 65, 1058-1066.

A sobrevida câncer específica em 5 anos foi 75,8%, 61,3% e 48,7% para PR, Bt e NSR respectivamente (Imagem 2). Após seguimento de 27 meses, a sobrevida global em 5 anos continua a ser maior no grupo submetido a PR (76,5%) ou Bt (58,2%), quando comparado ao grupo NSR (30,6%); além disso a sobrevida câncer específica é de 75,1%, 64,5% e 46,9%, respectivamente.

Outro dado relevante deste estudo, é que após o tratamento primário (PR e Bt), os pacientes com maior volume metastático (M1c) tiveram maior ganho de sobrevida em relação aos pacientes M1a, demonstrando vantagem mesmo com a presença de metástase visceral. Ao analisar a modalidade de tratamento, a PR ofereceu maior ganho de sobrevida global e câncer específica quando comparada à Bt (Quadro 2)^(3,13,15,18).

IMAGEM 2

Sobrevida Câncer Específica em Pacientes com CaP baseado no tratamento recebido.



NSR- Sem tratamento local, Bt- Braquiterapia, RP- Prostatectomia Radical.

Culp S, Schellhammer P, Williams M. Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study. Eur Urol 2014; 65, 1058-1066.

Dados do Munich Cancer Registry corroboram os achados acima. Entre 1998 e 2010, 1538 pacientes foram diagnosticados com CaP M+, destes 1464 (95%) não realizaram PR e 74 (5%) realizaram. Quando comparada a sobrevida dos dois grupos, pacientes submetidos a PR apresentaram 55% de sobrevida global em 5 anos versus 21% no grupo sem cirurgia (p<0.01)^(16,19).

Heidenreich et al avaliaram um total de 23 pacientes com CaP e pequeno volume de doença metastática óssea (3 ou menos pontos na cintilografia óssea), ausência de metástase visceral e sem acometimento linfonodal extenso, foram submetidos a PRC e formaram o grupo 1. O grupo 2 (controle) foi formado por 38 homens com câncer de próstata e baixo volume de metástase óssea, e não foram submetidos à tratamento local. Todos os pacientes foram submetidos a ADT neoadjuvante com análogo LHRH por 6 meses. O tempo de resistência à castração, sobrevida global e câncer específica além das complicações relacionadas à cirurgia foram os desfechos do estudo⁽⁷⁾. Os dados do grupo 1 e 2 são respectivamente:

- Tempo médio de resistência a castração de 40 meses e 29 meses (p<0,04),
- Sobrevida livre de progressão de 38,6 e 26,5 meses (p<0,03) e
- Sobrevida câncer específica de 95,6 e 84,2% (p<0,05).
- Sobrevida global foi similar nos dois grupos.

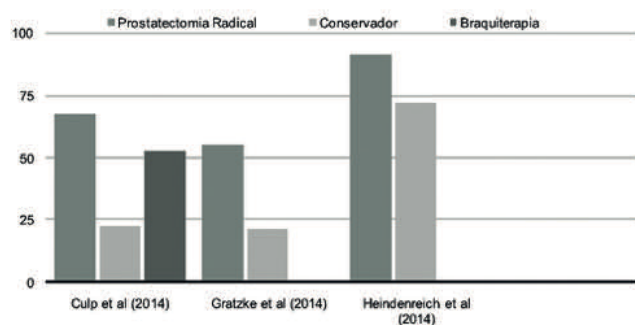
QUADRO 2 – Sobrevida Global e Câncer Específica em paciente M+ segundo modalidade terapêutica.

ESTADIO TUMORAL	TRATAMENTO	SOBREVIDA GLOBAL EM 5 ANOS	SOBREVIDA CÂNCER ESPECÍFICA EM 5 ANOS
M1a	NSR vs PR vsBt	35,1% vs 64,3% vs 54,7%	61,4% vs 89,1% vs 76,2%
M1b	NSR vs PR vsBt	22,9% vs 70,1% vs 55%	48,4% vs 77,6% vs 61,9%
M1c	NSR vs PR vsBt	18,6% vs 60,7% vs 53,4%	43% vs 75,6% vs 62,1%

NSR- Sem Tratamento local, PR- Prostatectomia Radical, Bt- Braquiterapia

GRÁFICO 1

Comparação da Sobrevida em pacientes com Câncer de Próstata Metastáticos submetidos a Tratamento local vs conservador.



Na opinião desse autor, a PR em caso de CaP metastático deveria deixar de ser um tratamento paliativo e passar a ser considerado uma forma de tratamento em abordagem multimodal⁽⁷⁾.

Aspectos que merecem destaque em relação à PR no paciente M+:

- Taxa de complicação é semelhante à PR em paciente sem metástase, em torno de 20%^(7,15)
- A PR traz benefício quanto à prevenção de complicações do crescimento local do tumor (Ex. Obstrução Infra-vesical, hematúria)⁽⁷⁾.
- Resultados funcionais são semelhantes à PR em CaP de Alto risco^(7,15)
- A PR em M+ traz benefício em termos de sobrevida global e mortalidade câncer específica (Gráfico 1, Quadro 3)^(4,5,18,19)

• Pacientes com maior carga tumoral (M1c) tiveram maior ganho de sobrevida global e menor taxa de mortalidade câncer específica⁽⁴⁾.

Em um estudo pioneiro, O'Shaughnessy MJ. et al. avaliaram prospectivamente 20 pacientes com baixo volume de metástase, M1a ou M1b, e que foram tratados com ADT, PR e Rt sequencialmente. Os resultados foram descritos separadamente, por modalidade terapêutica e por estágio patológico. O desfecho primário do trabalho foi ter PSA indetectável com níveis de testosterona não-castrado em 20 meses⁽²²⁾.

Dos pacientes M1a, nenhum paciente apresentou PSA indetectável durante o tratamento com ADT isolada mas 80% apresentaram após PR. Nenhum destes pacientes atingiu o desfecho do trabalho em 20 meses. Considerando os paciente M1b, 33% apresentaram PSA indetectável com ADT, 73% após a PR e 93% após a combinação com Rt. Neste grupo, 27% dos pacientes atingiram o desfecho primário do trabalho e permaneceram com PSA indetectável por 20 meses. Este estudo mostra que a terapia multimodal pode ser efetiva e deve ser uma opção em pacientes metastáticos, considerando que neste cenário o tratamento de forma isolada se mostra pouco eficaz⁽²²⁾.

Atualmente o tratamento padrão do CaP M+ ainda é através da terapia sistêmica, a indicação de prostatectomia radical em pacientes metastáticos deve ser feita com cautela, e, por enquanto, deve ser considerada experimental, enquanto aguardamos resultados de estudos melhor desenhados e com maior seguimento. Um destes estudos, que deve nos trazer grandes esclarecimentos, está sendo desenvolvido pelo MD Anderson Cancer Center nos Estados Unidos. Estudo fase 2, randomizado, intitulado "Best Systemic Therapy or Best Systemic Therapy (BST) Plus Definitive Treatment (Radiation or Surgery)". O objetivo é avaliar se o tratamento sistêmico padrão em combinação com cirurgia ou radioterapia é mais efetivo que a terapia sistêmica isolada. Os primeiros dados devem ser publicados em março de 2018⁽²³⁾.

QUADRO 3 – Comparação de tratamento local em pacientes com Câncer de Próstata Metastático

TRABALHO	TRATAMENTO LOCAL	TRATAMENTO SISTÊMICO	RESULTADOS
SWOG 8894	PR e Rt	Orquiectomia vs Orquiectomia + Flutamida	Ganho sobrevida de 3 meses para grupo orquiectomia + flutamida (sem relevância estatística)
Thompson et al (2002)	PR e Rt	Orquiectomia vs Orquiectomia + Flutamida	PR associado a diminuição de 30% de óbito
Thompson et al (2002)	PR e Rt	Orquiectomia vs Orquiectomia + Flutamida	PR associado a diminuição de 30% de óbito
Gratzke et al (2014)	PR vs Conservador	ADT	55% vs 21% sobrevida global em 5 anos
Heindenreich et al (2014)	PR vs conservador	ADT	PR vs Conservador respectivamente: - Tempo resistencia à castração: 40 vs 29 meses - Sobrevida livre de progressão: 38,6 vs 26,5 meses - Sobrevida câncerespecífica: 95,6vs 84,2%
O'Shaughnessy et al (2017)	PR e Rt (sequencialmente)	ADT	Resposta: ADT: 25% ADT + PR: 75% ADT+PR+Rt: 95%

PR- Prostatectomia Radical, Rt- Radioterapia, Bt- Braquiterapia, ADT- Bloqueio Androgênico

CONCLUSÃO

Os estudos mostram que a prostatectomia citoredutora em doença metastática pode oferecer bons resultados quanto à sobrevida, tempo de resistência à castração, resposta à terapia sistêmica e à diminuição de complicações devido ao crescimento do tumor primário.

Com os dados apresentados neste trabalho, concluímos que a PR é segura, factível e apresenta resultados promissores, associada à tratamento multimodal. Estudos multicêntricos, prospectivos e randomizados e com maior seguimento são necessários para avaliar o papel da prostatectomia como tratamento de escolha, assim como para estabelecer quais os pacientes que poderão ser beneficiados com este tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer-INCA. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR>.
2. Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, Uptade March 2015.
3. Gakis G, et al. The Role of Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection in Lymph Node-Positive Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2014; 66, 191,199.
4. Culp S, Schellhammer P, Williams M. Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study. *Eur Urol* 2014; 65, 1058-1066.
5. Aoun F, Peltier A, van Velthoven R. A Comprehensive Review of Contemporary Role of Local Treatment of the Primary Tumor and/or the Metastases in Metastatic Prostate Cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014:501213.
6. Wayne C et al. Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Urol* 2016; 69: 775-87.
7. 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* 2014; 193, 832-838.
8. Ghavamian R, Bergstralh e, Blute M, Slezak J, Zincke H, Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison, *J Urol* 1999; 161, 1223-1228.
9. Steuber T, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate. *BJU Int* 2010; 107, 1755-1761.
10. Frohmuller G, Theiss M, Manseck A, Wirth P. Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone. *Eur Urol* 1995; 27:202-206.
11. Ljungberg B, Guidelines on Renal Cell Carcinoma, European Association of Urology, Uptade March 2015.
12. Verhagen PC, Schroeder FH, Collete L, Bangma CH. Does Local Treatment of the Prostate in Advanced and/or Lymph Node Metastatic Disease Improve Efficacy of Androgen-Deprivation Therapy? A Systematic Review. *Eur Urol* 2010; 58, 261-269.
13. Engel J, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57, 754-61.
14. Wiegand LR, Hernandez M, Pisters LL, Spiess PE. Surgical management of lymph-node-positive prostate cancer: improves symptomatic control. *BJU Int* 2011; 107: 1238-42.
15. Sooriakumaran P, et al. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *Eur Urol* 2015; 69, 788-94.
16. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66, 602-3.
17. Won AC, Gurney H, Marx G, De Souza P, Patel MI. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate resistant prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112: E250-5.
18. Koupparis A, Gleave ME. Multimodal approaches to high-risk prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17, S33-S37.
19. Faiena I, Singer E, Pumill C, KIM I. Cytoreductive prostatectomy: Evidence in support of a new surgical paradigm (Review). *Int J Oncol* 2014; 45, 2193-2198.
20. Swanson G, Thompson I, Basler J, Crawford D. Metastatic Prostate Cancer— Does Treatment of the Primary Tumor Matter? *J Urol* 2006; 176, 1292-1298.
21. Thompson I, Tangen C, Basler J, Crawford E. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol* 2002; 168, 1008 - 1012.
22. O'Shaughnessy MJ, et al. A Pilot Study of a Multimodal Treatment Paradigm to Accelerate Drug Evaluations in Early Stage Metastatic Prostate Cancer. *Urology* 2017; 102: 164-172.
23. Best Systemic Therapy or Best Systemic Therapy (BST) Plus Definitive Treatment (Radiation or Surgery). Realizado por M.D. Anderson Cancer Center. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01751438>.