

Urologia  
Fundamental

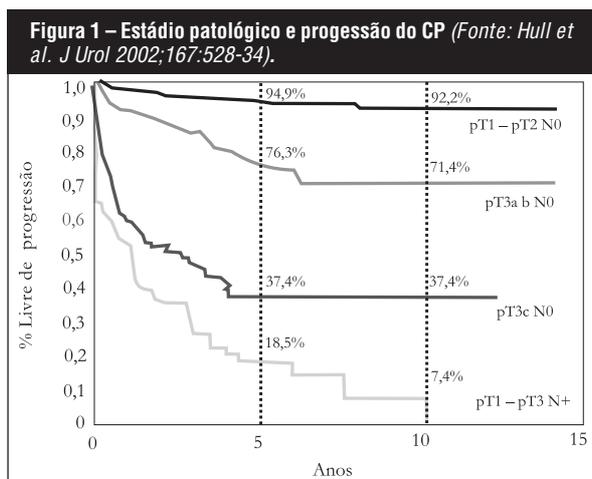
CAPÍTULO  
24

Câncer de Próstata  
Localmente  
Avançado

Marcos Francisco Dall'Oglio  
Alexandre Crippa

## INTRODUÇÃO

Apesar dos esforços para detecção precoce do câncer de próstata (CP), atualmente pelo menos 10% dos homens são diagnosticados com doença localmente avançada (T3 Nx M0), com extensão extracapsular uni ou bilateral (T3a) ou invasão das vesículas seminais (T3b), configurando um subgrupo de pacientes com alto risco de progressão (Figura 1) e de óbito pela doença.



CP é uma doença heterogênea com diferentes características de comportamento, por isso define subgrupos com alto risco de recorrência após tratamento local. Historicamente, era inicialmente analisado com base no estágio clínico por meio da extensão anatômica da doença ao exame de toque digital da próstata. Posteriormente, múltiplos métodos foram propostos para avaliar seu risco; com surgimento de nomogramas, como o de Partin, foi possível incorporar outras variáveis, como valor de PSA, escore de Gleason da biópsia e estágio clínico e patológico. Tentando antecipar o comportamento do CP, foram desenvolvidos algoritmos, utilizados largamente na prática clínica, para antever a recorrência da doença após cirurgia ou radioterapia. Dados nacionais mostram que tumores de alto risco apresentam probabilidade de doença extraprostática em 58 a 76% dos casos (nomograma de Crippa) (Tabela 1).

O potencial dessa análise pré-tratamento consiste em definir a estratégia mais apropriada a cada paciente. Para simplificar a interpretação dos dados antes do tratamento e também para prever a resposta à terapêutica das modalidades empregadas, D'Amico propôs a estratificação de grupos de risco em categorias, como mostra a Tabela 2.

**Tabela 1 – Previsão de doença órgão-confinada**

Porcentagem	Escore de Gleason 8 a 10			
	PSA (ng/ml)			
	0 a 4,0	4,1 a 10,0	10,1 a 20,0	>20,0
0 a 25,0%	70 (53 a 84)	59 (47 a 71)	52 (38 a 65)	-
25,1 a 50,0%	64 (46 a 79)	52 (38 a 64)	43 (30 a 56)	45 (27 a 63)
50,1 a 75%	-	48 (33 a 62)	40 (25 a 55)	42 (25 a 61)
75,1 a 100%	-	33 (20 a 48)	24 (13 a 38)	24 (12 a 42)

Fonte: Crippa et al. Int Braz J Urol. 2006;32:155-64.

**Tabela 2 – Grupos de risco do CP conforme D'Amico**

	Baixo	Intermediário	Alto
PSA	<10 ng/ml	10 a 20 ng/ml	>20 ng/ml
Gleason	≤6	7	≥8
Estádio	T1-T2a	T2b	T2c-T3

Fonte: D'Amico et al. Cance 2002;95:281-6.

## ESTADIAMENTO LOCAL

Ressonância magnética (RM) proporciona melhor visualização e análise da glândula prostática, com distinção mais definida da anatomia para estadiamento local (Figura 2) e melhores possibilidades para prever a extensão extracapsular e a invasão das vesículas seminais com especificidade de 95%.



## HISTÓRIA NATURAL

Observação vigilante é uma opção viável em homens acometidos pelo CP, sobretudo em tumores de baixo risco. Contudo, os de alto risco, incluindo aqueles com doença localmente avançada, apresentam maior proba-

bilidade de progressão da doença e de mortalidade por câncer se não tratados, como mostrado por Johansson et al., com sobrevida de 57% no seguimento de 15 anos e mortalidade de 56% nos tumores pouco diferenciados.

Discussões a respeito da observação vigilante de CP podem ser melhores fundamentadas após avaliarmos o estudo de Holmberg et al., que realizaram estudo prospectivo randomizado mostrando, após oito anos de seguimento com observação vigilante de homens com CP, maior mortalidade por câncer, maior desenvolvimento de metástases e maior progressão local (Tabela 3).

Tabela 3 – Desfecho da prostatectomia radical versus observação em 645 homens com CP			
	Observação vigilante n=348	Prostatectomia radical n=347	p
Mortalidade por câncer	31	16	0,02
Metástase a distância	54	35	0,03
Progressão local	108	40	<0,001

Fonte: Holmberg et al. N Engl J Med. 2002;347:781-9.

## TRATAMENTO

Hoje, o tratamento ideal é reconhecidamente multimodal. Em parte porque cirurgia ou radioterapia aplicadas isoladamente tem sido insuficientes.

### Prostatectomia radical

A maioria dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico é categorizada como de alto risco com base no valor do PSA e no escore de Gleason da biópsia. Contudo, após prostatectomia radical (PR), importantes informações prognósticas são fornecidas por meio do estadiamento definitivo e também das características anatomopatológicas do espécime cirúrgico. Parâmetros patológicos mais importantes, que aumentam o risco de progressão do CP, incluem margens cirúrgicas positivas, extensão extracapsular (não confinado), envolvimento das vesículas seminais e comprometimento linfonodal (Figura 3). Tratamento cirúrgico exclusivo do CP estágio clínico T3 é bem documentado em séries atuais (Tabela 4) para casos selecionados, mostrando evolução satisfatória.

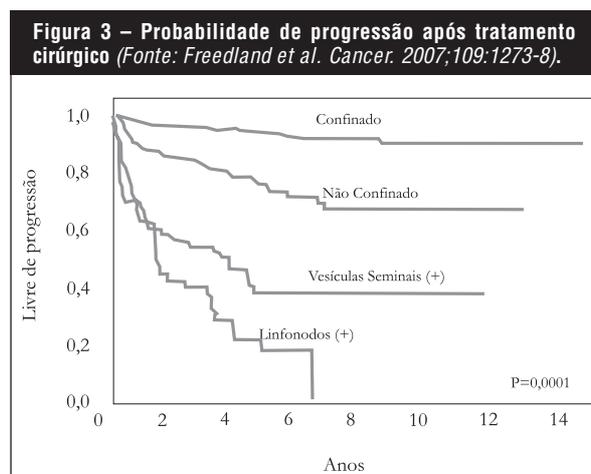


Tabela 4 – Prostatectomia radical em estágio T3a			
	5 anos	10 anos	15 anos
Livre de doença	85 a 90%	73 a 80%	67 a 73%
Câncer específica	95 a 98%	90 a 91%	79 a 84%

Fonte: Ward et al. BJU Int. 2005;95:751-6; Wheeler et al. Hum Pathol. 1998;29:856-62.

Deprivação androgênica neoadjuvante na PR provocou redução de 30 a 50% no tamanho (volume) da próstata, com queda de 90% nos níveis de PSA. Essa abordagem, com objetivo de reduzir as possibilidades de margens cirúrgicas positivas, foi alcançada, como mostram os estudos prospectivos. Entretanto a utilização dessa estratégia de tratamento não proporcionou menor taxa de recorrência bioquímica, nem melhorou a sobrevida (Tabela 5). Por isso, para CP localmente avançado tanto estudos retrospectivos como prospectivos não suportam a indicação de bloqueio androgênico neoadjuvante à prostatectomia radical.

Tabela 5 – Hormônio neoadjuvante na prostatectomia radical				
		Margens positivas		p
		H + PR	PR	
Witjes	T2-3	27	46	<0,01
Solloway	T2b	18	48	<0,05
Hugosson	T1-T2ab	23	41	0,01
Goldenberg	T1-T2ac	27,7	64,8	<0,05
Van Poppel	T2b-T3	27,7	37,1	>0,05

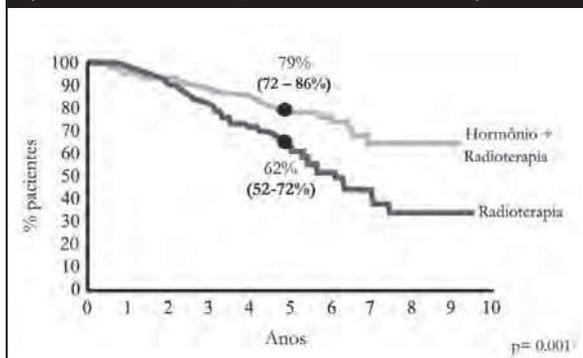
### Radioterapia

Na PR, radioterapia adjuvante para pacientes com doença residual é mais efetiva quando existe baixa contagem de células na loja prostática e as melhores indicações se restringem a margens cirúrgicas positiva e à extensão extracapsular, devendo ser realizada precocemente. Radioterapia de resgate ou de salvamento é geralmente realizada quando há recidiva bioquímica; nesses casos, a resposta ao tratamento é 20% inferior à radioterapia imediata. Aplicação radioterápica no leito cirúrgico proporciona evolução livre de recidiva bioquímica de 50 a 88% em cinco anos.

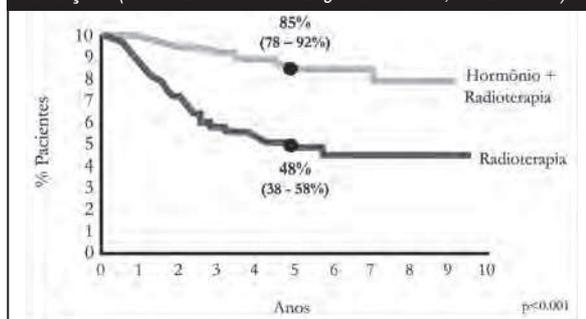
Resultados da radioterapia adjuvante em pacientes com CP de alto risco, categorizados como pT3N0, mostram melhora na sobrevida livre de progressão bioquímica (Tabela 6). Melhora da sobrevida em 10 anos de pacientes que receberam radioterapia pós-operatória (74%), comparada aos que não foram irradiados (66%), mostra diferença notável.

Tratamento de pacientes com CP localmente avançado ou com tumores de alto risco à base de radioterapia ou de braquiterapia exclusiva parece inadequado, sendo a adição de bloqueio androgênico muito apropriada nos tumores estágio T3. O benefício teórico da deprivação androgênica neoadjuvante é reduzir o volume alvo e também aproveitar o potencial efeito sinérgico citotóxico da radiação. Os melhores resultados da radioterapia para tumores localmente avançados foram mostrados pelo estudo de Bolla, que comparou radioterapia exclusiva com radioterapia associada a bloqueio androgênico antes de iniciar a radioterapia, e manteve por três anos (Figuras 4 e 5). Estudo de Stephenson et al., que avaliou pacientes que receberam radioterapia de resgate por causa de recidiva bioquímica pós-PR, revelou que pacientes com escore de Gleason <8 ng/ml, margens cirúrgicas

**Figura 4 – Sobrevida global para CP localmente avançado** (Fonte: Bolla et al. N Engl J Med 1997;337:295-300).



**Figura 5 – Sobrevida livre de doença para CP localmente avançado** (Fonte: Bolla et al. N Engl J Med 1997;337:295-300).



positivas, PSA <2 ng/ml pré-radioterapia e tempo de duplicação do PSA >10 meses e ausência de vesículas seminais positivas apresentam resposta ao tratamento mais duradouro.

Sobrevida em dez anos parece melhorar com supressão androgênica prolongada (45%) quando comparada aos que não receberam bloqueio hormonal (32%), mostrando que essa é a tendência atual no tratamento do CP de alto risco.

Todos os estudos até o momento estabeleceram que o conceito ideal, é terapia combinada com cirurgia e radioterapia. Entretanto, ainda precisam ser realizados

**Tabela 6 – Radioterapia adjuvante na PR no CP de alto risco**

	N	Seguimento (anos)	Livre de progressão			Sobrevida global		
			PR + RxT	PR	p	PR + RxT	PR	p
Bolla	1.005	5	74%	53%	<0,0001	NS	NS	NS
Thompson	425	10	64%	35%	<0,001	NR	NR	NR
Wiegel	385	4,5	72%	52%	0,015	NS	NS	NS
Thompson	425	13	NR	NR	NR	59	48	0,023

NS= não significativo; NR=não relatado.

estudos para comparar radioterapia com supressão androgênica prolongada (>3 anos) e também para avaliar PR seguida de radioterapia.

Apesar dos últimos avanços no tratamento de CP, é necessário melhorar as estratégias para identificar pacientes de alto risco e testar novas propostas terapêuticas para esses indivíduos. Aperfeiçoamento da radioterapia, dose ideal de radiação e novas abordagens sistêmicas poderão tornar-se alternativas eficientes para pacientes com CP de alto risco.

## LEITURA RECOMENDADA

1. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366:572-8.
2. Cornud F, Oyen R. Role of imaging in the diagnosis and staging of prostatic adenocarcinomas. *J Radiol*. 2002;83:863-80.
3. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*. 2003;21:3972-8.
4. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2497-504.
5. Hugosson J, Aus G, Becker C, Carlsson S, Eriksson H, Lilja H, et al. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int*. 2000;85(9):1078-84.
6. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA*. 1997;277:467-71.
7. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:766-71.
8. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3352-9.
9. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA*. 1997;277:1445-51.
10. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol*. 2002;167:112-6.