

Urologia  
Fundamental

CAPÍTULO  
23

Câncer de Próstata  
Localizado

Stênio de Cássio Zequi  
Rodrigo Sousa Madeira Campos

### INTRODUÇÃO

Anteriormente ao emprego do PSA, 70 a 80% dos diagnósticos de câncer de próstata (CP) se davam por sintomatologia. Nessa situação, os pacientes apresentavam doença avançada localmente (queixas urinárias, dor pélvica e uretero-hidronefrose) ou metastática (dor, anemia, caquexia, fraturas patológicas e compressões raquimedulares, entre outros). A partir do uso do marcador e da intensificação do diagnóstico precoce nos países desenvolvidos, cerca de 80% dos casos de CP são diagnosticados em fase inicial, subclínica, por vezes sem lesões palpáveis ao toque retal (estádio T1c). Isso favorece as chances de cura e o emprego de monoterapias, tratamentos menos invasivos ou mesmo seguimento ativo em casos selecionados.

No Estado de São Paulo, em 2005, em estudo da Sociedade Brasileira de Urologia – seccional São Paulo, 76% dos casos correspondiam à doença localizada, 16,6% à doença localmente avançada e em 7,6% havia metástases a distância. Paralelamente, nos Estados Unidos, a partir de 2000, ocorreu declínio nas taxas de mortalidade pela doença, que estavam estagnadas nas últimas quatro décadas, equiparando-se a taxas de 1957. Recentemente, têm atingido níveis da década de 1940.

Como podemos ver, a maioria dos casos de CP diagnosticados corresponde à doença localizada, situação em que a participação do urologista é fundamental. Nessa população de pacientes portadores de tumores tratáveis e potencialmente curáveis, o papel do especialista é selecionar as alternativas terapêuticas mais adequadas, considerando os efeitos colaterais e o risco de supertratamento de tumores pouco agressivos.

Desse modo, é primordial quantificar a doença por meio de seu adequado estadiamento, conhecer fatores prognósticos que influenciarão a evolução clínica de cada caso e as respostas terapêuticas, além de ter uma visão das modalidades de tratamento disponíveis e suas principais indicações.

### EPIDEMIOLOGIA

Câncer de próstata é o tumor sólido mais frequente em humanos e um dos principais em mortalidade. Em 2009, nos Estados Unidos, estimou-se a ocorrência de 192.000 casos novos e 27.000 mortes. Atualmente, 2.200.000 norte-americanos convivem com CP. Em

2005, foram diagnosticados 543.000 novos casos no mundo. No Brasil, para 2010 o Instituto Nacional do Câncer (Inca) prevê 53.000 novos casos, com 8.000 mortes pela doença. Estima-se que atualmente o risco de um norte-americano ser diagnosticado com CP é de 1 em 6 indivíduos (15%) e o risco de óbito pela neoplasia é de 1 em 30 (3,3%). Na Europa, a mortalidade é de 23 casos/1 milhão. No Brasil, oscila próximo a 17/100 mil.

A mortalidade vem caindo nos EUA por vários motivos: disponibilização do PSA, diagnósticos precoces, migração para estádios mais iniciais ao diagnóstico, melhora do arsenal terapêutico, popularização da prostatectomia radical (PR) e da radioterapia (RT), aumento da eficácia da quimioterapia em casos extremos e artefatos estatísticos promovidos para diagnóstico precoce.

### CLASSIFICAÇÃO, ESTADIAMENTO E GRUPOS DE RISCO

O primeiro passo diante do CP localizado é mensurar a extensão da doença. Para pacientes com níveis de PSA <20, Gleason score igual a 6 e estágio igual a T2a, o risco de metástases linfonodais e a distância é menor que 3%, não sendo necessária a solicitação de cintilografia óssea e de tomografia abdominal (TC) e pélvica. Pacientes com níveis de PSA >20 ng/ml ou Gleason score igual a 7 ou estágio igual a T2b ou com suspeita clínica de metástases devem fazer cintilografia óssea e TC de abdome e de pélvis. Demais exames serão necessários se houver suspeita clínica (Figura 1). Os métodos de imagens disponíveis na prática clínica (TC, ressonância magnética [RM] e ultrassonografia [US]) não apresentam acurácia satisfatória para detecção de micrometástases linfonodais.

Os principais fatores prognósticos no CP localizado são estágio clínico, score de Gleason e níveis de PSA. Com base nesses dados, várias classificações de risco para recidiva clínica ou bioquímica foram criadas no intuito de permitir uma visão geral dos casos. Simplificadamente, dividem-se os casos em risco alto, baixo e intermediário, conforme Tabela 1. De modo geral, casos de baixo risco podem ser submetidos a monoterapia, por meio de cirurgia e modalidades de RT podem ainda ser submetidos a seguimentos clínicos ou a protocolos de vigilância ativa e intervenção tardia. Casos de riscos

Figura 1 – Algoritmo para estadiamento do câncer de próstata.

\* Obs: Se estágio  $\geq T3$  e/ou Gleason score  $\leq 8$ . Incluir, a juízo clínico, e quando possível, a ressonância magnética da próstata com bobina endorretal, para melhor estadiamento local (investigacional).  
 \*\* Obs: O estadiamento linfonodal é limitado por qualquer modalidade de exames de imagem, sendo a linfadenectomia o melhor método. Para pacientes de alto risco que não serão submetidos à prostatectomia radical retropúbica, mas sim à cirurgia perineal ou à radioterapia, a linfadenectomia pélvica laparoscópica pode ser postulada. Recomendamos o uso de nomogramas como alternativa para prever o acometimento linfonodal.

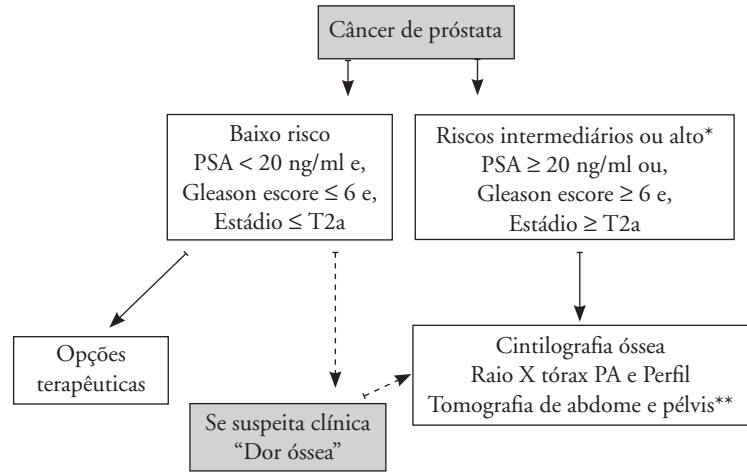


Tabela 1 – Grupos de riscos para recidiva para CP localizado e localmente avançado

Baixo risco	PSA < 10 ng/ml e Gleason score 2 a 6 e estágio $\leq T2a$
Risco intermediário	PSA 10 a 20 ng/ml ou Gleason score 7, ou estádios T2b-c
Alto risco	PSA > 20 ng/ml ou Gleason score 8 a 10, ou estádios T3a-b
Muito alto risco	Estádios T3c-T4 ou qualquer T, N1-

Fonte: Shipley W, et al. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology; 2006.

intermediário e elevado sempre demandam tratamento, sendo que esses últimos podem ser submetidos a associações de tratamentos, como cirurgia seguida de RT ou hormonioterapia (HT) ou RT+HT.

Recentemente, tem-se dado valor à “cinética do PSA”. Pacientes que tenham tido elevação de mais de 2,0 ng/ml no ano antecedente ao seu diagnóstico têm, em geral, prognóstico mais reservado. Escore de Gleason e número ou porcentagem de fragmentos positivos nas biópsias também são fatores prognósticos importantes. Pacientes com mais de 30 a 50% dos fragmentos acometidos constituem maior risco de recidiva ou progressão. Esses dados de biópsias são ainda mais significativos para casos que serão submetidos a RT, já que nesses pacientes não disporemos do espécime cirúrgico para avaliação.

Nenhum dos fatores prognósticos isolados tem valor preditivo independente ou superior ao da associação dos demais fatores envolvidos. Assim, dispomos de nomogramas (p. ex., [www.mskcc.org](http://www.mskcc.org) - nomograms) que

forneem o prognóstico individualizado, considerando inúmeras variáveis, com acurácia superior.

## RASTREAMENTO (SCREENING)

Esse talvez seja um dos temas mais polêmicos em relação ao CP: a validade ou não do emprego de rastreamentos populacionais para sua detecção precoce. Embora seja uma doença muito prevalente e com campanhas desse mote possa ser diagnosticada precocemente, a comprovação de aumento de sobrevida e vantagem econômica com rastreamento permanecem em aberto.

Até 2009, não dispunhamos de estudos com nível de evidências satisfatórias. Havia publicações de caso-controle ou comparativos regionais (Canadá, Europa e regiões dos EUA) com imperfeições metodológicas que, às vezes, favoreciam o emprego do PSA e de toque retal para detecção precoce; em outras circunstâncias ocorria o inverso.

Em locais como a província de Tyrol, na Áustria, campanhas de rastreamento populacional reduziram as taxas de mortalidade em comparação com o restante do país e aumentaram a realização de cirurgias preservadoras de feixes neurovasculares, porém trata-se de um grupo que foi tratado em centros de excelência, não refletindo a prática habitual.

Há dois grandes estudos randomizados em andamento: *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), com 168.000 homens em diversos países europeus, e *Prostate, Lung, Colon and Ovary* (PLCO), com 69.000 norte-americanos. Em ambos os estudos, metade dos indivíduos foi alocada para abordagem tradicional e metade foi inserida nos programas de *screening* para CP.

No estudo norte-americano, os pacientes foram rastreados por meio da dosagem de PSA e de toque retal anuais, com nota de corte do PSA de 4,0 ng/ml. Já no ERSPC, indivíduos foram submetidos a dosagens de PSA a cada 3 anos, com nota de corte de 3,0 ng/ml e o toque retal foi abolido. No estudo europeu, após nove anos de seguimento, o grupo rastreado apresentou sobrevida câncer-específica 20% superior aos indivíduos não rastreados. Após correções estatísticas, a diferença ficou em 31%, com tendência de distanciamento das curvas a longo prazo. Embora esse resultado tenha sido jubilado, revelou a faceta indesejável dos rastreamentos populacionais: risco de superdiagnóstico e de potenciais supertratamentos e seus efeitos adversos associados. O estudo revelou que para que fosse salva uma vida por CP seriam necessários tratamento de 48 indivíduos e rastreamento de 1.410, o que ainda não autoriza a recomendação corriqueira de rastreamento pelas autoridades de saúde.

No estudo americano PLCO, após quase oito anos de seguimento não se detectou diferenças estatísticas significativas de mortalidade entre os grupos. Ao contrário do que ocorre na Europa, nos EUA a dosagem de PSA é parte da prática médica habitual, o que interferiu nos resultados desse estudo: no braço de indivíduos aleatorizados para não ser rastreados, 42% já tinha se submetido a pelo menos uma dosagem de PSA antes de entrar no estudo (9%, a duas dosagens). Essa contaminação pode ter interferido nos resultados, pois na verdade os portadores de câncer deveriam ter sido excluídos previamente com esses exames e, portanto, no grupo de prática habitual muitos já tinham sido indiretamente rastreados antes. No ERSPC houve apenas 6% de contaminação.

Permanece intensa controvérsia. Embora rastreamento salve vidas, está associado a superdiagnóstico, supertratamento, riscos de biópsias desnecessárias e a ansiedade; permitindo o diagnóstico precoce da doença subclínica e promove antecipação de cerca de 10 a 12 anos no diagnóstico da doença significativa, num fenômeno denominado de *lead time*. Deveremos aguardar resultados mais maduros e de futuros estudos com grande casuística.

## TRATAMENTO

Para tratamento do CP localizado, vários fatores devem ser considerados além dos dependentes diretamente da neoplasia, como níveis de PSA, estadiamento e escore de Gleason. Fatores dependentes do paciente em questão devem ser considerados: idade e expectativa de vida, comorbidades, prognóstico, atividade e interesse sexual, presença ou ausência de obstrução urinária infravesical, principalmente por hiperplasia prostática associada, perfil psicológico e capacidade socioeconômica de aderência ao seguimento pós-tratamento ou de se submeter a observação clínica.

São candidatos a tratamento com intuito curativo todos os pacientes com expectativa de vida mínima de dez anos, nos estádios T1b/c e T2 e alguns casos T3 selecionados (doença localmente avançada). Nos casos de estágio T1a (<5% do material ressecado na RTU de próstata), só serão tratados pacientes com elevação de PSA, alto grau de Gleason ou longa expectativa de vida que não possam ou não desejem ser seguidos. Pacientes mais velhos, com expectativa de vida reduzida ou com comorbidades significativas podem ser observados, principalmente se portadores de neoplasias pouco agressivas.

## Prostatectomia radical (PR)

PR é o método mais popular na comunidade urológica, sendo padrão-ouro para muitos autores. Permite excelente controle da doença localizada, com sobrevida livre de progressão em dez anos de 47 a 73% em séries recentes e sobrevida livre de recorrência bioquímica excelente. Para casos de bom prognóstico, taxas de sobrevida global são superponíveis à dos pacientes de mesma idade sem câncer. PR proporciona pronto diagnóstico de recidiva bioquímica pela remoção da fonte benigna produtora de PSA e tem limitada morbimortalidade. Após refinamentos propostos por Walsh et al. com modernas

técnicas de preservação dos feixes neurovasculares, é método bastante seguro. Pode ser realizada por diversas vias, cujas vantagens e desvantagens discutiremos adiante.

PR é o método preferencial principalmente para pacientes mais jovens e com boa saúde, tem maiores taxas de disfunção sexual, na fase aguda, e baixos níveis de incontinência urinária grave e, é reprodutível em nosso meio, pois seu aprendizado não requer materiais cirúrgicos especiais. Trata ainda obstrução infravesical, se presente.

A maioria dos casos de CP localizado é submetida a cirurgia com preservação neurovascular. Ressecção das bandas unilaterais ocorre em 10% e bilaterais em <5% das vezes. Embora com resultados similares, as abordagens por vídeo requerem longa curva de aprendizado e devem ser realizadas por cirurgiões experientes, sob pena de maior índice de margens positivas e maiores complicações na fase de aprendizado.

Recuperação da continência urinária pode demandar 3 a 6 meses e da potência sexual, cerca de 18 meses. Pacientes jovens (abaixo de 65 anos) com boa potência prévia e submetidos a cirurgias preservadoras dos feixes neurovasculares são melhores candidatos a permanecerem potentes. Reinício da atividade sexual deve ser estimulado o mais precocemente possível.

O principal mecanismo responsável pela manutenção da continência urinária é o esfíncter uretral estriado íntegro, tendo preservação do colo vesical importância discutível. Preservação das bandas neurovasculares pode contribuir para melhor continência pós-operatória. Nos principais centros de tratamento, incontinência grave ocorre em menos de 3% dos pacientes tratados.

Estudo randomizado escandinavo, com cerca de 700 pacientes (70% com tumores palpáveis), comparando observação clínica *versus* realização de PR, mostrou melhor sobrevida específica e livre de doença entre os operados. Não houve diferença em qualidade de vida. Cirurgia apresentou maior toxicidade sexual e urinária e pacientes observados tiveram maior índice de ressecções endoscópicas para obstrução urinária e mais laminectomias por metástases. Foi o primeiro estudo controlado que mostrou superioridade da cirurgia em comparação à observação (*watchful-waiting*) para tumores com significância clínica.

A via de acesso para realização da cirurgia desperta muita discussão e é fonte de muitas controvérsias. Podemos dizer que cada método tem vantagens e desvan-

tagens e cabe ao cirurgião julgar aquele que é melhor ao paciente em questão e ao meio em que desenvolve a sua atividade profissional. Nos parágrafos a seguir podemos apontar os principais prós e contras de cada método.

PR realizada por via perineal tem a vantagem de deixar uma cicatriz mais estética e possivelmente menos dolorosa. A anastomose uretrovesical é realizada com visualização mais direta. Tem baixo custo e pode ser reproduzida em qualquer meio por cirurgião bem treinado. Em casos especiais, como pacientes transplantados renais, ou qualquer outra condição que dificulte o acesso à próstata pelo espaço de Retzius pode representar vantagem. No entanto, não permite realização de linfadenectomia pela mesma via, o que é um problema para pacientes em quem esse procedimento é obrigatório (riscos intermediário e alto). Alguns trabalhos apontam ainda para maior incidência de incontinência fecal (até 14%), o que é refutado por outros. Em pacientes muito obesos, o posicionamento pode tornar a ventilação especialmente difícil.

Cirurgia radical via retropúbica, como preconizada por Walsh, encontra-se amplamente difundida em nosso meio e, é a preferida na maioria dos serviços. Historicamente, é o padrão-ouro com o qual as outras vias de acesso são comparadas. Permite a realização da linfadenectomia pela mesma incisão, apresenta baixo custo e pode ser reproduzida em qualquer hospital com um mínimo de aparato e sempre por via extraperitoneal. Tem resultados oncológicos e funcionais muito bem documentados na literatura, com períodos de seguimento bastante amplos. Permite ser realizada com incisões pequenas na parte inferior do abdome, equivalente em tamanho ao das incisões das cirurgias por vídeo. Pode ser difícil tecnicamente em pacientes submetidos previamente a prostatectomias transvesicais prévias, irradiados, transplantados renais ou com fraturas prévias de bacia.

PR laparoscópica tem o atrativo de ser realizada com incisões menores e com menor dor pós-operatória. Normalmente, causa menos sangramento e períodos de internação mais curtos. A magnificação da imagem e a câmara no interior da pelve facilitam muito a visualização das estruturas. No entanto, requer vários materiais especiais e a curva de aprendizado costuma ser especialmente longa. Em pacientes de maior risco, realização de linfadenectomia mais extensa pode prolongar bastante o procedimento e, nos casos de doença localmente avançada, ausência de tato e de

visão em duas dimensões pode dificultar sobremaneira a ressecção da peça. Pode ser realizada intra ou extraperitoneal. Resultados oncológicos e funcionais que conhecemos provêm de estudos mais recentes e se assemelham à cirurgia retropúbica. Requer equipe completa bem treinada e materiais adequados, tanto permanente como descartáveis.

Prostatectomia laparoscópica assistida por robô veio encurtar sobremaneira a curva de aprendizado em comparação à laparoscópica e torna o procedimento menos árduo. Visão em terceira dimensão, magnificação da imagem e operar na posição sentada no console, com a possibilidade de fazer pequenas pausas, aumentam sobremaneira o conforto e a segurança do procedimento. Tem também as vantagens de menor sangramento, menor dor pós-operatória e menor tempo de internação. No entanto, apesar de disponível em nosso meio, essa tecnologia só é encontrada em poucos hospitais de grandes cidades do nosso país. Além disso, o equipamento tem alto custo de aquisição e de manutenção, o que torna difícil viabilizá-lo para a maioria das instituições brasileiras. Resultados oncológicos e funcionais a longo prazo ainda não são bem conhecidos e muitos serviços no mundo estão passando pela curva de aprendizado.

Estudo comparando o resultado funcional de pacientes submetidos a PR retropúbica e laparoscópica, publicado por Dahl et al. em 2009, aponta para resultados funcionais semelhantes ao final de um ano nos dois grupos. Outro estudo de Hu et al., comparando PR retropúbica *versus* às demais técnicas minimamente invasivas (laparoscópica e robótica) sugeriu índice similar de tratamentos complementares em virtude de margens comprometidas e maior índice de complicações geniturinárias, incontinência urinária e impotência sexual nos submetidos a cirurgia minimamente invasiva. Como vantagens, aconteceram menos transfusões, menos complicações cirúrgicas e menos estenoses, porém trata-se de estudo retrospectivo com vários pacientes não tratados em centros de excelência e com alguns problemas metodológicos. Outras revisões recentes da literatura europeia e norte-americana não comprovam ainda superioridade sobre a cirurgia aberta. Podemos considerar os resultados similares e devemos acompanhar os progressos das técnicas minimamente invasivas.

Cabe-nos, portanto, adequar a indicação da técnica cirúrgica ao indivíduo e ao meio em que se encontra. Uma vez escolhido o método, devemos nos esforçar ao

máximo para aprimorar aquela técnica, melhorando os resultados da cirurgia.

O real benefício da linfadenectomia e a extensão na qual esse procedimento deve ser realizado permanecem controversos. Detecção de metástases linfonodais em pacientes de baixo risco é baixa, algo como 2 a 3%. De modo geral, admitimos que a linfadenectomia pode ser dispensada nesses casos ou ser realizada de forma mais restrita, abrangendo apenas a fossa obturatória. Nos casos de alto risco, linfadenectomia alargada, abrangendo especialmente linfonodos que acompanham os vasos ilíacos internos, parece ter valor terapêutico, além de estadiar melhor esses pacientes. Alguns estudos apontam para ganho de sobrevida, provavelmente decorrente da eliminação de doença linfonodal micrometastática. No entanto, linfadenectomias ampliadas são acompanhadas de maiores índices de complicações, como linforreia, linfoceles, trombose venosa profunda e lesões de nervos periféricos. Em nosso serviço elas têm sido indicadas para pacientes de alto risco.

### Radioterapia (RT)

A moderna RT permite resultados similares em termos de toxicidade sexual e urinária, em comparação à cirurgia, e maiores complicações retais e entéricas (níveis aceitáveis). Porém, é menos reprodutível, pois depende de equipamentos de alto custo e de tecnologia avançada. Estudos clássicos mostram que os índices de cura são proporcionais à dose empregada. Os melhores resultados são obtidos com doses superiores a 72 Gy (em alguns estudos, 80 Gy), que só são obtidos com segurança para os órgãos adjacentes por meio da RT conformada tridimensional (RT 3D). Com a RT de intensidade modulada (IMRT), doses altas, como de 78 a 86,4 Gy, são possíveis, o que pode ser importante para casos de risco alto e muito alto. Máquinas obsoletas, além de não atingirem doses terapêuticas eficazes, podem provocar complicações actínicas severas. RT tem melhor indicação para pacientes com mais de 75 anos ou que tenham maior risco cirúrgico, além dos que não desejam ser operados.

Pacientes com sintomatologia urinária prévia importante podem piorar significativamente com emprego de RT, sendo necessário tratamento prévio ou HT neoadjuvante para reduzir o volume glandular. Portadores de retites e de doenças inflamatórias intestinais ou previa-

mente irradiadas na pélvis não devem ser submetidos a RT. RT ou braquiterapia (BT) não permite informações anatomopatológicas do espécime ou dos linfonodos. Além disso, pacientes que fazem uso de anticoagulantes cronicamente podem desenvolver hematúria ou sangramento retal de difícil controle.

Em estudo randomizado para CP localizado de alto risco, de D'Amico et al., RT conformada 3-D (70 Gy), associada à hormonioterapia (HT), seis meses, permitiu aos pacientes maior sobrevida que aos submetidos a RT exclusiva.

### Braquiterapia (BT)

BT intersticial ou BT de baixa dose consiste no implante de sementes radioativas, geralmente de iodo-125, ouro ou paládio. Tem os atrativos de ser um método ambulatorial de baixa morbidade e com alguns apelos de menor toxicidade sexual (não totalmente comprovados), porém carece de melhores resultados a longo prazo. Não deve ser indicada para pacientes com RTU ou prostatectomias transvesicais prévias, ou com próstatas de grande volume (maiores de 40 g), especialmente em pacientes com sintomas urinários obstrutivos, nem para casos de risco alto e muito alto. Outras contra-indicações são colite ativa, irradiação prostática prévia e anticoagulação permanente. Além disso, é um tratamento operador-dependente. Casos de melhor indicação são de pacientes com idade avançada e com neoplasias de baixo risco. Alterações anatômicas do arco púbico podem contra-indicar sua realização.

No seguimento de pacientes, é importante ter em mente que os sintomas do trato urinário inferior costumam durar cerca de quatro a cinco meses após o implante, o que corresponde ao período de maior atividade das sementes. Além disso, cerca de 35% podem apresentar elevação do PSA em relação ao nadir, que pode ocorrer durante os primeiros três anos do tratamento (mais comum aos 18 meses). Esse fenômeno é conhecido como PSA *bounce* e parece não comprometer o resultado a longo prazo, mas dificulta a identificação precoce de pacientes com recidiva.

BT de alta dose é menos popular, sendo realizada com inserção de agulhas radiotivas no períneo com aplicação de duas doses diárias por poucos dias. A dose máxima no tumor primário é de 25 Gy, necessitando

de associação com RT externa para complementação (cerca de 45 Gy na pélvis). Quando somadas por efeitos agonistas de biofísica, a dose atingida é superior a 65 Gy. Tem sido aplicada em casos de riscos intermediários e alto risco, como alternativa em situações quando RT externa conformada 3D ou IMRT não são disponíveis. Publicações com resultados definitivos são escassos.

### Observação (*Watchful-waiting*)

A proposta do *watchful-waiting* (WW) é clássica em algumas escolas e consiste em observar os pacientes e apenas intervir quando houver progressão ou sintomatologia, devendo ser utilizada nos mais idosos ou com comorbidades significativas e limitada expectativa de vida (após os 70 anos de idade, a chance de morrer por outras causas é cerca de nove vezes maior do que de morrer de CP). Quando instituído, o tratamento em geral não é curativo, mas paliativo.

Em estudo comparativo randomizado de Holmberg et al., com quase 700 pacientes escandinavos (70% dos quais com tumores palpáveis-estádio pelo menos T2, diferentemente de casos diagnosticados em rastreamentos populacionais). Metade dos pacientes foi observada e metade submetida a PR. Aos cinco anos de seguimento, o grupo submetido a PR apresentou menos metástases ( $p=0,03$ ), menor progressão local de doença ( $p<0,001$ ) e mortalidade pelo CP 44% inferior à dos observados (4,4% *versus* 8,9%, respectivamente,  $p=0,02$ ). O grupo operado apresentou ainda menos necessidade de laminectomias descompressivas ou RT para metástases, porém apresentou maiores índices de disfunções sexuais e urinárias. Em contrapartida, o grupo observado, além de menor sobrevida específica e livre de doença, teve índices mais altos de obstrução infravesical. Na análise de 10 a 12 anos de seguimento, os resultados ficaram inalterados e não se verificou diferença quanto às taxas de sobrevida global em nenhuma fase. Ambos os braços do estudo foram avaliados quanto à qualidade de vida, ansiedade, depressão e a sensações de bem-estar e não se detectou diferenças significativas entre os grupos. Desse modo, sabe-se que a observação tem resultados inferiores em termos específicos da doença e não parece superior em termos de qualidade de vida. Deve ser oferecida apenas àqueles com expectativa limitada de vida.

### Observação vigilante (*active surveillance* [AS])

Atualmente, por causa do diagnóstico precoce e do rastreamento em várias regiões, estima-se que 22 a 56% dos CP sejam superdiagnosticados. Pelo fenômeno conhecido como *lead time bias*, esse diagnóstico de doença subclínica é antecipado em cerca de 10 a 12 anos em comparação ao diagnóstico da doença clinicamente significativa. Desse modo, incrementa-se o risco do supertratamento de tumores poucos agressivos ou sem significância clínica, produzindo efeitos colaterais, considerável morbidade e custos elevados.

Assim, alguns grupos propõem a observação vigilante, situação em que pacientes com tumores de baixo risco de progressão, denominados tumores indolentes, não são tratados radicalmente *ad initio*, mas acompanhados ativamente. São submetidos a constantes avaliações do PSA, e toque retal (trimestrais), e a biópsias prostáticas à intervalos regulares (a cada 12 a 18 meses). Se houver progressão no toque, no grau de Gleason, na velocidade de elevação de PSA desfavorável ou na redução do PSA *doubling time*, os pacientes são encaminhados para tratamento radical, mantendo-se as taxas de controle de doença similares às dos tratados de início. A principal filosofia dessa abordagem é poupar pacientes com neoplasias pouco agressivas de supertratamento e, ao mesmo tempo, evitar a perda de controle de casos significativos que ocorreria se todos fossem submetidos ao WW.

Existem vários protocolos, sendo que apenas 20 a 35% dos pacientes apresentam doenças que se enquadram nesses critérios e são selecionáveis para AS. Em geral, a maioria dos protocolos determina que sejam pacientes com estágio T1c a T2, com níveis de PSA inferiores a 10 a 15 ng/ml e com escores de Gleason máximo de 6, em até 3 fragmentos, como menos de 30 a 50% de envolvimento de cada fragmento. Padrões de Gleason 4 e 5 são fatores de exclusão. Alguns sugerem densidade do PSA <0,15ng/ml/g. Um fator fundamental para instituição do AS é a aderência do paciente a esse estrito seguimento por longo prazo.

A maioria das séries de AS conhecidas tem tempo de seguimento médio muito curto, inferior a quatro anos. Cerca de 30 a 40% dos pacientes necessitaram sair da observação e serem tratados. Os principais motivos de saída da vigilância foram redução do PSA *doubling time* em 20 a 25% e progressão do escore de Gleason em 4

a 8%. Em todos os estudos, a mortalidade específica aproxima-se de zero. Resultados da principal série de Klotz et al., com 452 pacientes, mostraram, em 73 meses de seguimento, sobrevida câncer-específica de 97% (similar às séries de terapêutica radical), sobrevida global de 82% e, que durante esse período, 35% dos pacientes necessitaram de tratamento específico, sendo retirados da observação. Entre os pacientes tratados (com PR ou RT), 50% apresentaram aumento de PSA. Devemos aguardar resultados tardios, pelo risco de progressão do CP em pacientes observados. Novos estudos multicêntricos internacionais comparando PR, RT e AS, como o START, estão em andamento e deverão trazer melhores conclusões, mas os resultados estão previstos para 2025.

Alguns críticos mostraram que espécimes prostáticos de PR em pacientes potenciais candidatos a observação vigilante, mais de 50% correspondem a tumores significativos do ponto de vista anatomopatológico, sugerindo que biópsia confirmatória precoce seja realizada antes da admissão do paciente no protocolo. Se confirmada doença de baixa agressividade e pequeno volume, o paciente continua fazendo parte dele. Recente estudo europeu sugeriu que candidatos a esses protocolos devem ser submetidos inicialmente a biópsia estendida com 21 fragmentos, objetivando reduzir o risco de subestadiamento em comparação à biópsias sextantes ou de 12 fragmentos, além de revelar que tumores que persistem como de baixo risco, com 21 fragmentos, tendem a ser mais favoráveis que aqueles que só preenchem critérios com até 12 fragmentos.

### Hormonioterapia (HT)

Alternativa para idosos ou para aqueles com expectativa de vida limitada, devendo-se ressaltar os efeitos colaterais metabólicos, musculoesqueléticos, cardiovasculares, psíquicos e sexuais. Na maioria das vezes, não se trata de modalidade curativa, mas paliativa, podendo desenvolver resistência após longos períodos de uso.

### Crioterapia

Deve ser considerada investigativa. Apresenta alto custo e morbidade uretral e retal (fístulas e estenoses) significativa. Essas complicações vêm sendo reduzidas com inovações técnicas recentes de aquecimento local.



Embora conste de alguns *guidelines* como conduta de primeira linha, o resultado oncológico desse tratamento aguarda a prova do tempo. É empregada como opção de resgate para recidivas locais após RT.

## Terapia focal

Na tentativa de abordagens menos agressivas, têm-se investigado, em fases iniciais, abordagem com tratamentos focais para lesões localizadas, mas deve-se deixar claro que se trata ainda de investigação científica e não deve ser oferecida aos pacientes. Pesam contra isso os fatos de CP geralmente ser doença multifocal e bilateral, e o atual índice elevado de subestadiamento da doença ao diagnóstico.

## Qualidade de vida

Qualquer que seja a escolha terapêutica (mesmo que seguimento) a quase totalidade dos pacientes não passa totalmente incólume pelo tratamento e apresentará, por menor que seja, algum grau de disfunção urinária e sexual (e talvez psíquica) após tratamento do CP.

A maioria dos estudos de qualidade de vida mostra elevada satisfação entre pacientes tratados em comparação aos observados. Mais de 80% afirmam que repetiriam suas opções terapêuticas, com menos de 10% de arrependimentos. Vários fatores, além do tumor primário, interferem na escolha terapêutica, cabendo discussão individualizada em cada caso.

Porém, a maioria desses estudos apresenta viés e são necessárias conclusões definitivas. Questionários específicos sobre qualidade de vida, englobando vários aspectos de funções sexuais e urinárias, desconforto urinário e intestinal e de análises subjetivas de bem-estar e de sensação geral de saúde têm sido desenvolvidos, como o UCLA Prostate Index, da Universidade da Califórnia, Los Angeles.

Em geral, pacientes submetidos a PR apresentam piora do padrão sexual e da continência urinária agudamente, com melhora tardia, e não apresentam

alterações intestinais e retais. Recentemente, estudos de qualidade de vida sugerem discretas alterações intestinais. Pacientes submetidos a RT ou a BT podem ter mais desconforto agudo irritativo vesical e retal. Embora com preservação a curto prazo, as funções sexuais e urinárias podem decair após cerca de três anos dos tratamentos irradiantes. Complicações e preocupações intestinais são mais frequentes entre irradiados em comparação aos operados. Sintomas de obstrução infravesical podem permanecer após BT. Pacientes submetidos a AS podem apresentar quadros de ansiedade e preocupação constantes, que também devem ser mensurados.

## LEITURA RECOMENDADA

1. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.2854-73.
2. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the early detection of prostate cancer. Update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:70-98.
3. Zequi SC. Tumor de próstata epidemiologia estadiamento e classificação. In: Netto Jr NR (ed). *Urologia prática*. 5. ed. São Paulo: Roca; 2008. p.276-88.
4. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;8;351(2):125-35.
5. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):682-9.
6. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer - therapeutic? *J Urol*. 2008;179:408-13.
7. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: A Review. *Curr Urol Rep*. 2010;11:165-71.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9.
10. Finkelstein J, Eckersberger E, Sadri H, Taneja SS, Lepor H, Djavan B. Open versus laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: The European and US experience. *Rev Urol*. 2010;12(1):35-43.