

Câncer de Próstata – Protocolo Institucional do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Anderson de Oliveira Galvão, MD^{1*}, Paulo César Viegas Martins, MD², Flávio Assumpção Zambelli Loyola, MD³, Paulo Vilela Neto⁴, Rafael Campos Silva⁴ e Carlos Eduardo Corradi Fonseca, MD⁵.

1. Coordenador do Programa de Residência Médica em Urologia do HC – UFMG
2. Coordenador do Ambulatório de Uro-Oncologia HC-UFMG
3. Médico Urologista
4. Residente de Urologia do HC – UFMG
5. Chefe do Serviço de Urologia do HC – UFMG

ABSTRACT

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer in men, with an estimated 68,220 thousand diagnoses in Brazil in 2018 and a cancer specific survival rate in five years of 83.4%. A wide variety of exogenous and environmental factors have been discussed as being associated with the risk of developing prostate cancer, however no specific preventive or dietary measures are yet recommended. Therefore, early diagnosis, staging and treatment are the cornerstone of patient care.

We evaluated the current published literature, emphasizing the American Urological Association (AUA), the European Association of Urology (EAU), the Brazilian Society of Urology (SBU) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, as well as PUBMED and Cochrane databases.

This protocol aims to standardize the strategies regarding screening, diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer patients at Clinics Hospital of Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG, Belo Horizonte/MG, Brazil).

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

Av. Professor Alfredo Balena, 110
Bairro Santa Efigênia
CEP: 30130-100
Belo Horizonte, MG
E-mail: aogalvao@hotmail.com
Fone: (031) 98412-0894

Palavras-Chave:

Prostate cancer, protocol, treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o tipo mais comum de câncer visceral entre os homens e a segunda causa de morte por câncer na população masculina no Brasil¹. Atualmente, a sobrevida câncer específica em 5 anos é de 83,4%, em média².

Estimam-se 68.220 novos casos de CaP no Brasil em 2018. Esses valores correspondem a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100.000 homens. O CaP é o mais incidente entre os homens em todas as Regiões do país, com 96,85/100 mil na Região Sul, 69,83/100 mil na Região Sudeste, 66,75/100 mil na Região Centro-Oeste, 56,17/100 mil na Região Nordeste e 29,41/100 mil na Região Norte¹.

Este fato associado ao aumento da longevidade verificado no Brasil nos últimos anos torna o CaP um problema de saúde pública que merece preocupação e esforços efetivos das autoridades sanitárias.

Além disso, por se tratar de uma doença em que não existe prevenção bem estabelecida em que a melhor estratégia é o diagnóstico precoce e pelo fato de confrontarmos diariamente com o diagnóstico e o tratamento excessivos, esse protocolo faz-se necessário para a padronização de ações em nossa instituição.

O objetivo deste trabalho é a padronização de condutas nas áreas de prevenção primária e secundária, diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes com CaP no âmbito do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura com enfoque principal nos guidelines da Associação Europeia de Urologia

(EAU), Associação Americana de Urologia (AUA), Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), NCCN, PUBMED e Cochrane.

RESULTADOS

Fatores de risco

O CaP possui três fatores de risco bem estabelecidos: aumento da idade, etnia e hereditariedade, os quais serão norteadores da conduta do rastreamento³.

Homens com parentes de primeiro grau acometidos têm praticamente o dobro do risco de terem CaP, além disso, em torno de 9% dos pacientes têm CaP hereditário, definido como mais de 3 familiares afetados ou pelo menos 2 familiares com diagnóstico precoce – abaixo dos 55 anos³.

Sistema de classificação e estadiamento

O objetivo dos sistemas de classificação é agrupar pacientes com desfechos similares para padronização de condutas. Para o estadiamento do CaP utilizamos a 8ª edição da classificação do TNM (Tumor Node Metastasis)⁴ (Tabela 1):

TABELA 1 – Classificação TNM 8ª edição do câncer de próstata.

T – TUMOR PRIMÁRIO	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor não palpável
T1a	Achado incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
T1b	Achado incidental em mais que 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor diagnosticado por biópsia da próstata por agulha
T2	Tumor palpável e restrito à próstata
T2a	Tumor compromete até metade de um lobo da próstata
T2b	Tumor compromete mais da metade de um lobo da próstata, mas não os dois lobos
T2c	Tumor compromete os dois lobos da próstata
T3	Tumor se estende além da cápsula prostática*
T3a	Extensão extracapsular (uni- ou bilateral) incluindo invasão microscópica do colo vesical
T3b	Tumor invade a(s) vesícula(s) seminal(is)
T4	Tumor fixo ou invade estruturas adjacentes, exceto as vesículas seminais: esfíncter uretral externo, reto, músculo levantador do ânus e/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***

M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástase à distância
M1a	Metástases em linfonodos não regionais
M1b	Metástases em ossos
M1c	Metástases em outros locais exceto ossos

* Invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática são classificados como T2, não T3.

** Metástases menores que 0,2 cm podem ser designadas como pNmi.

***Quando há mais de um sítio de metástase acometido, a categoria mais avançada é utilizada.

Outro sistema de classificação de risco importante e bastante utilizado, principalmente em ensaios clínicos para pareamento, é a classificação por grupos de risco modificada de D'Amico, que é subdividida em quatro categorias³ (Tabela 2):

Avaliação diagnóstica

Rastreamento do CaP

A detecção precoce é motivada pela possibilidade de prevenção da mortalidade pelo CaP, mantendo, pelo menos, a mesma qualidade de vida⁵.

Devemos ainda ter em mente que o rastreamento do CaP é um dos assuntos mais controversos em Urologia atualmente, e que neste mesmo rastreamento podemos incorrer no diagnóstico de lesões indolentes (“overdiagnosis”), e orientar procedimentos desnecessários (“overtreatment”). Outro ponto interessante é que, a despeito da preocupação, o instrumento de rastreamento e diagnóstico [toque retal, PSA e ultrassonografia transretal (USTR) com biópsia] não causou nenhum óbito em mais de 341.000 pacientes participantes de uma coorte^{6,7}.

Metanálise recente da Cochrane⁶ identificou:

- O rastreamento está associado a um aumento na detecção do CaP.
- O rastreamento está associado ao diagnóstico da doença localizada.

TABELA 2 - Classificação de risco de D'Amico

RISCO BAIXO	RISCO INTERMEDIÁRIO	RISCO ALTO	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	Qualquer PSA
e GS < 7 (ISUP 1)	ou GS 7 (ISUP 2/3)	ou GS > 7 (ISUP 4/5)	Qualquer GS (qualquer ISUP)
e cT1-2a	ou cT2b	ou cT2c	cT3-4 ou cN+
Localizado			Localmente avançado

GS = escore de Gleason; ISUP = Sociedade Internacional de Patologia Urológica

Para tanto, uma abordagem individualizada e adaptada por fatores de risco para a detecção precoce do CaP deve ser oferecida para homens bem informados, com bom performance status e com pelo menos 10 anos de expectativa de vida - (nomogramas: <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>)⁸. Essa abordagem diagnóstica é baseada no exame de PSA sérico e no exame de toque retal (TR).

O rastreamento deve ser oferecido para homens com risco elevado de CaP, e esses grupos são, atualmente³:

- Homens com mais de 50 anos de idade.
- Homens com mais de 45 anos de idade e história familiar de CaP e/ou raça negra.
- Homens com PSA > 1ng/mL aos 40 anos de idade.
- Homens com PSA > 2ng/mL aos 60 anos de idade.

O prazo do rastreamento deve ser adaptado de acordo com os fatores de risco. A SBU⁹ recomenda atualmente uma base anual juntamente com a AUA. A EAU recomenda uma base bienal para aqueles com fatores de risco e até a cada 8 anos para os homens sem nenhum fator de risco. Para fins do protocolo, adotaremos o prazo anual para o rastreio recomendado pela SBU.

O rastreamento deve ser interrompido nos pacientes com expectativa de vida menor que 10 anos. Para isso, as comorbidades e o performance status são mais importantes do que uma dada idade cronológica.

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico do CaP é iniciado na suspeita clínica frente ao TR e a mensuração dos níveis de PSA. Em 18% dos casos o diagnóstico é realizado com o TR, sem importar os valores do PSA. A chance de diagnóstico com a alteração do TR é de 30% no caso do PSA ≤ 2,00 ng/mL³.

O uso do PSA revolucionou o diagnóstico do CaP. O PSA é órgão-específico, mas não câncer-específico. Mesmo assim, é o melhor preditor para o diagnóstico do CaP, com uma performance melhor que o toque retal e a ultrassonografia transretal (USTR) simples³.

Os níveis de PSA têm correlação com a probabilidade de diagnóstico de CaP e de doença clinicamente significativa (agressiva)³ (Tabela 3):

TABELA 3 - Risco de câncer de próstata em relação a baixos valores de PSA

PSA (ng/mL)	Risco de CaP (%)	Risco de CaP Gleason ≥ 7 (%)
0,0 a 0,5	6,6	0,8
0,6 a 1,0	10,1	1
1,1 a 2,0	17	2
2,1 a 3,0	23,9	4,6
3,1 a 4,0	26,9	6,7

Outros marcadores, tais como: densidade do PSA (dPSA), velocidade do PSA (vPSA), PSA doubling time (PSADT), prostate health index (PHI), e o PCA3, bastante discutidos em séries recentes de trabalhos científicos, não aumentam de maneira importante a sensibilidade e especificidade do diagnóstico. Sendo assim, não serão endossados neste protocolo. O PCA3, não disponível em nosso meio (SUS), tem valor no seguimento e decisão propedêutica em pacientes com primeira biópsia prostática negativa³.

A relação de PSA livre/total (PSA L/T) por outro lado pode ser bem empregada na diferenciação do aumento benigno da próstata (HPB) e CaP nos pacientes com toque retal normal e PSA entre 4-10 ng/mL. Nos pacientes com estes critérios, uma relação livre/total < 0,10 (10%) está associada a 56% de

diagnóstico de CaP, ao mesmo tempo, uma relação livre/total > 0,25 (25%) está associada ao diagnóstico de CaP em menos de 8% dos casos. Este marcador não foi validado para a faixa de PSA < 4 ng/mL ou > 10 ng/mL³.

O diagnóstico definitivo é realizado com o exame histopatológico do tecido oriundo da biópsia transretal da próstata, fragmentos da ressecção transuretral (RTU) da próstata ou do espécime cirúrgico da prostatectomia realizada na vigência de HPB. Os dois últimos são achados incidentais³.

A decisão de prosseguir com a propedêutica e estadiamento deve ser norteada pelas opções terapêuticas disponíveis para o paciente, levando sempre em conta sua idade e suas comorbidades.

A RTU de próstata não deve ser usada para o diagnóstico do câncer de próstata.

A graduação histológica deve ser realizada de acordo com a graduação de Gleason modificada pela ISUP 2005 e posteriormente pela ISUP 2014⁴.

A biópsia deve ser orientada pelo TR e os valores do PSA⁵.

Biópsias da zona de transição não são recomendadas inicialmente. A biópsia de sextante é adequada desde que obtenha amostras bilaterais do ápice à base da próstata em próstatas pequenas (< 30 mL). Para próstatas maiores (30 - 40 mL) 8 fragmentos devem ser amostrados e idealmente entre 10-12 fragmentos nas próstatas com mais de 40 mL. A biópsia com mais de 12 fragmentos, na maioria das vezes, é desnecessária. Amostras adicionais devem ser obtidas de áreas suspeitas no TR³ e/ou ressonância magnética multiparamétrica da próstata (RMmp). A biópsia da próstata poderá ser solicitada nos casos a seguir:

- Pacientes com PSA \geq 2,5 ng/mL e menos de 50 anos de idade, correlacionar com outros diagnósticos diferenciais (ex.: HPB).
- Pacientes com PSA entre 2,5 ng/mL e 4 ng/mL com mais de 50 anos de idade e menos de 65 anos de idade, correlacionar com toque retal e outros diagnósticos diferenciais (ex.: HPB).
- Pacientes com PSA > 4 ng/mL, correlacionar com PSA livre/total e outros diagnósticos diferenciais (ex.: HPB).
- Todos os pacientes com toque retal alterado.

Antibióticoprofilaxia deve ser realizada de rotina previamente à biópsia transretal³.

A biópsia de próstata deve ser repetida na vigência de suspeita de câncer de próstata mantida (ex.: TR alterado, persistência de valores elevados de PSA e/ou alterações histológicas sugestivas de CaP, como ASAP, PIN de alto grau em mais de 3 fragmentos [“cores”] e ou carcinoma intraductal prostático isolado). A revisão de lâminas da biópsia também pode ser utilizada para esclarecimento diagnóstico. Em alguns casos, inclusive, pode proceder nova biópsia³.

Se a suspeita de CaP persistir após a primeira biópsia de próstata negativa, a biópsia de próstata orientada por RMmp da próstata pode ser uma alternativa³.

Ressonância magnética multiparamétrica da próstata (RMmp)

A RMmp em T2 associada a pelo menos uma técnica de imagem funcional (DWI – sequência de difusão, DCE – estudo dinâmico de contraste ou perfusão, espectroscopia) tem boa sensibilidade para detecção e localização do CaP Gleason \geq 7.

Pode ser realizada RMmp antes de se repetir a biópsia, quando permanece a suspeita de CaP após biópsias negativas. Não há suporte na literatura para a realização de RMmp de rotina em pacientes virgens de biópsia, assim como não há indicação de utilização do exame como método de rastreamento na população geral¹⁰.

Recomenda-se o uso de biópsia sistemática associada a biópsia guiada por RMmp, uma vez que o uso de biópsia de próstata guiada por RMmp isoladamente em homens com suspeita de CaP e virgens de biópsia carrega o risco de falhar em detectar um pequeno número de cânceres clinicamente significativos identificados pela biópsia sistemática¹¹.

Não está claramente definido se a RMmp é verdadeiramente associada a um alto valor preditivo negativo para excluir CaP significativo, de forma que até o momento não é possível prescindir de biópsia em pacientes com RMmp normal e suspeita de CaP¹².

Padronização de aparelhagem e treinamento dos radiologistas são fundamentais para a acurácia do exame.

Exames para estadiamento do CaP

Qualquer grupo de risco

Qualquer propedêutica deve ser solicitada se houver chance de mudança no manejo do paciente. O contrário também é válido, nenhuma propedêutica deve ser solicitada se não modificar o manejo clínico do paciente.

Para estadiamento local a tomografia computadorizada de abdome e pelve (TC) e o USTR não estão indicados. O PET-colina também não deve ser utilizado para o estadiamento local^{13,14,15}.

A RMmp parece ter alta especificidade, mas baixa e heterogênea sensibilidade para detecção de extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e detecção geral de T3. Dessa forma, a RMmp não é recomendada para estadiamento local em pacientes de baixo e alto risco¹⁶.

Grupo de baixo risco

Nenhum método de imagem é recomendado para o estadiamento.

Grupo de risco intermediário

Nos pacientes com predomínio de Gleason 4 (gradação 3 – ISUP 2014) a cintilografia óssea de corpo inteiro (CO) pode ser solicitada, bem como imagens abdominopélvicas transversais^{17,18}.

Grupo de risco alto

RMmp pode ser solicitada para estadiamento local. TC ou RM e CO podem ser utilizados para estadiamento linfonodal e detecção de metástases à distância^{17,18}.

Tratamento primário do CaP

Introdução

No tratamento primário do CaP, os pacientes elegíveis para diversas modalidades de tratamento (vigilância ativa, cirurgia, radioterapia) devem ter todos os métodos discutidos e apresentados, e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) deve ser entregue e assinado pelo paciente e/ou seu representante legal após esclarecimento das dúvidas. Utiliza-se como referência os TCLE da SBU.

Para todos os pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico com prostatectomia radical, todas as modalidades (aberta, laparoscópica e robótica) são aceitas uma vez que nenhuma mostrou superioridade de resultados funcionais e oncológicos frente às outras em estudos com alto nível de evidência¹⁹.

A radioterapia externa pode ser oferecida para todos os grupos de risco de pacientes com câncer de próstata não metastático^{20,21,22}.

Na vigilância ativa, os pacientes alocados devem ser

possíveis candidatos para cirurgia ou radioterapia e todas as modalidades devem ser discutidas.

Os critérios para a vigilância ativa são: pacientes de baixo risco, com expectativa de vida > 10 anos, cT1c, PSA ≤ 10 ng/mL, Gleason <7, ≤ 2 fragmentos da biópsia positivos com ≤ 50% de envolvimento em cada um e um PSADT > 3 anos. Estes pacientes devem ser aconselhados quanto à mudança da conduta para tratamento se necessário e o seguimento é feito com PSA, toque retal e biópsias prostáticas repetidas. Esse seguimento ainda não está bem definido na literatura quanto aos intervalos e adotaremos o utilizado na série mais antiga atualmente vigente - vide seguimento²³. Obrigatoriamente o material da biópsia e as lâminas devem ser revistas por patologista da Instituição, quando não disponível deve-se solicitar um biópsia confirmatória.

Atualmente a RMmp da próstata está ganhando evidência como passo importante na vigilância ativa²⁴.

A observação deve ser oferecida a pacientes com baixa expectativa de vida (< 10 anos) e para os não elegíveis para tratamento local curativo. O tratamento paliativo nesta modalidade deve ser iniciado com base nos sintomas e progressão da doença²⁵.

CaP de risco baixo

- Observação (Watchful Waiting) – pode ser oferecido para pacientes não elegíveis para tratamento curativo local ou para pacientes com pequena expectativa de vida (< 10 anos).

- Vigilância Ativa (Active Surveillance) – é uma opção para os pacientes com baixo risco de progressão: > 10 anos de expectativa de vida, cT1, PSA < 10 ng/mL, biópsia com escore de Gleason < 7, ≤ 2 fragmentos positivos com envolvimento ≤ 50% e PSADT > 3 anos.

- Prostatectomia Radical – pode ser oferecido para paciente com ≥ 10 anos de expectativa de vida.

- Radioterapia – pode ser oferecido para paciente com ≥ 10 anos de expectativa de vida.

- Crioterapia/HIFU – opção não disponível em nosso serviço (SUS), de caráter investigacional.

- Bloqueio androgênico – não é uma opção.

CaP de risco intermediário

- Observação (Watchful Waiting) – pode ser oferecido para pacientes não elegíveis para tratamento curativo local ou para pacientes com baixa expectativa de vida (< 10 anos).

- Vigilância Ativa (Active Surveillance) – não é uma opção, apenas protocolos de pesquisa.
- Prostatectomia Radical – pode ser oferecido para pacientes com ≥ 10 anos de expectativa de vida, sendo que a linfadenectomia estendida (adequada) está indicada²⁶.
- Radioterapia – pode ser oferecido em combinação com bloqueio androgênico por até 6 meses.
- Crioterapia/HIFU – opção não disponível em nosso serviço (SUS), de caráter investigacional.
- Bloqueio androgênico adjuvante – não é uma opção.

CaP de risco alto

- Observação (Watchful Waiting) – pode ser oferecido para pacientes não elegíveis para tratamento curativo local ou para pacientes com pequena expectativa de vida (< 10 anos).
- Vigilância Ativa (Active Surveillance) – não é uma opção.
- Prostatectomia Radical – pode ser oferecido para pacientes com ≥ 10 anos de expectativa de vida sendo que a linfadenectomia estendida (adequada) está indicada²⁶.
- Radioterapia – pode ser oferecido em combinação com bloqueio androgênico por até 3 anos.
- Crioterapia/HIFU – não é uma opção.
- Bloqueio androgênico adjuvante – não é uma opção.

Nos pacientes de risco alto ou doença localmente avançada e M0, que não são elegíveis para nenhum tratamento local, o uso de bloqueio androgênico deve ser postergado nos pacientes assintomáticos, com PSADT > 12 meses e PSA < 50 ng/mL, nos casos de tumores diferenciados²⁷.

CaP com suspeita clínica de comprometimento linfonodal (cN+)

Em pacientes com CaP e cN+, a radioterapia externa pode ser oferecida com bloqueio androgênico de longo prazo, assim como a prostatectomia radical^{28,29}.

CaP com acometimento linfonodal confirmado por exame histopatológico (pN+)

Uma conduta expectante pode ser oferecida se o paciente foi submetido a uma linfadenectomia adequada e apresentou ≤ 2 linfonodos comprometidos, PSA $< 0,1$ ng/mL e ausência de comprometimento extranodal³⁰.

O bloqueio androgênico adjuvante (castração cirúrgica ou medicamentosa) pode ser oferecida nos pacientes com linfonodos positivos após linfadenectomia adequada no tratamento de câncer de próstata³¹.

A radioterapia adjuvante também pode ser oferecida para os pacientes pN+, sendo que os principais critérios são ressecção R1, GS 7-10, pT3-4 e pacientes com < 3 linfonodos comprometidos. Essas afirmações são baseadas em estudos retrospectivos e nenhuma afirmação pode ser feita em relação ao campo ideal da radioterapia³².

CaP metastático (cM+)

- Observação (Watchful Waiting) – não é uma opção.
- Vigilância Ativa (Active Surveillance) – não é uma opção.
- Prostatectomia Radical – opção preferencialmente em estudos clínicos.
- Radioterapia – opção preferencialmente em estudos clínicos.
- Crioterapia/HIFU – não é uma opção.
- Bloqueio androgênico – pode ser oferecido por meio de orquiectomia bilateral ou com análogos ou antagonistas do LHRH. Mesmo em pacientes assintomáticos, o bloqueio androgênico precoce previne a progressão e suas complicações associadas³³.

Pacientes submetidos a prostatectomia radical, sem acometimento linfonodal, com ou sem radioterapia adjuvante ou neoadjuvante prévia associada ou não a bloqueio androgênico, que evoluíram com recidiva bioquímica, clínica ou radiológica e que possuem PSADT maior que 3 meses e PSA menor que 5 ng/mL podem ter o bloqueio androgênico postergado, devido à menor chance de progressão e menor mortalidade câncer-específica³⁴.

A administração de anti-androgênicos por curto período deve ser realizada em pacientes que optarem pelo uso de análogos do LHRH para evitar o fenômeno conhecido como “flare-up”³⁵.

Anti-androgênicos não devem ser usados em monoterapia³⁶.

O alvo da hormonioterapia são níveis de testosterona < 50 ng/mL, idealmente < 20 ng/mL.

Quimioterapia com docetaxel pode ser acrescentada ao bloqueio androgênico em pacientes metastáticos ao

diagnóstico e aptos a receber a droga^{37,38,39}.

Pacientes não aptos a receber docetaxel devem receber apenas bloqueio androgênico associado ou não a anti-androgênicos^{40,41,42}.

CaP resistente à castração (CRPC)

A definição de CRPC depende de algumas variáveis:

- Testosterona sérica < 50 ng/mL, e pelo menos um dos seguintes:
- Três aumentos consecutivos no valor do PSA, com pelo menos 1 semana de intervalo entre as medições, sendo dois deles com aumento de, no mínimo, 50% acima do nadir, e acima de 2 ng/ml, ou
- Evidências de progressão radiológica com pelo menos duas novas lesões ósseas, ou aumento de lesão de partes moles.

O paciente com CRPC deve ser manejado por equipe multidisciplinar. Não há recomendação clara quanto à melhor droga a ser oferecida como primeira linha.

A escolha do tratamento de primeira linha deve ser baseado no performance status do paciente, presença ou ausência de sintomas, comorbidades, localização e volume de doença, preferência do paciente e no tratamento utilizado na fase de doença sensível à castração.

Enzalutamida é opção nos pacientes com CRPC não-metastático aptos a receberem essa droga⁴³.

Quimioterapia com docetaxel é uma opção nos pacientes com CRPC metastático (mCRPC) aptos a receberem a droga⁴⁴.

Enzalutamida é uma opção nos pacientes com mCRPC aptos a receberem a droga, antes ou após quimioterapia com docetaxel^{45,46}.

A associação abiraterona e prednisona é uma opção nos pacientes com mCRPC aptos a receberem a droga, antes ou após quimioterapia com docetaxel^{47,48}.

Anti-androgênicos de primeira geração não são uma opção nos pacientes com mCRPC em virtude da superioridade dos anti-androgênicos de segunda geração⁴⁹.

Nenhuma afirmação sobre a escolha do tratamento, qual droga ou qual família de drogas deve ser utilizada primeiro pode ser feita, estudos futuros e em andamento são aguardados para melhor definição.

SEGUIMENTO

Após um PSA indetectável em paciente submetido a prostatectomia radical, um PSA > 0,2 ng/mL, confirmado, está associado a recidiva bioquímica e da doença⁵⁰.

No caso da radioterapia, um PSA > 2 ng/mL acima do “nadir” (Phoenix), confirmado, é o melhor parâmetro de recorrência⁵¹.

ROTINAS

Vigilância Ativa

O seguimento na vigilância ativa é baseado na biópsia confirmatória, toque retal e medidas seriadas do PSA. Alguns protocolos existem, mas o momento ideal e os intervalos ideais ainda não são conhecidos.

Nas séries com maior tempo de seguimento, as taxas de abandono da vigilância ativa variam de 14% a 40% e 40% a 60% em 5 anos e 10 anos, respectivamente²³.

Em nosso serviço os pacientes terão retorno a cada 6 meses com PSA e TR. É realizada a revisão de lâminas da biópsia da próstata por patologista do serviço. A biópsia de seguimento é realizada com 12 meses ou antes, se alguma alteração assim ditar a conduta no seguimento clínico. O paciente será orientado a deixar a vigilância ativa se qualquer sinal de reclassificação ou progressão surgir. A elevação apenas do PSA no seguimento não orientará obrigatoriamente mudança de conduta.

A RMmp não pode ser utilizada exclusivamente no lugar da biópsia para monitorizar pacientes em vigilância ativa.

Prostatectomia Radical

Retorno para retirada do cateter de Foley (SVD) entre 5 e 14 dias após a cirurgia. Nesse retorno será prescrito anti-bioticoterapia de curta duração para provável ITU por uso prolongado de SVD.

Outro retorno com 6 semanas após a cirurgia com PSA e rotina de urina e urocultura. Após os dois primeiros retornos, retorno com 3 meses, 6 meses e 1 ano e, a partir daí, semestralmente até o 3º ano e anual, a seguir, com PSA. Este seguimento pode ser alterado, antecipado, em decorrência de alterações no PSA ou demanda do próprio paciente.

Exames de imagem rotineiros não são recomendados, nem

necessários, salvo quando exclusivamente orientados pela clínica (ex. dor óssea, etc).

Radioterapia

Mesmo aplicado para a prostatectomia radical.

Radioterapia Adjuvante x Radioterapia de Resgate

A radioterapia de resgate, com PSA \leq 0,5 ng/mL, pode ser oferecida ao paciente no caso de recidiva bioquímica após prostatectomia radical⁵².

A radioterapia adjuvante pode ser uma opção, principalmente no caso de margens francamente positivas (> 6mm), pT3, Gleason \geq 7, ou casos específicos abordados no decorrer do protocolo após prostatectomia radical⁵³.

DISCUSSÃO

O CaP de próstata é a neoplasia visceral mais comum em homens e a segunda em mortalidade, necessitando, portanto, atenção à altura. A questão mais importante no seu manejo é a abordagem individualizada, de forma a beneficiar o paciente em sobrevida e qualidade de vida, evitando procedimentos desnecessários, com suas respectivas toxicidades, e o diagnóstico de lesões indolentes.

Portanto, devem ser respeitadas e discutidas com o paciente as recomendações de rastreamento, com atenção especial aos pacientes negros e com história familiar da doença, expondo-se os riscos e benefícios do mesmo. Seguindo a mesma linha de raciocínio, deve-se levar em consideração a expectativa de vida do paciente, baseada, principalmente, em suas comorbidades, tendo em vista que os diferentes tipos de tratamento a levam em consideração, não havendo benefício em sobrevida o tratamento ativo em indivíduos com menos que 10 anos de expectativa de vida além da data do diagnóstico. Além disso, o tratamento inadequado submeterá o paciente ao risco de eventos adversos e efeitos colaterais, por vezes irreversíveis, que interferirão em sua qualidade de vida.

Este protocolo clínico visa uniformizar as condutas frente ao cenário em que o nosso serviço está inserido, de forma a oferecer o melhor tratamento possível, baseado nas melhores evidências, com o menor risco de toxicidade, priorizando a segurança do paciente e suas expectativas, além de servir de modelo para outras instituições com realidade semelhante e que oferecem tratamento ao CaP.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. 2018 [acesso em 30 de junho de 2018]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>>.
2. Noone AM et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2018 [acesso em 30 de junho de 2018]. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
3. European Association of Urology. Prostate cancer guidelines. EAU, 2018.
4. Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours. 8. ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2017.
5. American Urological Association. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. AUA, 2013.
6. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 1: CD004720.
7. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA, 2014. 311: 1143.
8. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomograms [página na internet]. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [acesso em 30 de junho de 2018]. Disponível em <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>.
9. Sociedade Brasileira de Urologia. Nota oficial 2017: rastreamento do câncer de próstata. [publicação na web]; 2017 acesso em 30 de junho de 2018. Disponível em <http://portaldaurologia.org.br/novembro-azul-2017/nota-oficial-2017-rastreamento-do-cancer-de-prostata>.
10. Fulgham PF et al. AUA policy statement on the use of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis, staging and management of prostate cancer. J Urol. 2017; 198; 832-838.
11. Rosenkrantz AB et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. J Urol. 2016; 196; 1613-1618.
12. Branger N et al. Is negative multiparametric magnetic resonance imaging really able to exclude significant prostate cancer? The real-life experience. BJU Int. 2017; 119; 449-455.
13. Gabriele Det al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. World J Urol. 2016; 34; 517.
14. Smith JA, Jr, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol. 1997. 157; 902.
15. von Eyben FE et al. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun, 2014.35; 221.

16. de Rooij M., et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70; 233.
17. Ayyathurai R. et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int.* 2006; 76; 209.
18. Hovels A.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *ClinRadiol.* 2008; 63; 387.
19. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2018; 121; 845-853.
20. Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375; 1415.
21. Jones CU et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365; 107.
22. D'Amico AV et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 299; 289.
23. Klotz L et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33; 272.
24. Recabal P et al. The efficacy of multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in risk classification for patients with prostate cancer on active surveillance. *J Urol.* 2016; 196; 374.
25. Groome PA et al. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer.* 2011; 117; 3943.
26. Fossati N et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2017; 72; 84.
27. Studer UE et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008; 53; 941.
28. James ND et al. Impact of node status and radiotherapy on failure-free survival in patients with newly-diagnosed non-metastatic prostate cancer: data from > 690 patients in the control arm of the STAMPEDE trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90; S13.
29. Hsu CY et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol.* 2007; 51; 121.
30. Touijer KA et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol.* 2014; 65; 20.
31. Messing EM et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006; 7; 472.
32. Abdollah F. et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014. 32: 3939.
33. Pagliarulo V et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012; 61; 11.
34. Ravi P Karnes RJ, Rangel LJ, Pagliaro LC. Outcomes and prognostic factors in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2018; doi: 10.1016/j.juro.2018.04.070
35. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology.* 2001. 58; 5.
36. Kunath F et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 6; CD009266.
37. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373; 737.
38. James ND 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, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 387; 1163.
39. Gravis G et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14; 149.
40. Fizazi K et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377; 352.
41. James ND et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017; 377; 338.
42. Akaza H et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer.* 2009; 115; 3437.
43. Hussain M et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378; 2465-2474.
44. Tannock IF et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351; 1502.
45. Beer TM et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014; 371; 424.
46. Scher HI et al. Increased survival with enzalutamide in prostate

- cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012; 367; 1187.
47. Ryan CJ et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 368; 138.
48. de Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364; 1995.
49. Shore DN et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomized, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2); 153-163.
50. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol.* 2007;177:540–545.
51. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer.* 2008;112; 55–60.
52. Stish, BJ et al. Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34; 3864.
53. Fossati, N et al. Long-term impact of adjuvant versus early salvage radiation therapy in pT3N0 prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: results from a multi-institutional series. *Eur Urol.* 2017; 71; 886.