

JOSÉ RICARDO TUMA DA PONTE

**Papel do bloqueio androgênico no tratamento do
câncer de próstata localmente avançado**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Urologia
Orientador: Prof. Dr. Álvaro Sadek Sarkis

**SÃO PAULO
2004**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ponte, José Ricardo Tuma da

**Papel do bloqueio androgênico no tratamento do câncer de próstata
localmente avançado** / José Ricardo Tuma da Ponte. -- São Paulo, 2004.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Urologia.

Orientador: Álvaro Sadek Sarkis.

Descritores: 1.NEOPLASIAS PROSTÁTICAS/terapia.
2.ANTINEOPLÁSICOS HORMONAIIS

LSP/FM/SBD-021/04

Aos meus queridos pais Natalina e Irapuan (in memoriam) por me ensinar a amar e ser feliz, sempre me incentivaram ,mostrando o melhor caminho, com exemplos de integridade e honestidade, sempre estiveram presentes e carinhosos em minha vida,oferecendo o melhor de si, mesmo sem muitas vezes ter ou ter recebido, e sempre desdobrando-se em gestos inesquecíveis.

*A minha amada esposa Vera e aos meus apaixonantes filhos Ricardinho e Isabella pelo amor, paciência, participação, compreensão e apoio constantes em todos os momentos de minha vida; sempre carinhosos, amáveis e dedicados. Desculpem pelos momentos de ausência. **Amo muito vocês!***

Aos meus irmãos Marisa e Beto, companheiros dignos, honestos e fiéis, que juntos com suas famílias sempre me incentivaram. Vocês foram o alicerce da minha vida profissional, jamais esquecerei.

“Para andar mil léguas é preciso dar o primeiro passo”

Provérbio japonês

“Se 10 vezes eu cair 11 vezes levantarei”

Provérbio chinês

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Álvaro Sadek Sarkis amigo orientador, pela sua sempre gentil paciência, sábios conselhos, inestimável colaboração e estímulo. Sua orientação foi fundamental para que eu pudesse atingir este objetivo. Minha sincera e profunda homenagem.

Ao Prof. Dr. Sami Arap, Professor titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por me haver acolhido em seu serviço e pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos de Lima Pompeo, pelo incentivo, ensinamentos constantes e amigo, orientação segura e incansável na minha vida profissional. Pelo muito que aprendi com sua convivência no ano que estagiei no Grupo de Tumores - HC-FMUSP. Meu profundo e eterno agradecimento.

Ao Prof. Dr. William Carlos Nahas, pelo estímulo firme, pela amizade e sábios conselhos, pelos ensinamentos e agradável convívio que tive no Grupo de Transplante Renal - HC-FMUSP. Minha sincera homenagem.

Ao Dr. Leopoldo Alves Ribeiro Filho, que no decorrer da elaboração desta tese, soube me transmitir a linha mágica da formação científica e, sempre me tratando com respeito, interesse, simpatia e amizade. Aqui registro minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Flávio Eduardo Rocha Trigo, Dr. José Luis Borges de Mesquita e Dr. Paulo Henrique Egydio, membros da banca examinadora da aula de qualificação desta tese, pelas orientações, críticas construtivas e estímulo para prosseguir na vida acadêmica.

A todos os professores, assistentes e residentes da clínica Urológica do Hospital das Clínicas – FMUSP, pela vossa sempre gentil e cordial recepção.

Aos meus companheiros de cirurgia Dr. Eraldo Lobato Morais e Dr. Sidney Antônio Cruz, pela amizade, incentivo e otimismo, meus sinceros agradecimentos.

Ao Prof. Dr. Saul Gun, meu primeiro professor na trilha urológica.

A Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva pela eficiente ajuda em todas as fases deste trabalho.

A todos os funcionários(as) da Clínica Urológica que sempre me trataram com muita atenção.

Aos ex- alunos hoje grandes amigos Camila Marca, Huasca Fernandes e Herbert Cordeiro.

À Maria Helena Vargas, pela sua sempre gentil paciência, prestatividade, e competente revisão e formatação deste trabalho.

SUMÁRIO

Resumo
Summary

1	INTRODUÇÃO.....	001
2	OBJETIVO.....	005
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	007
3.1	Considerações básicas sobre câncer de próstata.....	008
3.2	Doença localmente avançada.....	029
3.2.1	Tratamento cirurgia (prostatectomia radical).....	032
3.2.1.1	Radioterapia adjuvante à prostatectomia.....	034
3.2.2	Radioterapia externa convencional.....	035
3.2.3	Radioterapia externa conformacional.....	036
3.2.4	Crioterapia.....	038
3.2.5	Braquiterapia.....	039
4	MÉTODOS.....	041
5	DISCUSSÃO.....	044
5.1	Hormonioterapia adjuvante à prostatectomia radical.....	045
5.2	Bloqueio androgênico neoadjuvante à prostatectomia radical.....	054
5.3	Bloqueio androgênico neoadjuvante à radioterapia.....	056
5.4	Bloqueio androgênico adjuvante e / ou combinado à radioterapia....	058
5.5	Bloqueio androgênico isolado.....	071
5.5.1	Bloqueio androgênico completo.....	078
5.5.2	Bloqueio androgênico intermitente.....	080
5.5.3	Opções de monoterapia para bloqueio androgênico.....	083
5.5.4	Bloqueio androgênico completo <i>versus</i> monoterapia.....	084
5.5.5	Bloqueio androgênico precoce <i>versus</i> tardio.....	085
5.5.6	Tratamento hormonal de segunda linha.....	085
5.5.7	Outras opções medicamentosas.....	089
5.5.7.1	Acetato de megestrol.....	089
5.5.7.2	Estrógeno.....	090
5.5.7.3	Aminoglutetamida.....	090
5.5.7.4	Cetoconazole.....	091
5.5.7.5	Glicocorticóides.....	091
5.5.8	Combinação das drogas de segunda linha.....	092
6	CONCLUSÕES.....	093
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	096

RESUMO

PONTE, J.R.T. **Papel do bloqueio androgênico no tratamento do câncer de próstata localmente avançado.** São Paulo, 2004. 118 128p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Apesar de existir novas técnicas e múltiplas alternativas terapêuticas para o câncer de próstata localmente avançado, esta enfermidade se constitui em um grande problema de saúde pública mundial, resultando em índices significativos de morbidade e mortalidade, gerando desta forma um desafio para urologistas e oncologistas. Existem múltiplas e bem sucedidas estratégias de tratamento da doença localizada, tais como: a prostatectomia radical, a radioterapia externa conformacional, a braquiterapia e a crioblacão. Em contraste, o tratamento da doença metastática e localmente avançada, freqüentemente necessita da alguma forma de bloqueio hormonal. Não existe consenso em vários aspectos da terapia hormonal para tumores localmente avançados tais como: o tipo de bloqueio androgênico a ser usado, terapia hormonal precoce ou tardia, associação com outras modalidades terapêuticas e o uso de bloqueio intermitente. Foi realizada uma revisão crítica deste tipo de tratamento, bem como as indicações atuais de bloqueio hormonal nos tumores de próstata localmente avançado. Não existem estudos prospectivos e randomizados que comparem as diversas formas de tratamento cirúrgico versus radioterápico do câncer de próstata localmente avançado. A hormonioterapia adjuvante à prostatectomia radical, na doença localmente avançada, parece reduzir a progressão tumoral bioquímica, porém, não há estudo que evidencie melhora na sobrevida livre de metástase ou na sobrevida global. O bloqueio androgênico neoadjuvante à prostatectomia radical aumenta a proporção dos pacientes com doença órgão-confinada e margens cirúrgicas negativas, porém sem efeito nas taxas de falha bioquímica do tratamento. A terapia hormonal adjuvante à radioterapia em pacientes portadores de câncer de

próstata localmente avançado oferece vantagens na sobrevida global. A terapia hormonal neoadjuvante à radioterapia, em estudos multicêntricos e randomizados, resulta em melhor controle local do tumor bem como prolonga a sobrevida doença-específica. Não há, porém evidência de melhora na sobrevida global. O tratamento por tempo prolongado com bloqueadores hormonais adjuvante à radioterapia mostrou-se superior em relação à sobrevida global e sobrevida livre de doença quando comparado a um período curto de bloqueio, principalmente em pacientes com tumores indiferenciados (Gleason 8-10). Os análogos LHRH, orquiectomia ou o dietilestilbestrol se mostraram como opções de monoterapia, igualmente eficazes, para os pacientes que iniciam terapia hormonal de primeira linha, no tratamento da doença localmente avançada. Não existe evidência que justifique o bloqueio androgênico máximo como terapia hormonal de primeira linha ao invés de monoterapia. Existem vantagens potenciais na qualidade de vida e nos custos do tratamento quando realizada a ablação intermitente, mas a sua eficácia a longo prazo necessita ser confirmada.

SUMMARY

PONTE, J.R.T. **The role of the anti-androgenic therapy in the locally advanced prostate cancer.** São Paulo, 2004. 128p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Despite new techniques and multiple therapeutic alternatives, locally advanced prostate cancer is a serious public health problem, resulting in significant morbidity and mortality rates, that remains a great challenge for urologists and oncologists. Several therapeutic strategies to treat localized prostate cancer have been successful such as conformational external beam radiation therapy, brachytherapy and cryoablation. In contrast, treatment of metastatic and locally advanced tumors may often involve androgenic suppression. However, there are no consensus on several aspects of hormonal therapy for locally advanced tumors such as the type of anti-androgenic drug to be used, early versus delayed hormonal therapy, association with other therapeutic modalities and the use of intermittent blockade. We set out to critically review important aspects and current indications of hormonal blockade in the locally advanced prostate tumors. There are no prospective and randomized study that compares current forms of surgical treatment versus radiation therapy of locally advanced prostate cancer. After radical prostatectomy, adjuvant hormonal therapy in the locally advanced disease reduces biochemical failure rates, although no benefit has been shown regarding metastatic free survival or overall survival. Neoadjuvant androgen blockade enhances the proportion of patients with organ-confined disease and negative surgical margins but no benefit is seen regarding biochemical free recurrence. Neoadjuvant hormonal therapy to the radiotherapy improves local tumor control as well as it prolongs the disease-specific survival, although there are no survival advantage. Adjuvant hormonal therapy offers overall survival advantage in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy Long term adjuvant hormonal blockade offers survival benefit for patients with high Gleason

score (8-10). LHRH analogues, bilateral orchiectomy and diethylstilbestrol were shown are equally effective as adjuvant therapy for patients with locally disease advanced. There are evidences that maximum androgenic blockade are not more efficient than monotherapy. Potential quality of life and costs advantages of intermittent ablation could be considered an alternative treatment for this group of patient.

1 - Introdução

O câncer de próstata vem aumentando de incidência de forma expressiva em diversas regiões do mundo, inclusive em nosso meio, geralmente acometendo homens com idade avançada, com média de 72 anos. A evolução dos meios diagnósticos permitiu a detecção precoce deste tipo de câncer, enquanto em estádios iniciais a maioria dos pacientes apresentam-se assintomáticos, manifestações clínicas causadas pelo adenocarcinoma de próstata geralmente estão associadas a formas avançadas da doença. Tais sintomas incluem desde prostatismo de intensidade variável até o acometimento do estado geral associado a dores ósseas, que se associam à doença disseminada (CARTER HB & PARTIN AW, 1998).

O câncer de próstata tem em geral crescimento lento, com tempo de duplicação estimado de dois a quatro anos. Em sua fase inicial pode demorar até 15 anos para atingir um centímetro de diâmetro, para posteriormente passar a apresentar crescimento rápido (ROBLES JM, 1996). O paciente portador de câncer de próstata pode morrer de outras doenças antes mesmo que seja diagnosticado esta enfermidade (CARTER HB & PARTIN AW, 1998).

O advento do antígeno prostático específico (PSA, do inglês "Prostatic Specific Antigen"), utilizado como ferramenta na prática clínica diária

para diagnosticar precocemente o câncer de próstata, associado à maior divulgação de informações sobre a doença permitiram o incremento da detecção da neoplasia, sobretudo em estádios localizados e potencialmente curáveis. Nestes pacientes, com doença confinada ao órgão, a prostatectomia radical pode resultar em uma sobrevida de dez anos em aproximadamente 90% dos pacientes. Contudo, a sobrevida é insatisfatória quando o câncer se estende para limites extra-próstáticos (WIRTH M & FROEHNER M, 2003).

O termo “doença localmente avançada”, que é amplamente empregado na literatura, requer melhor definição na opinião dos médicos europeus. Há um consenso que tal nomenclatura engloba pacientes não tratados com tumores que penetraram a cápsula prostática atingindo tecidos adjacentes, e sem o envolvimento de linfonodos ou metástases à distância. Também podem ser classificados com portadores de doença localmente avançada, aqueles pacientes com doença residual (margem cirúrgica positiva, vesícula seminal envolvida, ou persistência da elevação do PSA), após prostatectomia radical ou radioterapia. Está bem estabelecido que a infiltração da cápsula prostática altera de forma significativa o prognóstico do paciente, reduzindo a sobrevida em cinco a sete anos (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003).

Alguns autores advertem que, nos pacientes portadores da doença com extensão local, a prostatectomia radical pode não ser a melhor opção em virtude do expressivo percentual de linfonodos pélvicos comprometidos ($\pm 50\%$), associada à possível impossibilidade de se excisar completamente o tumor e da elevada incidência de recidivas sistêmicas após cirurgia isolada (MOUL JW, 2000).

Dados recentes de estudos prospectivos e randomizados, comparando a utilização da radioterapia externa moderna, que inclui irradiação de toda a pélvis, principalmente em associação com a hormonioterapia, constitui o método preferencial de tratamento desses casos, que relatam índices maiores de sobrevida comparados aos pacientes tratados com radioterapia como monoterapia. Até o momento não existe um estudo prospectivo randomizado que compare a cirurgia definitiva com a radioterapia para estes pacientes, com ou sem hormonioterapia adjuvante ou neoadjuvante.

Em determinadas circunstâncias, a terapia hormonal constitui-se na opção terapêutica preferencial como nas infiltrações locais muito significativas com comprometimento do colo vesical, das obstruções uretrais e dos tumores de grandes volumes. O bloqueio hormonal apresenta expressiva melhora dos parâmetros relacionados ao tumor, todavia pode acarretar também efeitos colaterais importantes, que embora variáveis, devem ser sempre considerados (LABRIE F, 1998).

2 - Objetivo

Realizar revisão bibliográfica rigorosa e atualizada do papel do bloqueio androgênico no tratamento do câncer de próstata localmente avançado, quer como monoterapia isolada, quer em associação com outras modalidades terapêuticas, destacando suas principais vantagens e desvantagens, bem como seus resultados de maneira clara e criteriosa.

3 - Revisão da Literatura

3.1 Considerações Básicas sobre o Câncer de Próstata

A incidência do câncer da próstata vem aumentando nos últimos anos, de forma significativa e em escala mundial, tornando-se indubitavelmente um dos maiores problemas de saúde pública. Tal fato pode ser atribuído, em parte, à introdução de métodos diagnósticos mais sensíveis e precisos como, por exemplo, a dosagem do PSA, como também à realização de campanhas de rastreamento para detecção precoce. Outros fatores que contribuíram para o aumento da incidência deste tipo de neoplasia são uma maior divulgação do assunto nos meios de comunicação, além do aumento da expectativa de vida da população (LABRIE F, 1998; INCA, 2003a).

A neoplasia prostática é a segunda neoplasia maligna mais comum na Europa e América do Norte, com aproximadamente 190.000 novos casos diagnosticados nos Estados Unidos no ano de 2000 e cerca de 32.000 óbitos pela doença (HAMDY FC & THOMAS BG, 2001, TAPLIN ME & HO SM, 2001). Na União Européia, em mais de 100.000 homens foi detectada esta neoplasia e 35.000 morrem da mesma anualmente (HAMDY FC & THOMAS BG, 2001).

No Brasil, estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), entre 1979 e 2000, a taxa de mortalidade por câncer de próstata aumentou de 3,73/100.000 para 8,98/100.000, o equivalente a uma variação percentual relativa positiva de 141%. Para o país como um todo, estima-se que os números de casos novos e óbitos esperados para o ano de 2003 sejam, respectivamente, 35.240 e 8.230 (INCA, 2003a e 2003b).

Mais de 95% das neoplasias de próstata são representadas pelos adenocarcinomas onde sua origem ainda não está totalmente esclarecida. Acredita-se que a instabilidade genética entre os protooncogenes e os genes supressores tumorais, entre eles o p53, o Rb e o p21, esteja envolvida na sua patogênese. Alterações do gene Rb, por exemplo, têm sido documentadas em até 27% dos tumores testados. Outro oncogene que tem sido estudado no câncer de próstata é o bcl-2. A testosterona há muito relacionada à gênese do tumor, atualmente parece estar mais relacionada como agente potencializador, acelerando o crescimento de um tumor já instalado. Outro dado encontrado na evolução dos tumores para a doença metastática consiste na mudança de padrão de expressão de várias proteínas, como o EGF-r que se encontra mais expresso na doença refratária (SCHER HI *et al.*, 1995). Mutações do gene p53 são cerca de 10 vezes mais freqüentes nesta fase da doença (APRIKIAN AG *et al.*, 1994), Dados recentes, obtidos de estudos de microarray revelam padrões alterados de expressão protéica dos tumores na fase hormônio-refratária (BUBENDORF L *et al.*, 1999).

História familiar de câncer de próstata, dieta com elevado teor de gordura animal e raça negra são alguns fatores de risco

relevantes associados ao desenvolvimento do adenocarcinoma da próstata (KRAIN LS, 1974).

A maior parte dos trabalhos epidemiológicos realizados são dirigidos à evolução das diferenças observadas na incidência do câncer de próstata em vários grupos étnicos e raciais.

Nos estudos sobre as diferenças raciais nos Estados Unidos, os indivíduos de raça negra correm um risco significativamente mais elevado de desenvolvimento da neoplasia, além de apresentarem uma taxa de mortalidade superior e de se encontrarem em estádios mais avançados do câncer no momento do diagnóstico. A incidência de câncer de próstata em afro-americanos revela-se a maior entre todos os grupos étnicos já estudados (GODLEY PA *et al.*, 2003).

Os fatores ambientais são, sem dúvida, um dos temas mais enigmáticos a respeito da epidemiologia do câncer de próstata. Lamentavelmente, é impossível estudar de maneira individual todos os fatores externos que poderiam desempenhar um papel no desenvolvimento desta patologia. Além do mais, não há provas conclusivas acerca de qualquer fator ambiental isolado ou grupos de fatores que impliquem em maior risco de gênese do carcinoma de próstata. Tem se atribuído a certas substâncias químicas e produtos industriais a capacidade de promover alterações neoplásicas. Esta teoria se fundamenta na maior incidência da doença em áreas urbanas e um incremento da taxa de mortalidade. A exposição a substâncias químicas, a produção de dejetos industriais e contaminantes ambientais poderiam contribuir para esta taxa mais elevada (GODLEY PA *et al.*, 2003).

A relação de fatores dietéticos e o câncer de próstata têm gerado inúmeras controvérsias. O incremento da incidência e da mortalidade por câncer prostático parece ser paralelo ao aumento de consumo de gorduras. Para confirmar esta suspeita, o grupo do “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center”, de Nova Iorque, realizou experimento com camundongos nus com câncer de próstata humano (LNCAP). Decorrido algum tempo, o volume do tumor foi cerca de três vezes maior nos animais que receberam dieta com 40% de gordura do que naqueles cujo teor de gordura era de 2,3% (WANG Y *et al.*, 1995). Este estudo sugere que a redução da gordura na dieta reduz significativamente o crescimento de tumores estabelecidos de linhagens de adenocarcinoma de próstata humano em modelo animal.

Existe uma variedade de câncer de próstata com um componente hereditário. Estima-se que entre 5 a 10% dos casos apresentem um fator genético herdado ainda não bem caracterizado (LABRIE F, 1998). Vários estudos têm demonstrado um aumento de três a quatro vezes na incidência e na taxa de mortalidade em parentes de primeiro grau de homens com este tipo de câncer. Tal fato parece ser particularmente importante quando a neoplasia aparece em indivíduos mais jovens. Também existem estudos que relatam aumento do risco da doença em pessoas com histórias familiares de câncer de mama e cólon.

Uma das poucas certezas acerca do câncer de próstata é que os hormônios androgênicos são necessários para o seu desenvolvimento, já em relação aos estrógenos, a maioria dos autores acredita que o seu

efeito seja basicamente mediado pela inibição da liberação do LH (hormônio luteinizante) por retro-estimulação negativa, resultando desta forma na redução dos níveis séricos de hormônios androgênicos. Por outro lado, existem relatos de polimorfismos dos genes que codificam receptores estrogênicos nas células prostáticas cancerosas, sugerindo que o estrógeno talvez tenha ação direta sobre o tecido tumoral prostático (DRAFTA D *et al.*, 1982).

Os dados referentes à atividade sexual e sua relação com câncer prostático são vagos. Alguns estudos têm demonstrado um incremento do risco da neoplasia em homens que realizam atividade sexual freqüente e precoce (HAMDY FC & THOMAS BG, 2001). A exposição prévia e repetida a DST (Doença Sexualmente Transmissível) e um número elevado de parceiros sexuais são fatores que aparentemente levam a um maior risco. Contudo, uma pesquisa publicada recentemente atribui à masturbação freqüente realizada entre a adolescência e os 30 anos de idade um efeito protetor. A verdade que ainda não se dispõe de dados sólidos e nem de estudos bem controlados que avaliem estas afirmativas.

Certos vírus têm sido implicados como potenciais promotores de transformações neoplásicas. Acredita-se que algumas variedades de vírus DNA (ácido desoxirribonucléico) desempenhariam um papel na gênese da neoplasia de próstata, tais como: vírus Herpes Simples tipo II e citomegalovírus. Também, vários vírus de RNA (Ácido ribonucléico) têm sido implicados como prováveis agentes causadores devido ao achado de partículas de RNA viral e material do núcleo do vírus em tecidos prostáticos cancerosos. A presença do antígeno p21 do oncogene H-ras no

tecido prostático canceroso proporciona evidências em favor de uma origem viral associada. Esta proteína não é encontrada em tecidos prostáticos de glândulas normais, mas sim em amostras de câncer de próstata e sua identificação é mais freqüente na medida em que aumenta o grau de indiferenciação celular do tumor estudado (VIOLA MV *et al.*, 1986).

Em torno de 70% dos tumores de próstata originam-se na zona periférica da glândula; 15 a 20% originam-se na zona central e 10 a 15% originam-se na zona de transição, podendo disseminar-se por extensão local para uretra, colo, trígono vesical e vesículas seminais; por via linfática para gânglios da cadeia linfática obturadora, hipogástrica, ilíaca, pré-sacra e para-aórtica; e também por via hematogênica sendo a metástase óssea sua forma mais comum. Entretanto, qualquer órgão pode ser sede de metástase do carcinoma da próstata, sendo o pulmão (geralmente por disseminação linfática), fígado e adrenais os locais mais freqüentes depois do esqueleto (BYAR DP & MOSTOFI FK, 1972).

A história natural dos pacientes com neoplasia de próstata é variável e de difícil predição. Existem casos de disseminação rápida, antes mesmo de surgirem sintomas locais; e casos de evolução lenta e indolente, com lesões que permanecem estacionárias por vários anos. Estudos epidemiológicos mostram que mais homens morrem com câncer de próstata do que pela enfermidade, pelo fato da tendência de prevalecer a forma de comportamento biológico menos agressivo (HAMDY FC & THOMAS BG, 2001).

Em geral a sobrevida de cinco anos varia de 81% a 95% para todos os estágios, sendo de 93% a 100% nos tumores localizados,

84% a 100% nos tumores com extensão regional, e de 30% a 33% nos tumores metastáticos (WHITMORE WF Jr., 1990).

Recentemente tem-se identificado alguns padrões histológicos nos tecidos prostáticos que se consideram alterações pré-malignas (ANDERSON J, 2001). O termo, mais amplamente, aceito para esta entidade é NIP (Neoplasia Intraepitelial Prostática). Acredita-se que a NIP representaria um estágio intermediário de transformação neoplásica entre a displasia e o carcinoma propriamente dito. Também poderia ser um elemento precursor da via comum que conduziria as formas latentes e progressivas da enfermidade. A NIP caracteriza-se por uma proliferação de células epiteliais que induz a aglomeração e alteração final da arquitetura normal e células basais (VISAKORPI T, 1998). É vista como a mais importante lesão pré-maligna do epitélio prostático (BOSTWICK DG & DOUSA MK, 1997).

Estudos realizados demonstram que a evolução de pacientes com lesão de mesmo estágio estava implicada com o volume da neoplasia. STAMEY TA *et al.* (1989) confirmaram, recentemente, que não observaram metástases ósseas ou em linfonodos ilíacos nos tumores prostáticos com menos de 3cc de volume.

TAVARES AS *et al.* (1973) observaram uma correlação direta entre a ploidia das células tumorais e a evolução de pacientes portadores de câncer de próstata com a possibilidade atual de se avaliar mais facilmente a constituição cromossômica celular pela citometria de fluxo.

A sobrevida livre de doença parece ser superior nos casos de tumores diplóides do que nos aneuplóides, embora nenhum estudo prospectivo tenha demonstrado esta tendência (LEE SE *et al*, 1988).

Os níveis séricos do PSA elevam-se progressivamente na medida em que aumenta o estágio e a extensão da neoplasia (STAMEY TA *et al*, 1989). Em função disto, pacientes com valores de PSA pré-tratamento muito elevados apresentam, em geral, doença mais avançada e conseqüentemente pior prognóstico. Portanto, os comportamentos biológicos mais agressivos destes tumores constituem-se em: histologia desfavorável (Gleason 7 - 10); PSA elevado (> 10ng/dl); extensão local (estádio > T2). O nomograma de Kattan e as tabelas de Partin revelam, com cerca de 80% de precisão, o estágio patológico da doença e a probabilidade de recidiva bioquímica para os pacientes submetidos à prostatectomia radical, respectivamente (KATTAN MW *et al.*, 1998; PARTIN AW *et al.*, 1997).

Vários estudos sugerem que outros fatores clínicos e histopatológicos podem ter influência no prognóstico destes pacientes, como o volume tumoral elevado (> 4cc) e idade do paciente. A evolução da neoplasia prostática está intimamente relacionada com a extensão desta e pode sofrer significativa influência da localização do câncer. Os defeitos capsulares ocorrem onde órgãos adjacentes encontram a próstata ou onde as estruturas neurais e vasculares penetram na mesma. Essas áreas de fragilidade capsular também incluem a junção próstato-uretral, a junção do colo vesical e o ponto onde os ductos ejaculadores entram na próstata. Os cânceres que se originam, próximo dessas áreas tendem a disseminar-se

precocemente para a uretra, tecidos peri-prostáticos, bexiga e vesícula seminal. A disseminação para as vesículas seminais indica mau prognóstico, com 50% dos pacientes desenvolvendo metástases à distância em cinco anos de seguimento após o tratamento definitivo (LANGE PH & NARAYAN P 1983).

Com a finalidade de caracterizar, em cada paciente, a extensão do câncer de próstata, Whitmore introduziu em 1956 um sistema de estadiamento que divide os tumores em quatro grupos: A, B, C e D que foi posteriormente modificado por Jewett, com a inserção de subgrupos A₁ e A₂, B₁ e B₂, D₁ e D₂ (WHITMORE WF Jr., 1984).

Muitos sistemas de classificação são utilizados, todos baseados no grau de diferenciação glandular, atipia citológica e anormalidades nucleares. O mais usado é o sistema de estadiamento de Gleason que atribui graus de 1 a 5 para cada área do câncer que acomete a próstata, baseado em um padrão de maior ou menor diferenciação glandular. O escore de Gleason não leva em conta a anaplasia celular, mas sim o grau de diferenciação glandular e a relação entre as glândulas e o estroma, e consiste na soma dos graus dos dois tipos glandulares de adenocarcinoma prostático mais freqüentemente observados no espécime em questão. Dessa forma, um escore de Gleason entre dois e quatro representa tumores bem diferenciados; de cinco a sete, moderadamente diferenciados; e de oito a 10, pouco diferenciado (GLEASON DF *et al.*, 1974). A classificação de Gleason apresenta boa correlação clínica entre grau e a evolução da neoplasia, sendo, por isso, muito importante na

avaliação do prognóstico do paciente. Mais recentemente, a União Internacional Contra o Câncer (UICC) propôs a utilização do sistema TNM (do inglês “tumor”, “node”, “metatasis”), de modo a padronizar a classificação dos pacientes com a doença e permitir estudos comparativos mais precisos. (QUADRO 1 - FIGURA 1)

QUADRO 1 - CORRESPONDÊNCIA ENTRE O ESTÁDIO TNM E WHITMORE

ESTÁDIO	
Whitmore	TNM
A₁	T _{1a}
A₂	T _{1b}
-	T _{1c}
B₁	T _{2a}
-	T _{2b}
B₂	T _{2c}
C	T ₃
-	T ₄
D₁	N ₁ -N ₃
D₂	M ₁

Tumor Primário (T)

T_x - Tumor primário não classificado

T₀ - Sem evidência de tumor

T₁ - Tumor não palpável e não visível por imagem

T_{1a} - Tumor incidental em 5% ou menos do tecido ressecado

T_{1b} - Tumor incidental em mais de 5% do tecido ressecado

T_{1c} - Tumor descoberto em biópsia por agulha (PSA alterado)

T₂ - Tumor confinado à próstata (palpável ou visível por imagem)

T_{2a} - Tumor envolve um lobo

T_{2b} - Tumor envolve os dois lobos

T₃ - Tumor com extensão extracapsular

T_{3a} - Extensão extracapsular uni ou bilateral

T_{3b} - Invasão das vesículas seminais

T₄ - Tumor fixo ou invadindo estruturas adjacentes: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculo elevador ou parede pélvica

Linfonodos Regionais (N)

N_x - Linfonodos regionais não classificados

N₀ - Sem metástases em linfonodos regionais

N₁ - Metástases em linfonodos regionais

Metástases À distância

M_x - Metástases não classificadas

M₀ - Sem metástases à distância

M₁ - Metástases presentes

M_{1a} - Linfonodos à distância

M_{1b} - Ossos

M_{1c} - Outros locais

FIGURA 1 --Estadiamento da União Internacional de Combate ao Câncer *(UICC), revisada em 1999

O estadiamento clínico dos pacientes com câncer de próstata é fundamental para o planejamento terapêutico destes casos. Além do toque retal que permite avaliar localmente a extensão do tumor, o estadiamento é feito por meio da dosagem do PSA, ultra-sonografia transretal (USTR) com biópsia/histopatológico, mapeamento ósseo, tomografia computadorizada ou estudo de ressonância magnética da pelve e do retroperitônio, medida da fosfatase alcalina e ácida prostática, além da linfadenectomia ilíaca em alguns casos (PETERS PC, 1994).

Nos pacientes com tumor confinado à próstata a doença é, muitas vezes, assintomática. Por outro lado, mais de 90% dos pacientes com adenocarcinoma de próstata localmente avançado apresentam-se com manifestações de obstrução infravesical e cerca de 15% evidenciam hematúria macroscópica, em geral, relacionada com a infiltração do trígono pelo tumor (PROUT GR, 1972).

A maioria dos pacientes com câncer prostático, geralmente, é detectada pela elevação sérica do PSA ou por um nódulo descoberto durante exame retal realizado como parte de um exame físico de rotina. Alterações na consistência da glândula levantam a suspeita de câncer de próstata ao toque retal. A próstata normal ou com HPB (Hipertrofia Prostática Benigna) tem, em geral, consistência fibroelástica; contudo, no caso de câncer de próstata torna-se firme ou endurecida (pétrea) (CARTER HB & PARTIN AW, 1998).

O estágio clínico do câncer de próstata pode ser estimado pelo toque em T₂, T₃ ou T₄, No primeiro palpa-se nódulo que envolve

metade (T_{2a}) ou mais da metade de um lobo (T_{2b}) ou ambos os lobos (T_{2c}). No estágio T_3 há fixação uni ou bilateral da próstata. A extensão extra capsular pode ser uni ou bilateral (T_{3a}), com invasão micro ou macroscópica. Se envolver as vesículas seminais é considerado estágio T_{3b} , mas raramente pode-se palpar as vesículas seminais. Considera-se invasão extra capsular quando o tumor infiltra a cápsula e atinge a gordura peri-prostática. Este diagnóstico é anatomopatológico, sendo obtido pela biópsia prostática e/ou de vesículas seminais ou na peça operatória. Ao toque retal, quando a próstata é pétrea, fixa e envolve toda a pelve, classifica-se o tumor como T_4 (CARTER HB & PARTIN AW, 1998).

Em pacientes que apresentam PSA entre 4 e 10ng/ml, com o toque retal normal o risco de câncer gira em torno de 17 a 21 %, já nos casos de toque suspeito chega a 41 a 72 % a chance de confirmação da doença. Se o PSA for maior que 10ng/ml e ao toque a próstata normal ou suspeita, a chance de câncer é 42 a 69%, respectivamente. O uso do PSA isolado sem o toque retal não é recomendável, pois cerca de um quarto dos portadores de câncer de próstata tem PSA menor que 4ng/ml. Atualmente, um terço dos cânceres de próstata são diagnosticados apenas pela elevação do PSA (estádio T_{1c}). Lesões iniciais não são palpadas ao toque (T_1 e neoplasia intra-epitelial prostática). A neoplasia intra-epitelial prostática é considerada lesão pré-neoplásica. Estudos clínicos sugerem que a neoplasia intra-epitelial prostática precede o câncer de próstata em pelo menos 10 anos. É encontrado nas proximidades do carcinoma e zona periférica da próstata, e mais detectado em espécimes cirúrgicos do que em

biópsias. O toque retal em alguns casos subestima a extensão da doença, pois tumores considerados clinicamente localizados antes da prostatectomia radical, ao exame anatomopatológico mostram comprometimento extra-prostático de 40 a 60% (estádio T₃). Da mesma maneira, 20 a 30% dos casos classificados como T₃ clínicos são na verdade T₂ patológicos, portanto, superestimando-os (CARTER HB & PARTIN AW, 1998).

A enfermidade avançada também pode transcorrer de forma assintomática ou manifestar-se pelas metástases ósseas. A perda de peso, a disfunção intestinal neurogênica e toda a gama de sintomas neurológicos sensitivos e motores, incluindo paraplegia, dor ciática, são sintomas que podem ocorrer devido a presença de metástases que comprimem a medula espinhal ou raízes nervosas. (LYTTON B, 1981). As dosagens do PSA têm sensibilidade um pouco maior que o toque digital, variando entre 70 e 90% (GOLD MH & BRAWER MK, 1998). O PSA é uma glicoproteína de baixo peso molecular (33Kda), da família das calicreínas e tem dois a três dias de meia-vida (OESTERLING JE & LILJA H, 1996). O PSA é menor que 4ng/ml em 84,3 a 87,5% da população de homens submetidos a programas de rastreamento de câncer de próstata. (PETERS PC, 1994). Em paciente com câncer de próstata, os níveis de PSA tendem a subir entre 50 e 100% ao ano. Tradicionalmente sua dosagem é considerada normal até 4ng/ml, no entanto, este limite não é rígido. Ao nível de corte de 4ng/ml, a sensibilidade do PSA para a detecção do câncer de próstata é de 71% e a especificidade é de 49%, (OESTERLING JE & LILJA H, 1996). Estudos americanos sugerem baixar este valor para 2,5ng/ml na avaliação de alguns grupos de

maior risco como é o caso, por exemplo, dos homens negros. Tal conduta se baseia no fato de que incidência do câncer de próstata neste grupo ser aproximadamente 40% maior que a de indivíduos caucasianos, na maior agressividade da neoplasia ao diagnóstico inicial e por causar mais mortes pela doença. Em leituras entre 4 e 10ng/ml de PSA o risco de se identificar a doença é de cerca de 25% e valores acima de 10ng/ml são fortemente sugestivas de câncer de próstata, portanto devem ser sempre investigados. Contudo, pelo fato do PSA ser expresso tanto no tecido prostático normal, hiperplásico como no maligno não é um marcador específico de neoplasia prostática. O PSA pode estar elevado na prostatite, no trauma perineal e nas manipulações da glândula (CARTER HB & PARTIN AW, 1998).

Para elevar a especificidade do teste do PSA, um número grande de aperfeiçoamentos tem sido proposto como a mensuração do quociente PSA livre/PSA total e a densidade do PSA. Muitos autores têm sugerido a relação dos níveis séricos do PSA pelo volume da glândula prostática, tendo o valor como indicador de malignidade (GOLD MH & BRAWER MK, 1998).

Em casos de crescimento benigno a relação PSA livre/PSA total sérico costuma ser maior que 25%, e nos pacientes com adenocarcinoma a relação tende a ficar abaixo de 10%, e quando o valor medido situa-se entre estes dois limites nada se pode concluir objetivamente. Com PSA na faixa entre 4 e 10ng/ml, os pacientes com próstatas fibroelásticas de pequeno volume são considerados suspeitos de malignidade. Estes pacientes devem ser avaliados com a dosagem de PSA livre (MARLEY GM *et al.*, 1996).

Por meio da ultra-sonografia trans-retal pode-se caracterizar, com certa precisão, o envolvimento neoplásico da cápsula prostática e das vesículas seminais em 85 a 100% dos casos. Isto justifica o seu emprego rotineiro no estadiamento dos pacientes com câncer de próstata (ANDRIOLE GL *et al*, 1988). O diagnóstico de câncer por ultra-sonografia transretal baseia-se no fato de que nódulos malignos apresentam-se hipocóicos quando observados sonograficamente. Isto ocorre, provavelmente, porque a natureza compacta altamente celular da malignidade produz interface mínima entre as células e isto cria ecos internos mínimos. Uma importante desvantagem da ultra-sonografia é a incapacidade de observação de invasão microscópica dos linfonodos pélvicos que devem ser examinados, em casos selecionados e de alto risco como observados pelas tabelas de Partin, por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, que mesmo assim apresentam cerca de 30 a 40% de falsos negativos (HRICAK H, 1987).

A confirmação diagnóstica é realizada por biópsia guiada pela ultra-sonografia transretal que está indicada em todos os casos em que, ao toque, se encontre um nódulo suspeito na próstata ou em casos de elevação do PSA maior que 4ng/dl (RAGDE H *et al.*, 1988).

Campanhas de detecção precoce e divulgação de conhecimentos sobre a próstata têm resultado no aumento crescente de diagnóstico em estádios iniciais, nos quais as oportunidades de cura, ou pelo menos de controle, são muito maiores.

Recentemente, esforços intensivos têm sido feitos para a detecção precoce da neoplasia de próstata. Entretanto, a triagem da

enfermidade permanece controversa. Em alguns países, o rastreamento do câncer de próstata tem sido recomendado para todos os homens na faixa etária de risco, como ocorre nos Estados Unidos, no qual é recomendado que homens acima de 50 anos, ou 45 anos para afro-americanos ou homens com história familiar de câncer de próstata realizem o teste anual do PSA e o toque retal da próstata, até que a expectativa de vida do indivíduo seja menor do que 10 anos (SCHULMAN CC *et al.*, 2002). Indivíduos com forte histórico familiar devem iniciar o rastreamento aos 40 anos. Pode-se também considerar biópsias prostáticas em pacientes com PSA sérico acima de 2,5ng/ml, dados os resultados recentemente apresentados por CATALONA WJ & SMITH DS (1998) em cujo estudo evidencia-se uma significativa proporção de pacientes diagnosticados com câncer de próstata na faixa de PSA entre 2,5 e 4ng/ml. Em outros países como na Áustria, Países Baixos e Escandinávia, o rastreamento não é recomendado devido a falta de evidências definitivas sobre seu real impacto nas taxas de uma população rastreada para o câncer de próstata. Estudos populacionais de rastreamento estão sendo conduzidos no momento para responder à esta questão, e os resultados iniciais do estudo PCLO – “Prostate, Colon, Lung and Ovarian Cancer Trial” deverá ser anunciado entre 2006 e 2008 (MILLER AB *et al.*, 2001).

O I Consenso Brasileiro de Câncer de Próstata em 1998 estabeleceu que é recomendável a realização anual do exame físico prostático e dosagens do PSA nos homens com mais de 50 anos ou acima

de 40 anos se forem negros ou tiverem história de adenocarcinoma prostático em parentes de primeiro grau (ANTONOPOULOS I *et al.*, 2001).

Em programas de triagem, homens com suspeita de neoplasia prostática devem ter o diagnóstico confirmado ou afastado pela biópsia transretal randomizada, ou seja, realizada de várias partes da próstata guiada pela ultra-sonografia (KIRB R *et al.*, 1998).

Ao se planejar o tratamento do câncer de próstata deve-se levar principalmente em consideração o nível sérico do PSA, o estágio clínico da doença, o grau histológico do tumor e as condições gerais do paciente (MIDDLETON RG, 1994). Os tumores restritos inteiramente aos limites da cápsula da glândula, ou seja, os tumores localizados (T₁-T₂, N₀, M₀) nem sempre precisam de tratamento, mas se for necessário, pode-se recorrer à prostatectomia radical ou à radioterapia (externa, braquiterapia ou uma combinação de ambas). Tendo como condutas opcionais o seguimento expectante (tumores de baixo grau histológico, estágio inicial e pequeno volume, pacientes idosos), hormonal (idade avançada e co-morbidade presente), braquiterapia com implante de sementes (baixo grau e pequeno volume), hormonioterapia antiandrogênica combinada com radioterapia externa e/ou cirurgia (WILT JT & BRAWER MK, 1997).

Estudos comparativos entre as diversas modalidades de tratamento da doença localmente avançada são necessários para o ajuste da terapia às várias apresentações clínica e histopatológicas do câncer de próstata localmente avançado.

No tratamento conservador do câncer de próstata nenhuma terapia é instituída desde o diagnóstico até que algum sintoma da doença apareça no seguimento do paciente como: obstrução infravesical, dor óssea, etc. Em geral esta opção terapêutica tem sido reservada para pacientes cujas características clínicas e histopatológicas representam tumores com baixa probabilidade de morbidade e mortalidade para o indivíduo, ou seja, pacientes com mais de 75 anos de idade, estádios precoces da doença, baixo grau de indiferenciação histológica do tumor e expectativa de vida menor que dez anos (WILT JT & BRAWER MK, 1997).

A chamada cirurgia preservadora de nervos introduzida por WALSH PC & DONKER PJ (1982) contribuiu para a melhoria dos resultados da prostatectomia radical. Onde a abordagem para esta cirurgia pode ser tanto via perineal, retropúbica e laparoscópica com resultados semelhantes na literatura em relação às taxas de cura, margens positivas, falha bioquímica, progressão tumoral e sobrevida câncer-específica (FRAZIER HA *et al.*, 1992, OESTERLING JE, 1996).

Quando bem indicada e com os conhecimentos anatômicos atuais, a mortalidade peri-operatória varia de 0,4 a 1%. As maiores complicações não agudas da prostatectomia radical são incontinência urinária e disfunção erétil (PEDERSEN KV & HERDER A, 1993, DILLIOGLUGIL O *et al.*, 1997).

A sobrevida livre de doença está diretamente associada ao nível de PSA no pré e pós-operatório, tumor não palpável, doença clínica localizada, baixo grau e doença patológica localizada. CATALONA WJ &

SMITH DS (1998) estimam a sobrevida câncer específica em sete anos de 97% e taxa de sobrevida para todos os casos de 90%.

A radioterapia externa convencional amplamente utilizada no passado apresentava grandes limitações técnicas, sendo necessário um aumento da margem de segurança e conseqüente exposição de porções substanciais de tecido adjacentes em campos de alta dose (RAGDE H *et al.*,1997). Devido aos resultados desapontadores da radioterapia externa convencional, associado à melhoria técnica da especialidade (novos aceleradores, simuladores, sistemas de planejamento 3D) e dos métodos de diagnósticos por imagens Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Nuclear magnética (RNM), esta técnica tem sido gradualmente substituída pela técnica conformacional e mais recentemente também pela modulação da intensidade do feixe. Estas novas modalidades técnicas de irradiação externa, bem como a braquiterapia definitiva de baixa taxa de dose (I^{125} , Pd^{103}), ou a temporária de alta taxa de dose (Ir^{192}) têm permitido uma maior concentração de dose no órgão afetado e estudos clínicos com escalonamento de dose de radiação (HANKS GE *et al.*, 1995).

A braquiterapia ou irradiação intersticial adquiriu novo impulso graças ao desenvolvimento tecnológico, tornando-se possível a colocação via perineal de sementes radioativas guiadas por ultra-sonografia transretal. Altos índices de recidiva ocorriam no passado por razões variadas, desde a falta de acurácia da dosimetria, falha na colocação de sementes, não sendo possível obter uma dose homogênea, uma seleção inadequada de pacientes, bem como dose sub-ótima do I^{125} , particularmente

para tumores de crescimento mais rápido. Após a década de 80, com o advento da técnica do implante perineal e do desenvolvimento tecnológico (tanto dos métodos de imagem, como de novas tecnologias e disponibilidade de outros radioisótopos) esta modalidade se tornou bastante atraente.

As vantagens do método compreendem a alta taxa de dose no volume implantado e sua conformação à próstata aplicando dose maior do que seria possível com radioterapia externa com queda acentuada do gradiente de dose a partir do alvo, minimizando a dose de tecidos adjacentes irradiados (MORGAN WR *et al.*, 1993).

O carcinoma metastático da próstata, pode ser tratado com castração (cirúrgica ou medicamentosa) ou hormônios anti-androgênicos (esteróides ou não). Na doença metastática regional (T qualquer, N₁, M₀) acredita-se que o tratamento endócrino seja a melhor alternativa, e tendo a opção da radioterapia ou prostatectomia seguida de bloqueio hormonal complementar. Já com evidências de metástase à distância (T qualquer, N qualquer e M₁) faz-se o tratamento com bloqueadores hormonais. Em resumo, o tratamento do câncer de próstata evoluiu durante as últimas décadas, baseado em vários avanços, incluindo melhor compreensão da história natural da doença, aperfeiçoamento das técnicas de radioterapia, cirurgia e manipulação hormonal, assim como melhores métodos de prevenção e tratamento de complicações (MOUL JW, 2000).

3.2. Doença Localmente Avançada

A definição de doença localmente avançada refere-se ao paciente com evidência clínica de extensão extra-capsular (estádio clínico T₃ ou T₄), sem evidência de doença metastática à distância. Atualmente com modernos métodos de imagem, biópsia e PSA, a definição também inclui aqueles pacientes com doença confinada ao órgão clinicamente, mas com alto risco para extensão extra-capsular.

De 78 a 90% dos pacientes de estágio clínico T₃, irão apresentar confirmação patológica de doença extra-capsular (WILT JT & BRAWER MK; 1997). De acordo com o último Consenso Europeu (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003), cerca de 50% dos tumores diagnosticados clinicamente como T₂, após a cirurgia os achados eram compatíveis com tumores mais avançados (T₃).

Dentro do espectro de doença clinicamente localizada, quanto maior for o estágio patológico, menor serão as chances do tumor ser confinado ao órgão. Um estudo realizado com pacientes com estádios elevados (escore de Gleason 8-10) clinicamente com câncer restrito a próstata, ao serem submetidos a prostatectomia radical, somente seis de 72 (8%) possuíam neoplasia confinada a glândula (PARTIN AW *et al.*, 1994).

Também se verificou em uma série de estudos, que valores iniciais de PSA são maiores em estádios patológicos avançados (FITZPATRICK JM *et al.*, 2002).

Pacientes com valores iniciais de PSA menor que 10ng/ml possuem maior probabilidade de possuírem câncer sem extensão

extracapsular que aqueles com valores de PSA maiores que 10ng/ml (PISTERS LL, 1990). (QUADRO 2)

QUADRO 2- DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DO PSA EM 703 HOMENS COM CÂNCER DE PRÓSTATA CLINICAMENTE LOCALIZADO POR ESTADIAMENTO PATOLÓGICO

PSA (ng/ml)	Estadiamento Patológico									
	Pacientes		Doença confinada ao órgão		Penetração capsular		Vesícula seminal positivo		Linfonodos positivos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0 - 4,0	284	40	211	75	65	23	4	1	4	1
4,0 - 10	246	35	131	53	78	32	8	3	29	12
10 - 20	118	17	31	26	45	38	21	18	21	18
20 - 30	27	4	7	26	10	37	3	11	7	26
30 - 40	12	2	1	8	2	17	4	33	5	42
40 - 50	8	1	1	13	2	25	3	37	2	25
> 50	8	1	-	-	1	13	1	13	6	74

Fonte: PISTERS, L.L. The challenge of locally advanced prostate cancer. **Seminars in Oncology**, v. 26 (2), p. 202-06, 1990.

A história natural dessas neoplasias é caracterizada pelo desenvolvimento de doença metastática a distância em 50% a 70% dos casos em cinco anos. Contudo, a história natural do câncer localmente avançado continua pobremente compreendida e não existe um consenso definido acerca do melhor manejo deste estágio (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003).

Segundo as diretrizes da Associação Européia de Urologia (2003), o tratamento dos pacientes com câncer de próstata localmente avançado depende da expectativa de vida do paciente e das condições físicas (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003). (QUADRO 3)

QUADRO 3 - DIRETRIZES DA ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA DE UROLOGIA PARA CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO (T₃ - T₄, N₀, M₀)

CARACTERÍSTICA DO PACIENTE	OPÇÃO DE TRATAMENTO
Expectativa de vida < ou = 5-10 anos	Conduta expectante (opcional)
- assintomático	
- Estádio Gleason 4-5	
Expectativa de vida > ou = 5-10 anos	Prostatectomia Radical
- Tumor “pequeno” T ₃ , PSA < 20ng/ml	Radical
Escala de Gleason 8	Hormonioterapia mais radioterapia
Sintomático, paciente com “grande” tumor T ₃ -T ₄ ou PSA > 25 ng/ml	Hormonioterapia

Fonte: BOCCON-GIBOD, L.; BERTACCINI, A.; BONO, A.V.; DEV SARMAH, B.; HOLTL, W.; MOTTET, N.; TUNN, U.; ZAMBOGLOU, N. Management of locally advanced prostate cancer: an European consensus. *Int. J. Clin. Pract.*, v. 57 (3), p. 187-94, 2003.

Para pacientes assintomáticos com T₃₋₄, N₀, M₀ e expectativa de vida de 5 -10 anos ou menos e Gleason 4 - 5, a conduta expectante ou vigilância ativa é uma opção. Para aqueles com expectativa de 5 - 10 anos ou mais, tumor T₃, concentrações baixas de PSA (menor que 20ng/ml) e escore de Gleason menor que 8, as opções terapêuticas incluem: prostatectomia radical, radioterapia, ou combinação de radioterapia e terapia hormonal. A incidência dos gânglios linfáticos pélvicos positivos neste estágio oscila entre 15 a 85%. Pacientes sintomáticos com tumores maiores T₃₋₄ e níveis elevados de PSA, a hormonioterapia é na maioria das vezes recomendada (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003).

Uma análise realizada por (CHODAK GW *et al.*, 1994) em pacientes com câncer de próstata localmente avançado tratados de forma conservadora, somente 63 (8%) de 828 pacientes evoluíram para estádios

mais avançados da doença. A sobrevida desses pacientes é de somente 34% em 10 anos e apenas 26% estarão livres de metástases em 10 anos. Porém, quando estes tumores recebem tratamento hormonal a sobrevida de cinco anos se encontra entre 45% a 69%, sendo que 70% dos pacientes apresentarão metástases ósseas em cinco anos.

ADOLFSSON J (1993) monitorou 50 pacientes com estágio clínico T₃ da doença, entre cinco e nove anos de seguimento, as taxas de doença metastática foram 24% e 37% respectivamente, e as taxas de mortalidade por câncer de próstata foram respectivamente, 12% e 30%.

Devido aos resultados desanimadores das modalidades terapêuticas únicas, há uma tendência em se utilizar modalidades terapêuticas combinadas, com ênfase na associação de hormonioterapia (tratamento sistêmico) com cirurgia ou radioterapia.

3.2.1 Tratamento cirúrgico (prostatectomia radical)

As evidências mostram que devido ao risco de extensão extra-capsular e de margens comprometidas, os pacientes com doença localmente avançada não são bons candidatos à prostatectomia radical, como monoterapia. Em duas séries recentes, uma delas demonstrou que 42% dos pacientes T₃ são subestadiados apresentando linfonodos positivos, e na outra mostrou que 36 a 41% dos casos existiam extensão extra-capsular ou envolvimento de vesículas seminais (MORGAN WR *et al.*, 1993).

Nas mesmas séries, 54% dos pacientes receberam terapia adjuvante (terapia hormonal, radioterapia ou ambas) no pós-operatório, obscurecendo a eficácia da prostatectomia radical isolada. Onde nestes estudos, a sobrevida global em 10 anos foi de 60%, a taxa de progressão clínica foi de 70%, recorrência local foi vista em 44%; e metástases à distância, em 50%. Apesar destes achados serem similares aos de séries clássicas da literatura, o autor acredita ser a prostatectomia uma opção para estes pacientes (KIRB RS *et al.*, 1998).

Os principais problemas da prostatectomia radical são taxas de disfunção erétil e incontinência urinária, relativamente elevadas, podendo afetar a qualidade de vida do paciente. Contudo, WALSH PC em 1983 documentou que com a aplicação de técnicas adequadas de preservação de feixes nervosos, as taxas pós-cirúrgicas de continência e potência podem ser elevadas resultando em excelente qualidade de vida em pacientes com doença localmente avançada.

As chances de recorrência estão diretamente relacionadas com o grau, estágio patológico e extensão de comprometimento extracapsular. A recorrência tumoral é mais comum em pacientes com margem positiva, transposição extracapsular, invasão de vesículas seminais e doença de alto grau. Em pacientes submetidos à cirurgia radical os níveis de PSA devem se tornar indetectáveis (menor que 0,5ng/ml) 30 dias após a intervenção. Nesta situação, a falência em se obter níveis indetectáveis de PSA indica persistência tumoral e a queda seguida de elevação dos valores deste marcador se traduz em recrudescência da doença (DAVIDSON PJ *et al.*, 1996).

Pacientes com persistência de valores detectáveis de PSA imediatamente após a cirurgia, ou aqueles que se elevam no período pós-operatório precoce, e os casos em que o valor do PSA dobra rapidamente independente do período pós-operatório, são mais propensos a ter recidiva sistêmica da doença, enquanto aqueles com elevação do PSA de forma insidiosa após a cirurgia, especialmente se o tempo de duplicação do PSA é longo, são mais propensos a ter recidiva local (PISTERS LL, 1990).

Na série de POUND CR *et al.* em 1999, as chances de recorrência locais foram maior quando se detectou elevação do PSA após um ano da cirurgia e quando o tempo de duplicação foi relativamente lento (após 10 meses). Para detecção da recidiva local por biópsia, podem ser necessárias várias repetições.

3.2.1.1 Radioterapia adjuvante à prostatectomia

O tratamento adjuvante após a ressecção ou destruição de todo o tecido macroscópico tumoral tem a intenção de prevenir a progressão suspeita de câncer residual microscópico. Uma terapia adjuvante apropriada requer a avaliação das opções empregadas quanto à sua eficácia, à presença ou não de efeitos adversos severos e/ou irreversíveis, associada à habilidade de se identificar pacientes que possuam risco maior de progressão tumoral (WIRTH MP & FROEHNER M, 2003).

A radioterapia adjuvante foi avaliada em pacientes T₃ após cirurgias em séries recentes, mostrando sobrevida global em 10 anos de

83%, com sobrevida livre de doença incluindo recidiva bioquímica de 53% em dez anos. Dos 20% que desenvolveram recidiva clínica, metade foi à distância; e metade, local. Outra série mostrou sobrevida livre de recidiva bioquímica de três anos de 86% (KIRB RS *et al.*, 1998).

3.2.2 Radioterapia externa convencional

Os resultados da radioterapia externa convencional como terapêutica isolada para tratamento do câncer de próstata localmente avançado não se mostraram muito eficazes. As taxas de sobrevida em 10 anos são de aproximadamente 35 a 45%, e em 15 anos de 17 a 31% (ZAGARS GK *et al.*, 1993). Em um estudo recente de radioterapia externa isolada com estágio de alto grau (Escore de Gleason 8 – 10) com doença localmente avançada, a probabilidade de estar livre de recidivas bioquímicas em quatro anos foi de 23%. Apenas os pacientes que apresentaram nadir de PSA pós-tratamento menor que 1ng/ml estão associados com prognóstico favorável (ROACH M III *et al.*, 1996).

Mais de 30 a 40% dos pacientes com estágio T₃ tem doença linfonodal subclínica, e mesmo excluindo-os os resultados da radioterapia externa isolada permanecem desapontadores. Há debate acerca da irradiação seletiva de linfonodos pélvicos para câncer localmente avançado de elevado risco. Um importante argumento opondo-se a esta estratégia terapêutica é devido a presumível ineficácia da esterilização indetectável, mas suspeita, de micrometástases linfáticas (HANRIOT RM & SALVAJOLI JV, 1998).

Atualmente, cada um tem que tomar sua própria decisão acerca da realização da radioterapia. Devido não haver nenhum padrão de tratamento (PISTERS LL, 1990). A taxa de recorrência local em 10 anos foi de 74% em 121 pacientes que não apresentavam previamente acometimento de linfonodos pélvicos, antes da realização da radioterapia externa. A morbidade observada naqueles que desenvolvem recorrência é importante, com 13% desenvolvendo incontinência e 20% hidronefrose (GALALAE RM *et al.*, 2002).

3.2.3. Radioterapia externa conformacional

Devido a resultados desanimadores com a radioterapia externa convencional, a radioterapia externa conformada tem sido utilizada por possibilitar um aumento na dose efetiva. Dados iniciais mostram que esta modalidade apresenta ganhos nos resultados quando comparado com a radioterapia externa convencional (CORN BW *et al.*, 1995).

Entretanto, apesar do incremento da dose com esta técnica, os resultados continuam desanimadores como monoterapia, com apenas 48% dos pacientes com doença localmente avançada alcançando nadir de PSA menor que 1ng/ml. Um estudo mostrou que, somente 56% dos pacientes com escore de Gleason maior que 7 ou estágio clínico maior ou igual a T_{2b} alcançaram valores de PSA menor ou igual a 1.5ng/ml. Outro trabalho demonstrou que somente 43% de 102 pacientes com estágio clínico T₃ estavam livres bioquimicamente da doença (definido como nível de PSA menor que 4ng/ml) três anos após da radioterapia conformada

(LEIBEL AS *et al.*, 1994). Em resumo, apesar de ser um ganho para os pacientes com doença localmente avançada a radioterapia externa conformacional isolada não parece ser suficiente para o tratamento do câncer neste estágio (GALALAE RM *et al.*, 2002).

Radioterapia externa tem a preferência de um número expressivo de autores, que relatam índices de sobrevida maiores que os da prostatectomia radical (40-50% em 10 anos) sem os efeitos sistêmicos da hormonioterapia. Efeitos colaterais da radioterapia externa são, no entanto, importantes e incluem cistites, retites actínicas e disfunção sexual, em torno de 50% de ocorrência. Alguns estudos compararam a qualidade de vida em pacientes com doença localmente avançada que receberam a radioterapia ou prostatectomia radical, problemas urinários e disfunção sexual foram piores após a radioterapia que na cirurgia (ANDERSON J, 2001).

A recorrência local pós-radioterapia é definida como elevação do nível de PSA (três elevações consecutivas após atingir o nadir) em conjunto com biopsia positiva após 18 a 24 meses do término da radioterapia. As opções de tratamento incluem a conduta expectante, hormonioterapia intermitente ou contínua imediata, crioterapia ou prostatectomia de resgate. Apenas esta última mostrou ser capaz de erradicar a doença por 10 anos ou mais; porém, a seleção criteriosa desses candidatos é o fator mais importante para os resultados e estes preferencialmente devem ser tratados com PSA abaixo de 10ng/ml. Contudo permanece como grande desafio técnico-cirúrgico pelas importantes complicações que podem causar (CATALONA WJ, 1992).

3.2.4 Crioterapia

A crioterapia reemergiu como uma potencial terapia local no manejo de câncer de próstata na década de 90, quando se poderia realizar ultra-som transretal monitorando o resfriamento da próstata. Um estudo documentou 96 pacientes que utilizaram primeiramente crioterapia para o estágio clínico T₃ da doença; os pacientes foram acompanhados durante 17 meses. A probabilidade em dois anos de cura bioquímica da doença, definida na obtenção de nível de PSA menor ou igual a 1ng/ml, foi de 43%. Oitenta e quatro de 89 pacientes avaliados no estudo (94%) tiveram a biópsia negativa em três meses após a realização de um ou dois tratamentos crioterápicos. As taxas de complicação são baixas, sendo documentado incontinência em 2,7% dos pacientes. Uma importante vantagem da crioterapia no manejo de câncer de próstata localmente avançado é que o processo de resfriamento da próstata pode ser razoavelmente tolerado ao extender-se fora da glândula, podendo dessa forma erradicar a doença extracapsular (MILLER RJ *et al.*, 1994).

3.2.5 Braquiterapia

A braquiterapia tornou-se uma opção terapêutica popular para cânceres clinicamente localizados. Nos Estados Unidos, sua aplicação é tão comum quanto a prostatectomia radical. Esta modalidade terapêutica está se tornando amplamente utilizada dentre os pacientes europeus com câncer de próstata. Com o desenvolvimento tecnológico atual da braquiterapia, novo interesse no método foi despertado para o tratamento da doença localmente avançada (STONE NN & STOCK RG, 2002). Debates sobre irradiação seletiva dos linfonodos pélvicos em câncer de próstata localmente avançado continuam. Um importante argumento contra a utilização desta estratégia terapêutica é devido a presumível ineficácia à esterilização indetectável, porém suspeita, de micrometástases linfáticas (GALALAE RM *et al.*, 2002).

Existem, no entanto, poucos dados para pacientes com estágio clínico T₃ de alto grau. Não há estudos prospectivos randomizados investigando a radioterapia eletiva dos linfonodos pélvicos em homens com tumores prostáticos neste estágio. O tempo de seguimento nas séries atuais é muito pequeno para resultados definitivos, mas os dados preliminares em relação ao PSA parecem satisfatórios. Aproximadamente 74 a 91% dos pacientes chegam a um nadir de PSA menor que 1ng/ml e entre 2 a 17% apresentam indicações de progressão bioquímica. Biópsia positiva pode ser obtida em até 40% dos pacientes (DEGER S *et al.*, 2002).

Um estudo com 230 pacientes em um período de cinco anos com câncer de próstata localizado (T₁-T₃), sem apresentarem envolvimento

de linfonodos pélvicos, recebendo radioterapia combinada utilizando Iridium-192 (Ir^{192}) com doses elevadas de braquiterapia, mostrou sobrevida de 65% em cinco anos, nos pacientes com estágio T₃. A sobrevida livre de progressão da doença depende dos valores iniciais de PSA. Pacientes com valores menor que 10ng/ml possuem resultado significativamente melhor que aqueles com valores de PSA maiores que 10ng/ml (DERGER S *et al.*, 2002).

A braquiterapia prostática pode apresentar morbidade a curto e em longo prazo. Geralmente, as complicações agudas ocorrem no primeiro ano do tratamento e as complicações crônicas aparecem após um ano da braquiterapia. Dentre as morbidades, pode haver comprometimento do trato urinário, retal e disfunção sexual; podendo ocorrer comumente associação destas. A atenção aos detalhes, assim como, a observação dos fatores causais da morbidade irão ajudar a reduzir os relatos de efeitos adversos (STONE NN & STOCK RG, 2001). A combinação de braquiterapia de alta dose com Ir^{192} corresponde a uma opção terapêutica para câncer de próstata, especialmente para pacientes com câncer em estágio T₃. Contudo, mais estudos são necessários para definir a eficácia desta estratégia de tratamento (DEGER S *et al.*, 2002).

4 - Métodos

Foram revisados artigos referentes ao papel do bloqueio androgênico no tratamento do câncer de próstata localmente avançado, na forma de monoterapia ou em associação com outras modalidades terapêuticas. Além de um breve relato sobre câncer de próstata com ênfase nas opções de tratamento da doença localmente avançada. Foram incluídas, como prioridade, publicações dos últimos cinco anos; além de algumas referências mais antigas dado a grande importância do trabalho.

A pesquisa foi realizada com base no “Index Medicus”, “Medline” e “Lilacs”, bem como referências bibliográficas citadas em trabalhos publicados ou em capítulos de livros e apostilas de cursos de graduação e pós-graduação da AUA (“American Urologic Association”).

Foram utilizados os acervos da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) e de suas bibliotecas conveniadas, quando necessário. Recursos da rede internacional de computadores (Internet) também foram utilizados.

Foram feitas pesquisas nos idiomas: português, inglês, espanhol e francês.

Na apresentação dos resultados foram considerados os

dados que demonstraram os consensos e controvérsias sobre o assunto com avaliação severa e criteriosa das informações.

A dissertação monográfica foi redigida na forma de revisão da literatura para obtenção do título de Mestre em Ciências, de acordo com as normas da Universidade de São Paulo (USP, 1996).

5 - Discussão

5.1 Hormonioterapia Adjuvante à Prostatectomia Radical

O uso de hormonioterapia também foi empregado com o intuito de melhorar os resultados em pacientes com estágio clínico T₃. Muitos estudos mostram que a terapia endócrina adjuvante é capaz de retardar a progressão da doença em qualquer idade. Contudo, nesses pacientes parece reduzir recidivas sistêmicas. WIRTH MP *et al.* (2003), afirmam que em estudos realizados em pacientes com o envolvimento da vesícula seminal e metástases em linfonodos, há eficácia limitada em se realizar hormonioterapia após prostatectomia radical. Em um estudo multicêntrico controlado, 356 pacientes com estágio T₃ foram aleatoriamente divididos em dois grupos: Grupo 1, que recebia flutamida como tratamento adjuvante pós-cirurgia; e Grupo 2, que não recebeu tratamento. Em uma análise preliminar, a progressão do tumor (definida como um valor de PSA maior que 5µg/ML durante mais de três meses ou três valores de PSA maior que 1µg/ML por mais de três meses) houve retardo significativo com tratamento adjuvante com flutamida. Porém, não foi evidenciada nenhuma melhora na sobrevida livre de metástases ou na sobrevida global. Todavia, os efeitos adversos da flutamida, ginecomastia e náuseas, são considerados como

desvantagens. Em seus estudos, aproximadamente um em cada cinco pacientes interrompe o tratamento com flutamida devido tais adversidades.

O envolvimento das vesículas seminais (pT_{3c}) e linfonodal (N₁-N₃) é acompanhado de extensão sistêmica da doença em incidência significativa. Não há estudo prospectivo randomizado avaliando o papel da hormonioterapia adjuvante para a doença pT_{3c}. Já para os pacientes operados que apresentam linfonodos acometidos pelo tumor existe um único estudo que revela um aumento significativo de sobrevida global (FIGURA 2), da sobrevida câncer-específica (FIGURA 3) e da sobrevida livre de progressão tumoral (FIGURA 4) para os pacientes submetidos à hormonioterapia imediata *versus* pacientes observados até o aparecimento de sinais de progressão da doença ou do aumento do PSA (MESSING EM *et al.*, 1999). Este estudo prospectivo randomizado sugere que a hormonioterapia iniciada, imediatamente após o tratamento cirúrgico definitivo, pode alterar significativamente a expectativa de vida dos pacientes. Críticas a este estudo baseiam-se no número pequeno de doentes em cada braço, em que o número total de pacientes foi 98, sendo que a randomização inicial esperava um recrutamento de 220 pacientes. Outro fator importante é o critério de seleção dos pacientes, visto que a disseminação linfática só ficou evidente no estágio patológico da doença, pois todos os pacientes incluídos neste estudo apresentavam estágio clínico T_{1b} (n = 7) e T₂ (n =91).

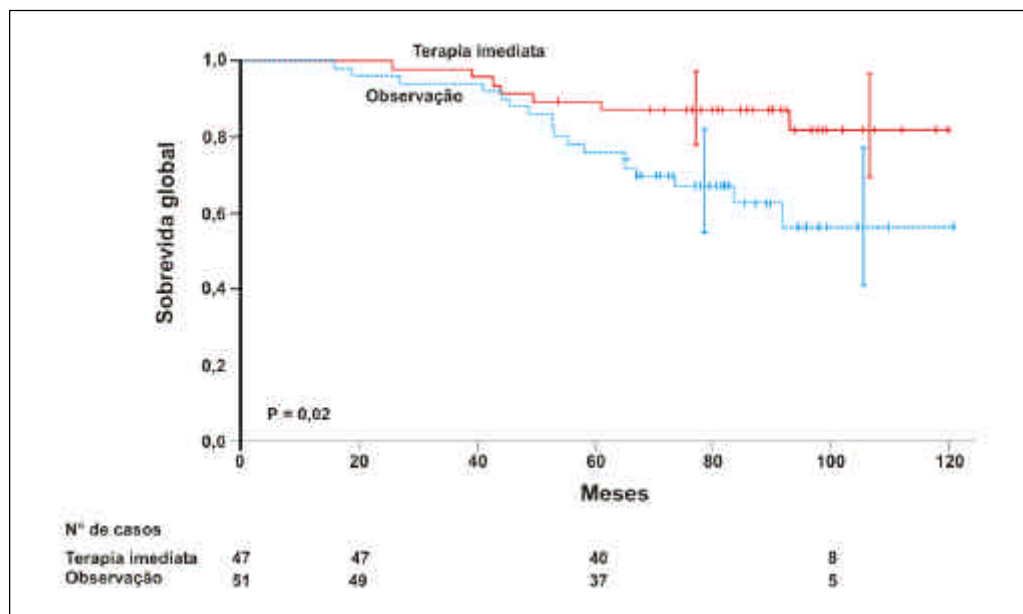


FIGURA 2 - Estimativas de sobrevida global dos pacientes que receberam tratamento hormonal imediato pós-prostatectomia radical no câncer de próstata PT_{3c} - N₁₋₃ mostrando-se superior em relação ao grupo submetido à observação (Fonte: MESSING EM *et al.*, 1999)

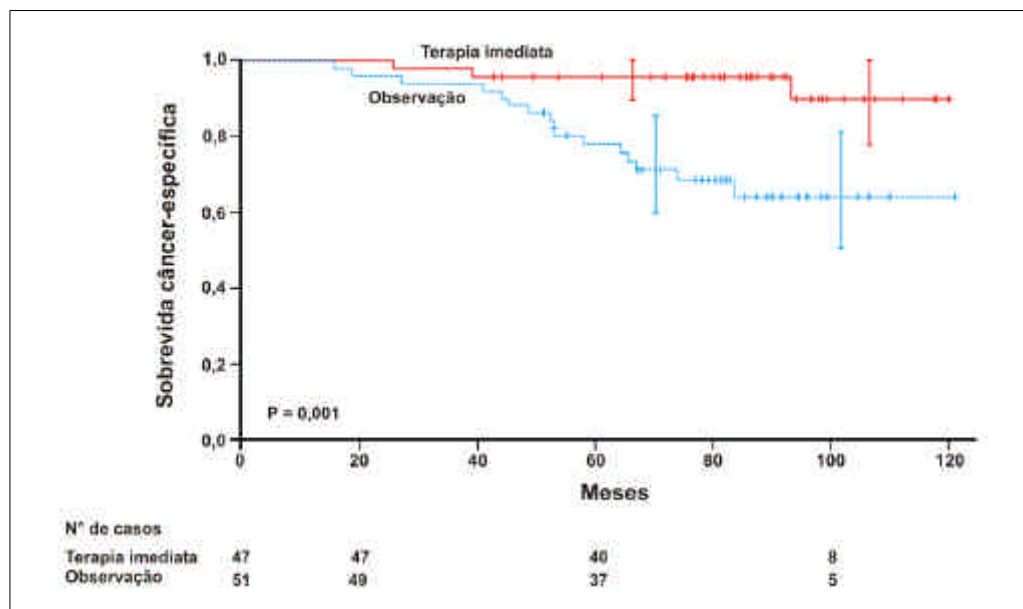


FIGURA 3 - Estimativas de sobrevida câncer-específica dos pacientes que receberam tratamento hormonal imediato pós-prostatectomia radical no câncer de próstata PT_{3c} - N₁₋₃ mostrando-se superior em relação ao grupo submetido à observação (Fonte: MESSING EM *et al.*, 1999)

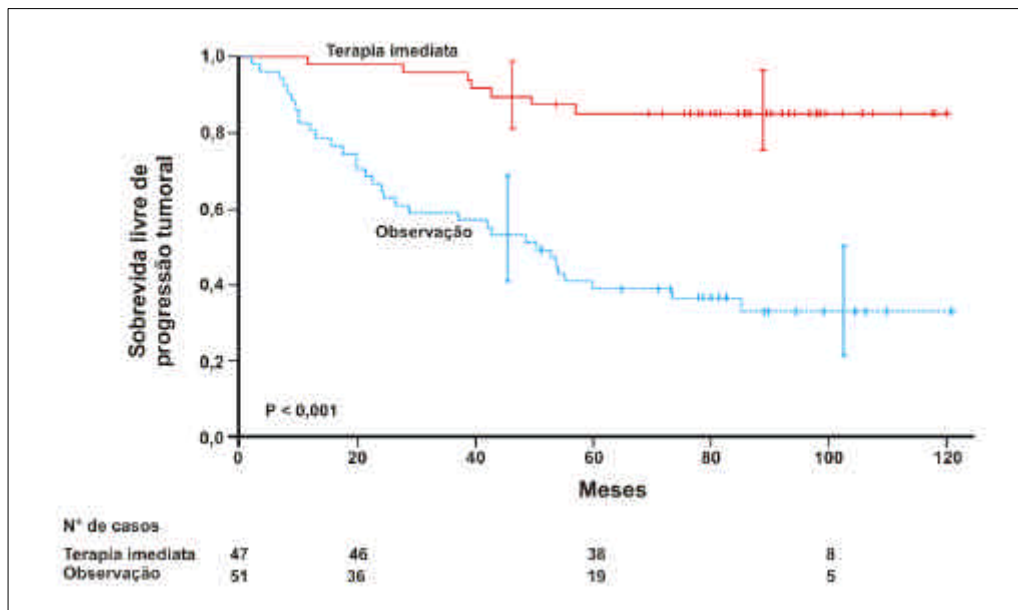


FIGURA 4 - Estimativas livre de doença dos pacientes que receberam tratamento hormonal imediato pós-prostatectomia radical no câncer de próstata PT_{3C} - N₁₋₃ mostrando-se superior em relação ao grupo submetido à observação (Fonte: MESSING EM *et al.*, 1999)

Embora a hormonioterapia aumente a sobrevida dos pacientes com linfonodos acometidos pela doença, a mesma consideração não pode ser extrapolada para os pacientes com doença localmente avançada sem acometimento dos linfonodos. É esperado que uma percentagem significativa dos pacientes com estágio clínico T₃ apresentarão metástases para os linfonodos pélvicos, mas mesmo assim há necessidade de estudo prospectivo controlado para se avaliar a utilidade da hormonioterapia adjuvante imediata para os pacientes com adenocarcinoma de próstata localmente avançado tratados pela cirurgia. Resultados uni-institucionais podem ser animadores. LERNER SE. *et al.* (1995) revelam os resultados da Clínica Mayo (Rochester, Minnesota, EUA) do emprego da hormonioterapia adjuvante imediatamente após a prostatectomia. Neste

estudo, 812 pacientes com estágio clínico T₃ foram inicialmente tratados com prostatectomia radical, dos quais, 479 (60%) receberam hormonioterapia adjuvante. Com um seguimento mediano de 4,5 anos, observou-se que o estadiamento patológico foi = pT_{2c} em 17% dos pacientes, pT_{3a} a pT_{3c} em 49% e linfonodos acometidos em somente 33%. A sobrevida global aos 5, 10 e 15 anos foi de 86%, 70% e 51% e a sobrevida câncer-específica foi de 90%, 80% e 69%, respectivamente, sem maior mortalidade e morbidade da cirurgia, quando comparados com as obtidas para os pacientes com estádios mais iniciais. Concluem os autores que uma excelente taxa de sobrevida com baixa morbidade pode ser obtida pela cirurgia definitiva associada à hormonioterapia imediata para os pacientes com estágio clínico T₃. Estes dados não são randomizados, mas corroboram com o conceito de que a hormonioterapia imediata associada à cirurgia pode ser benéfica para os pacientes com câncer de próstata localmente avançado.

Com a introdução na prática clínica do PSA e do toque retal como instrumentos de diagnóstico precoce do câncer de próstata, tornou-se cada vez mais freqüente o diagnóstico em pacientes mais jovens, com maior expectativa de vida após o tratamento. Portanto um tratamento adjuvante, como a hormonioterapia, se administrada por tempo prolongado, pode ter os efeitos colaterais a longo prazo mais evidentes.

Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados pelos doentes que receberam alguma forma de tratamento hormonal foram ginecomastia (50%) e algia mamária (40%) quando realizado bloqueio periférico, enquanto naqueles submetidos à castração cirúrgica ou química o

desinteresse sexual, fraqueza muscular, ondas de calor e maior tendência à osteoporose, gerando em alguns casos fraturas patológicas além de estados depressivos foram os achados mais evidentes. (IVERSEN P *et al.*, 1998, SEE WA, *et al.*, 2002). Entre os bloqueadores periféricos do tipo antiandrogênicos não esteróides, as alterações gastrintestinais (diarréia, náuseas e vômitos) e a elevação de enzimas hepáticas (aminotransferases) são mais comuns durante o tratamento com a flutamida, o que ocasiona um percentual expressivo de interrupção ou alteração terapêutica (WYSOWSKI DL & FOURCROY JL, 1996, McLEOD DG; IVERSEN P, 2000). Efeitos adversos, relatados com uso da nilutamida, incluem alterações da acomodação visual e intolerância alcoólica.

Porém, alguns exemplos de sucesso da hormonioterapia adjuvante utilizada no tratamento de cânceres hormônio-sensíveis, como no câncer de mama, incentivaram a elaboração de um grande estudo multiinstitucional, multinacional e inter-continental de larga escala, iniciado em 1995, comparando a bicalutamida adjuvante em alta dose (150mg/dia) *versus* placebo em tumores localizados ou localmente avançados de próstata (estádios T_{1b}-T₄, N₀-N_x,M₀) (WIRTH *et al.*, 2001, SEE *et al.*, 2002). Neste estudo, 8113 pacientes foram inicialmente submetidos à prostatectomia radical, radioterapia ou simplesmente observação, e em seguida, prospectivamente randomizados para tratamento adjuvante com bicalutamida em alta dose ou placebo. Os primeiros resultados foram apresentados com um período curto de acompanhamento mediano (três anos). Houve uma redução significativa do risco de progressão tumoral

objetiva (além da observação do PSA), para os pacientes que receberam a bicalutamida. As análises de sobrevida global e câncer-específica, contudo, necessitam de um período de seguimento maior, visto que o número de eventos até o momento relatados é pequeno, o que impede este tipo de análise. Os autores concluem que o tratamento imediato com bicalutamida 150mg ao dia, tanto isoladamente quanto como adjuvante ao tratamento com intenção curativa, reduz significativamente o risco de progressão tumoral em pacientes com câncer localizado ou localmente avançado de próstata. Advertem, porém, que o maior tempo de seguimento irá determinar se este tipo de tratamento adjuvante associa-se a um benefício de sobrevida para estes pacientes, e que este benefício deve ser balanceado contra os efeitos colaterais da hormonioterapia. Os principais efeitos adversos com o uso da bicalutamida *versus* placebo neste estudo estão demonstrados na TABELA 1.

TABELA 1- EFEITOS COLATERAIS DA BICALUTAMIDA EM ALTAS DOSES COMPARADA COM PLACEBO

	BICALUTAMIDA 150mg (n = 1798)	PLACEBO (n = 1805)
Somente ginecomastia	17,4	5,3
Somente dor no peito	17,6	3,1
Ginecomastia mais dor no peito	47,5	2,1
Calores	9,3	4,6
Síndrome gripal	8,6	9,5
Dor nas costas	8,2	10,9
Impotência	8,0	5,3
Infecção do trato urinário	7,9	6,4
Constipação	7,8	5,7
Hipertensão	7,5	7,1
Dor abdominal	7,3	6,7
Astenia	7,2	6,1
Artralgia	7,1	8,6
Faringite	6,9	6,0
Infecção	6,9	5,3
Incontinência urinária	6,3	5,1
Erupção cutânea	6,3	4,8
Distúrbios do trato urinário	5,8	7,1
Ganho de peso	5,6	2,6
Dor	5,4	6,7
Diarréia	5,1	6,3
Hérnia	5,1	6,2
Bronquite	5,1	4,8
Sonolência	5,1	3,1
Dor pélvica	5,0	5,2
Hematúria	3,9	5,8

Dados apresentados em porcentagens de pacientes com câncer de próstata

Dados atualizados deste estudo descrito anteriormente foram apresentados por SEE W, *et al.* (2003), para avaliar a eficácia da bicalutamida 150mg em adição ao tratamento padrão no risco de progressão do PSA em pacientes com estádios iniciais do câncer de próstata, com seguimento de três anos. Progressão neste estágio foi definida como duplicação do PSA em relação ao valor inicial, ou progressão clínica objetiva ou óbito por qualquer

causa. Houve uma redução de 59% do risco de progressão com a utilização de bicalutamida, quando comparado ao grupo placebo. Análises de subgrupos desta população revelam que houve uma redução significativa do risco de progressão do PSA nos diversos subgrupos de risco, quando estratificados por estágio da doença, escore de Gleason, e PSA inicial. Portanto, a hormonioterapia adjuvante com bicalutamida 150mg reduz significativamente o risco de progressão do PSA, a despeito do paciente ter sido inicialmente tratado com prostatectomia radical ou radioterapia. (FIGURA 5)

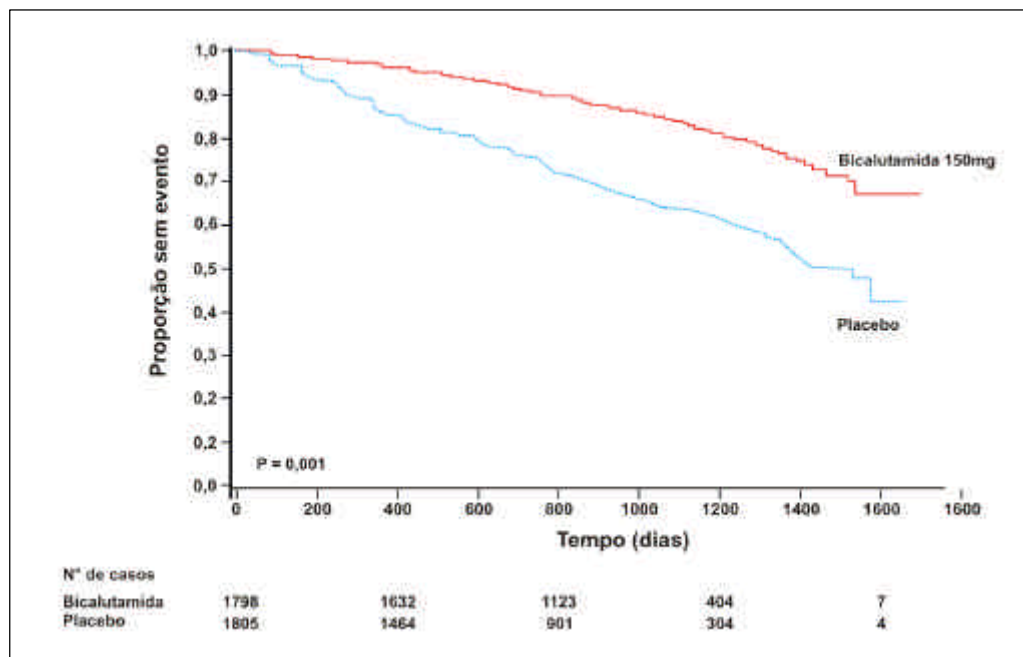


FIGURA 5 - Curva do tempo de duplicação do PSA, quando utilizada bicalutamida em altas doses, comparada com placebo, mostrou uma redução de 59% do risco de progressão do PSA (Fonte: SEE W, et al. 2003)

A análise de sobrevida, contudo, necessita de um período de seguimento maior para que se possa afirmar a eficácia dos antiandrogênicos, neste quesito. Em tais estudos, a qualidade de vida mostra-se significativamente melhor no grupo dos antiandrogênicos não esteróides, comparada aos bloqueios convencionais, principalmente quanto ao interesse sexual e a

capacidade física (SEE WA *et al.*, 2003).

5.2 Bloqueio Androgênico Neoadjuvante à Prostatectomia Radical

O diagnóstico e tratamento precoces do câncer órgão-confinado é um dos principais objetivos no câncer da próstata. Esses pacientes, tratados pela prostatectomia radical, apresentam expectativa de vida comparável aos homens não portadores de câncer prostático (WALSH PC & JEWETT HJ, 1980).

Entretanto, a principal limitação do tratamento curativo, em pacientes com o diagnóstico clínico de câncer localizado, é que, em aproximadamente 50% dos casos, o tumor apresenta extensão extra-prostática ao exame anatomopatológico da peça cirúrgica. Dessa forma, o valor da prostatectomia radical torna-se questionável.

Um possível recurso para melhorar a proporção dos pacientes com doença órgão-confinada e margens cirúrgicas negativas à cirurgia seria a terapia hormonal neoadjuvante. Hipoteticamente o câncer localizado da próstata pode ser sensível à andrógeno-supressão. Logo poderia ser benéfico associar a terapia hormonal neoadjuvante à prostatectomia radical. Segundo VAILANCOURT L *et al.*, 1996, PREZIOSO D *et al.*, 1998 e PREZIOSO D *et al.*, 1999 os seguintes efeitos histológicos decorrem da hormonioterapia adjuvante:

- Diminuição de margem positiva;

- Alterações histológicas que podem impossibilitar o diagnóstico e o uso da classificação de Gleason e, portanto, do prognóstico;

Em 1/3 dos casos há redução do volume tumoral de 30-50%;

- Diminui consideravelmente o peso prostático;
- Margens positivas, invasão de vesículas seminais e/ou linfonodos positivos, ocorrem em 57% dos pacientes tratados somente por cirurgia e em 29% quando associados à terapia hormonal Neo-adjuvante.

Em um estudo avaliando-se a ressecabilidade do tumor juntamente com a resposta clínica após 16 semanas de bloqueio hormonal como terapia neoadjuvante à prostatectomia radical, observou-se um aumento da sobrevida livre de doença em 70% dos casos e de 90% de sobrevida global em cinco anos que se compara favoravelmente aos ensaios clínicos de hormonioterapia neoadjuvante da RTOG (“Radiation Therapy Oncology Group”) para este estágio da doença (POWELL IJ *et al.*, 2002). (FIGURAS 6 e 7)

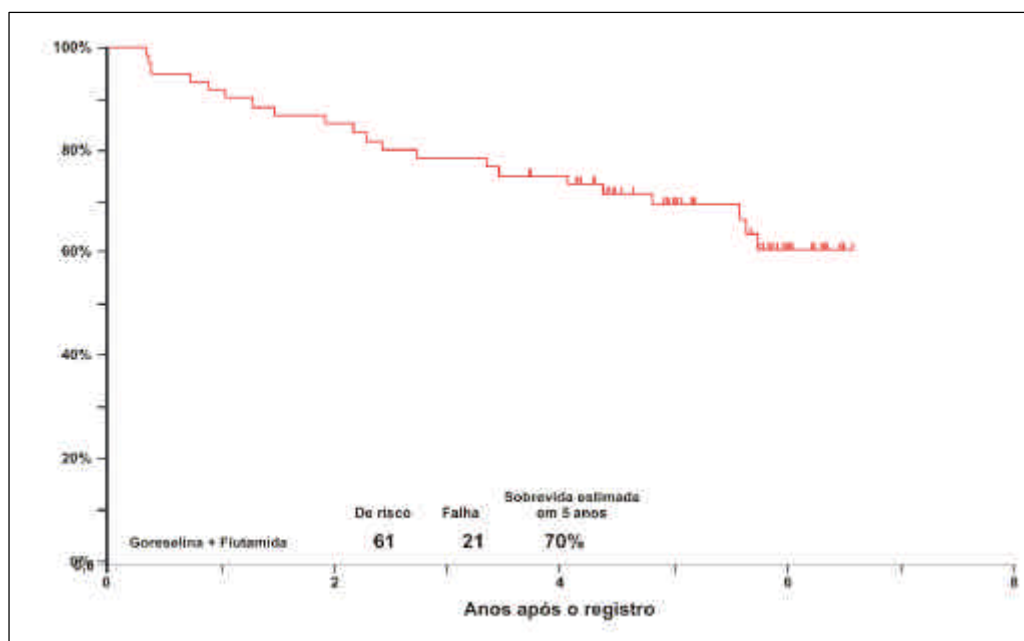


FIGURA 6 - Sobrevida livre de doença em cinco anos ficou em 70% dos pacientes que receberam terapia hormonal neoadjuvante à prostatectomia radical (Fonte: POWELL IJ *et al.*, 2002)

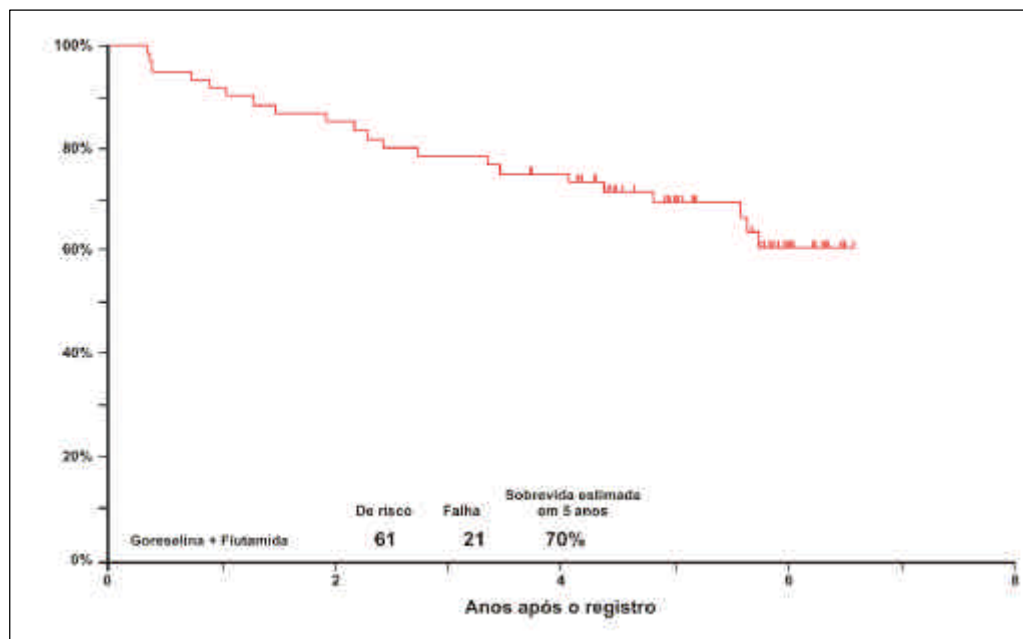


FIGURA 7 - Sobrevivida global em cinco anos ficou em 90% dos pacientes que receberam terapia hormonal neoadjuvante à prostatectomia radical (Fonte: POWELL IJ *et al.*, 2002)

5.3 Bloqueio Androgênico Neoadjuvante à Radioterapia

O estudo RTOG 86-10 analisou 456 pacientes com adenocarcinoma de próstata estágios $T_{2-4}N_0M_0$ em dois grupos. Os pacientes do grupo I (226 pacientes), foram tratados com goserelina 3,6mg cada quatro semanas e flutamida 250mg/dia por dois meses antes e durante radioterapia externa. Ao grupo II (230 pacientes) somente foi aplicada radioterapia. O grupo com tratamento hormonal neoadjuvante mostrou menor percentagem de progressão local ($p < 0,001$), melhor sobrevivida sem progressão da doença e menos incidência de metástases a distância. Não houve diferença significativa na sobrevivida global após cinco anos ($p = 0,7$) (PILEPICH MV *et al.*, 1995).

Um estudo canadense relatou incidência de biopsias

positivas em 65% de pacientes submetidos à radioterapia em dois anos comparado a 28% apenas quando a radioterapia foi precedida de hormonioterapia (LAVERDIERE J *et al.*, 1997). Além de demonstrar o grande número de biópsias positivas após radioterapia em doença localmente avançada, detectou vantagens da terapia hormonal neoadjuvante à radioterapia.

Não há na literatura estudos randomizados de terapia hormonal neoadjuvante nos pacientes com linfonodos positivos e nem somente para pacientes com tumor de alto grau, Gleason 8-10. A comparação entre a terapia hormonal neoadjuvante em curto prazo (três meses antes e durante a radioterapia) com terapia hormonal neoadjuvante mais adjuvante o tempo todo, esta última mostrou-se superior na taxa de progressão local, no tempo de aparecimento das metástases, na sobrevida livre de doença e sobrevida global (HORWITZ EM *et al.*, 2001).

Os esquemas usados têm sido, geralmente, um análogo LHRH (goserelina principalmente) por dois a três meses, precedida por flutamida ou acetato de ciproterona por 30 dias, ou então bloqueio completo com análogo LHRH e antiandrógeno por três meses. O bloqueio hormonal deve ser continuado durante todo o tempo de radioterapia.

5.4 Bloqueio Androgênico Adjuvante e/ou Combinado à Radioterapia

Os resultados desapontadores da radioterapia isolada para câncer de próstata localmente avançado permitiram a difusão do uso combinado da hormonioterapia com radioterapia, iniciado durante ou após a mesma (MIDDLETON RG, 1994). Este conceito surgiu em 1967, quando um estudo randomizado prospectivo comparou a ablação androgênica mais a radioterapia isolada no Centro de Câncer M.D Anderson. Este estudo envolveu 78 pacientes com doença clínica em estágio T₃ de câncer de próstata sendo randomizados prospectivamente recebendo radioterapia externa isolada ou combinada com dietilbestrol, que era introduzido ao final da radioterapia com a finalidade vaga de ablação androgênica. Esta triagem foi conduzida na era pré-PSA e antes do uso rotineiro de se realizar no pós-tratamento biópsias. Os pacientes eram monitorados pelo exame físico, raios-X da pelve e coluna, determinação rotineira da fosfatase ácida prostática e mapeamento ósseo. Vinte seis dos 27 pacientes que receberam radioterapia isolada como tratamento inicial receberam conseqüentemente terapia hormonal como salvação no momento da recaída da doença. Este estudo foi um marco, por representar um estudo prospectivo da radioterapia isolada juntamente com terapia hormonal precoce versus terapia hormonal tardia. Além do mais, obteve um aumento estatisticamente significativo, na sobrevida livre da doença e livre de metástases para os pacientes que receberam terapia hormonal precoce, ou seja, junto com a radioterapia, não apresentando nenhuma diferença na sobrevida global. Uma série de estudos prospectivos randomizados de

hormonioterapia mais radioterapia externa *versus* radioterapia isolada foram realizados. Dois dos três estudos demonstraram um aumento da sobrevida livre da doença para pacientes que receberam terapia combinada, e no terceiro estudo mostrou uma melhora do controle local da doença (MIDDLETON RG, 1994). (QUADROS 4 e 5)

QUADRO 4 - ESTUDOS RANDOMIZADOS DE HORMONIOTERAPIA E RADIOTERAPIA EXTERNA *VERSUS* RADIOTERAPIA EXTERNA ISOLADA

Tratamento Hormonal						
Estudo controle (1° autor)	N° pacientes	Seguimento (ano)	Método	Duração	PSA	Local
ZAGARS (1988)	78	14,5	DES (2 ou 5mg)	Indefinida	Não	NS
FELLOWS (1992)	277	5,2	Orquiectomia	Indefinida	Não	NS
PILEPICH (1995)	456	4,5	LH-RH + Flutamida	4 meses	Sim	P<.001

DES: dietiestilbestrol

NS: não significante

Fonte: PISTERS, L.L. The challenge os locally advanced prostate cancer. *Seminars in Oncology*, v. 26 (2), p. 202-06, 1990.

QUADRO 5 - SOBREVIDA NO ESTUDO RANDOMIZADO COM HORMONIOTERAPIA E RADIOTERAPIA EXTRA *VERSUS* EXTERNA ISOLADA

Sobrevida			
Estudo (1° autor)	Livres de Metástases	Livre da doença clínica	Global
ZAGARS	p < 0,03	p < 0,008	NS
FELLOWS	p < 0,005	NA	NS
PILEPICH	NS	p < 0,001	NS

NS: não significante

NA: dados não avaliados

Fonte: PISTERS, L.L. The challenge of locally advanced prostate cancer. **Seminars in Oncology**, v. 26 (2), p. 202-06, 1990.

Foi demonstrado que o tratamento adjuvante hormonal com análogos LHRH introduzido no início da radioterapia aumentou significativamente a sobrevida específica da doença e a sobrevida global (WIRTH MP & FROEHNER M, 2003). GRANFORS T *et al.* (1998) observaram uma sobrevida maior que 10 anos em pacientes com estágio do tumor T₁₋₄, N₀₋₁ tratados com radioterapia e orquiectomia comparados com aqueles tratados com radioterapia isolada, principalmente beneficiando pacientes com acometimento de linfonodos. Não houve diferença relevante em paciente sem metástases em linfonodos, possivelmente pelo pequeno tamanho da amostra.

A combinação da radioterapia externa e a terapia de deprivação androgênica possuem dois enlaces: a) eliminação dos clones androgênio dependentes nos tumores primários, aumentando a probabilidade de oferecer a dose de radioterapia externa que irá erradicar completamente o tumor local; b) doença micrometastática oculta, sem localização definida para a realização de terapia local (radiação), podendo ser controlada pelo uso de terapia sistêmica (deprivação androgênica) (D'AMICO A. 2001).

O RTOG no protocolo 85-31 estudou 977 pacientes com doença clínica em estágio T₃ (57%), com comprometimento da vesícula seminal ou doença extracapsular pós-prostatectomia (15%), ou com estágio T₀₋₄ N₁ (linfonodos positivos). Resultados mostraram uma melhora significativa no controle local, bioquímico e a distância do tumor em cinco anos quando se fez o tratamento combinado com hormônio ao invés de

radioterapia exclusiva (PILEPICH MV, *et al.*, 2000).

Segundo o Consenso Europeu (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003) acerca do tratamento de câncer de próstata localmente avançado há concordância de que a combinação da radioterapia externa e terapia hormonal propiciou um aumento da sobrevida. Em contraste, estudos estão investigando o uso da neoadjuvante ou adjuvante hormonioterapia em combinação com a braquiterapia sem apresentar ainda resultados consistentes (POTTERS L *et al.*, 2000).

De uma forma geral, parece haver vantagem no tratamento hormonal adjuvante à radioterapia com intenção curativa em pacientes com alto risco em estágio T₃₋₄ de câncer de próstata (PILEPICH MV *et al.*, 1997, WIRTH MP & FROEHNER M, 2003). Contudo, não se tem conhecimento se a melhora da sobrevida pode ser atribuída à terapia hormonal instituída, principalmente em pacientes com risco elevado (com doença localmente avançada ou escore de Gleason alto) decorrentes da deprivação androgênica adjuvante, considerando que em estádios iniciais as diferenças tendem a diminuir (WIRTH MP & FROEHNER M, 2003).

Muitos estudos já foram realizados empregando-se a terapia hormonal adjuvante à radioterapia de forma exclusiva em pacientes com tumor localizado ou localmente avançado. A grande dificuldade que existe na análise destes estudos reside no fato de muitos iniciarem a terapia antes do início da radioterapia, configurando-se, portanto, em terapia neoadjuvante, porém estendendo sua utilização durante e após, impedindo uma análise da utilidade da terapia hormonal

adjuvante isoladamente.

Um estudo randomizado de ZAGARS GK *et al.*, 1988, envolvendo 40 pacientes portadores de estágio clínico T₃ submeteram-se à radioterapia apenas, e um com grupo controle formado por 38 pacientes que se submeteram à radioterapia e hormonioterapia com dietilestilbestrol. O seguimento médio foi de 14,5 anos. Diferença estatisticamente significativa ($p = 0,008$) de sobrevida sem evidência de doença em favor do grupo com terapia hormonal adjuvante foi encontrada, 63% *versus* 35%, em comparação com o grupo submetido apenas à radioterapia. Entretanto, críticas feitas a este trabalho ressaltaram o grande número de óbitos relacionados ao uso de dietilestilbestrol, o que não resultou em melhora da sobrevida global, bem como a falta de grupo controle formado por pacientes que realizaram apenas bloqueio hormonal. Não foram realizadas biópsias pós-radioterapia, e o trabalho foi conduzido na época pré-PSA, o que impediu a observação de falha bioquímica.

Um outro estudo importante é o de (BOLLA M *et al.*, 1997), da EORTC, que randomizou, prospectivamente, 415 pacientes com câncer de próstata localmente avançado ambos os grupos receberam 50Gy de radiação na pelve durante um período de cinco semanas e 20Gy adicional por duas semanas exclusivamente na próstata, o grupo que recebeu tratamento combinado com bloqueador hormonal fez uso de goserelina iniciada no primeiro dia de tratamento, mantido por três anos. Embora o seguimento médio dos pacientes tenha sido considerado curto – 45 meses, observou-se melhora na sobrevida global (79% vs 62%), no índice de recidiva local (97% vs 76%), no tempo de progressão (4,4 vs 6,6 anos) e na

sobrevida livre de doença (85% vs 48%). (FIGURAS 8 e 9)

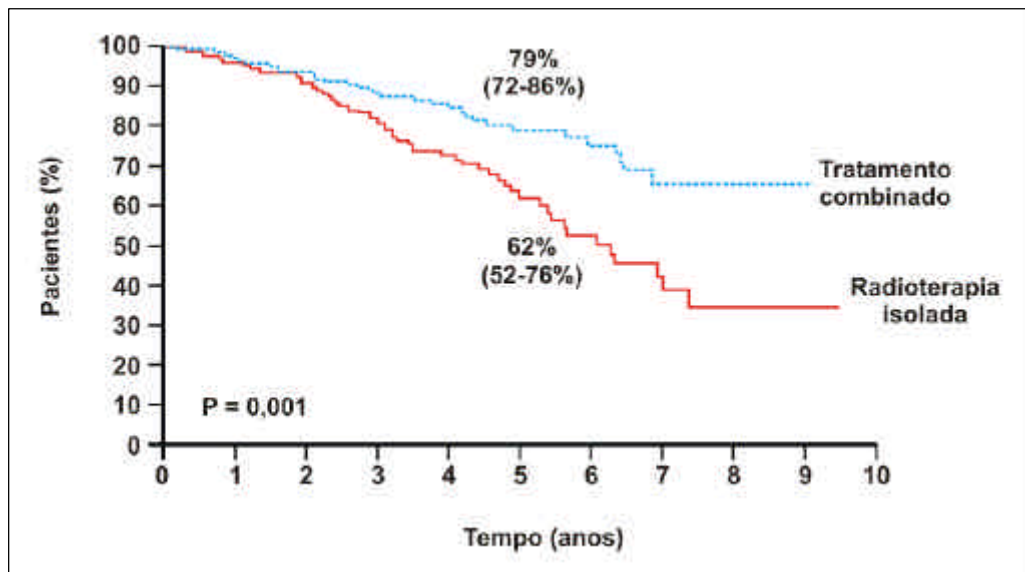


FIGURA 8 - Sobrevida global dos pacientes com câncer de próstata localmente avançado que receberam tratamento combinado (radioterapia + bloqueio hormonal com goserelina) mostrando resultados superiores (79%) versus o grupo que recebeu radioterapia isolada (62%) (Fonte: BOLLA M *et al.*, 1997)

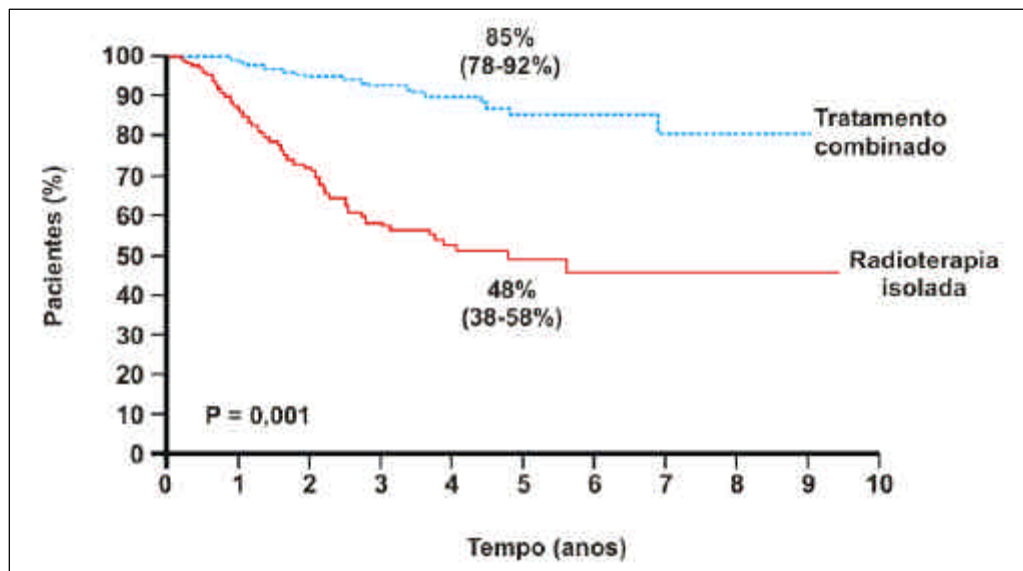


FIGURA 9 - Sobrevida global dos pacientes com câncer de próstata localmente avançado que receberam tratamento combinado (radioterapia + bloqueio hormonal com goserelina) mostrando resultados superiores (85%) versus o grupo que recebeu radioterapia isolada (48%) (Fonte: BOLLA M *et al.*, 1997)

Uma atualização deste estudo EORTC 22863 foi publicada posteriormente (BOLLA M *et al.*, 1999), e manteve os mesmos achados acima, com melhora da sobrevida global estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Neste mesmo trabalho, são publicados os resultados do estudo EORTC 85-10, em que pacientes são randomizados para receber radioterapia *versus* radioterapia e bloqueio hormonal iniciado na última semana de aplicação, e mantido até a recidiva. Esta estratégia melhorou a sobrevida global apenas dos pacientes com tumores de escore de Gleason 8 - 10 ($p = 0,03$). Como em todos os estudos que usam terapia hormonal adjuvante e radioterapia, entretanto, faltam também a este um grupo controle com pacientes que usam hormonioterapia apenas.

HANKS, GE *et al.*, 2003, no RTOG protocolo 92-02 fez estudo randomizado com um grupo de 1554 pacientes, com câncer de próstata localmente avançado, onde todos os pacientes foram submetidos à radioterapia e deprivação androgênica combinada sendo que apenas um grupo de paciente recebeu bloqueio androgênico por longo tempo após terem sido submetidos à radioterapia associada à deprivação androgênica combinada. O critério de seleção destes pacientes foi o estágio T_{2c-4} e com PSA \leq a 150ng/ml.

Os pacientes receberam em um total de quatro meses goserelina e flutamida iniciado dois meses antes e prolongado durante dois meses da radioterapia. A dose usada de radiação foi entre 65 e 70Gy para próstata e de 44 a 50Gy para linfonodos. Os pacientes foram randomizados para receber uma terapia adicional curta e longa que se estendeu por 24 meses com goserelina apenas.

Os resultados decorrentes do uso prolongado de bloqueio androgênico promoveu uma sobrevida global em cinco anos de 80% vs 78,5% ($p = 0,73$) comparado ao período curto de hormonioterapia, porém se for considerado os pacientes com Gleason mais elevado (8 - 10) o benefício foi maior chegando a 81,0% vs 70,7% de sobrevida global ($p = 0,44$).

O RTOG 92-02 conclui que o bloqueio hormonal por tempo prolongado comparado ao período curto quando realizado de forma adjuvante pós-radioterapia para os casos de câncer de próstata localmente avançado promove um benefício na sobrevida específica dos pacientes, principalmente daqueles com Gleason mais elevado (8-10), onde a sobrevida global também foi superior. (FIGURAS 10 a 14)

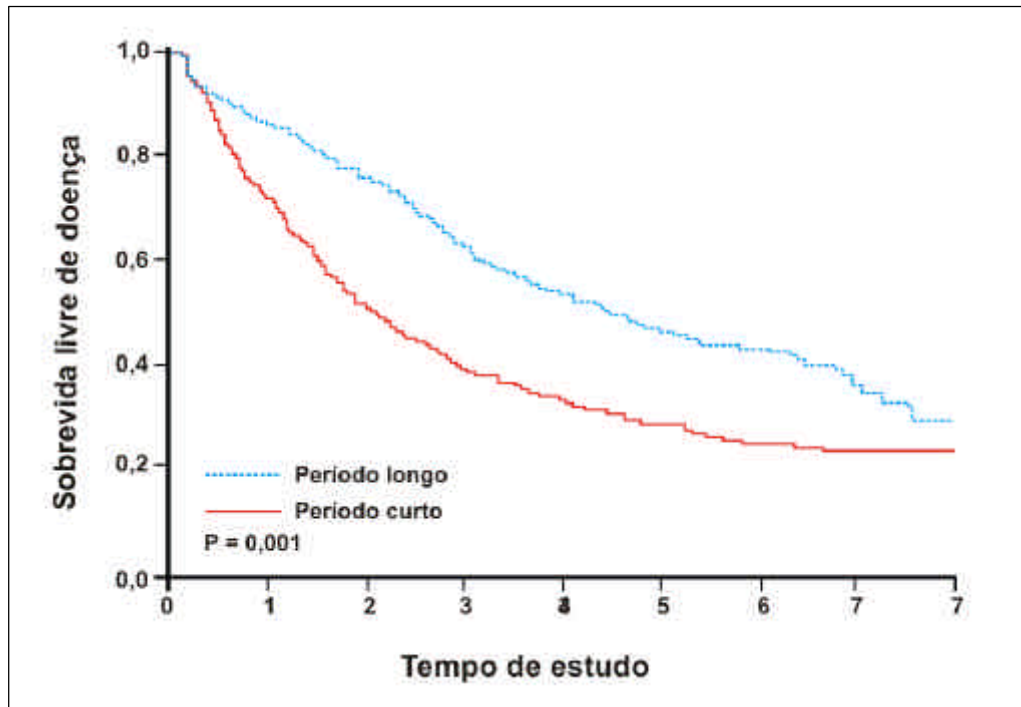


FIGURA 10 - Sobrevida livre de doença considerando de forma global todos os pacientes que receberam terapia hormonal por período curto e longo, respectivamente, associada à radioterapia, demonstrando uma discreta superioridade para o grupo de paciente que recebeu por tempo prolongado (Fonte: HANKS, GE et al., 2003)

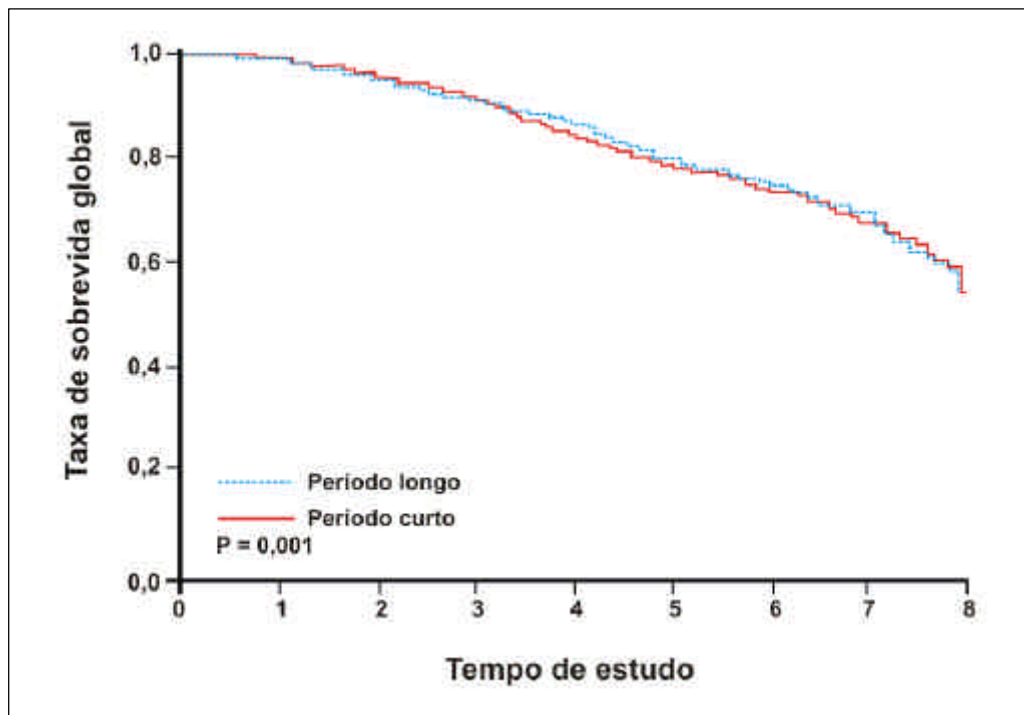


FIGURA 11 - Sobrevida global de todos os pacientes que receberam terapia hormonal por período curto e longo respectivamente associada à radioterapia, demonstrando não haver benefício e nenhum dos grupos (Fonte: HANKS, GE *et al.*, 2003)

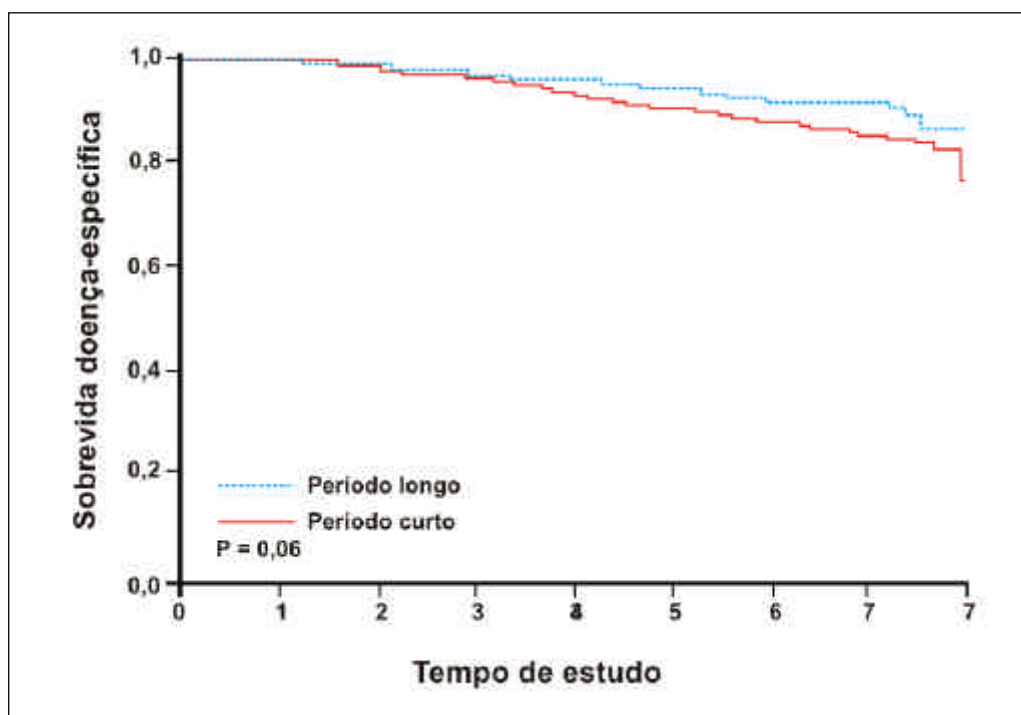


FIGURA 12 - Sobrevida doença-específica dos pacientes que receberam terapia hormonal por período curto e longo respectivamente associada à radioterapia, demonstrando um benefício para o grupo de paciente que recebeu por tempo prolongado (Fonte: HANKS, GE *et al.*, 2003)

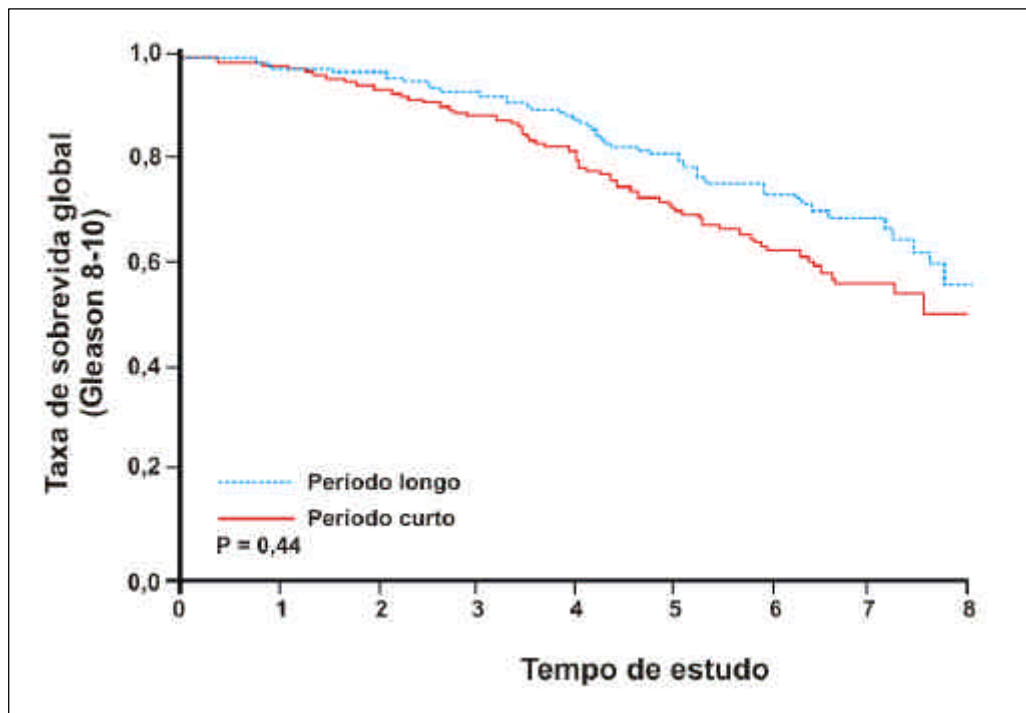


FIGURA 13 - Sobrevida global dos pacientes com Gleason entre 8 e 10 que receberam terapia hormonal por período curto e longo respectivamente associada à radioterapia, demonstrando um benefício para o grupo de paciente que recebeu por tempo prolongado (Fonte: HANKS, GE *et al.*, 2003)

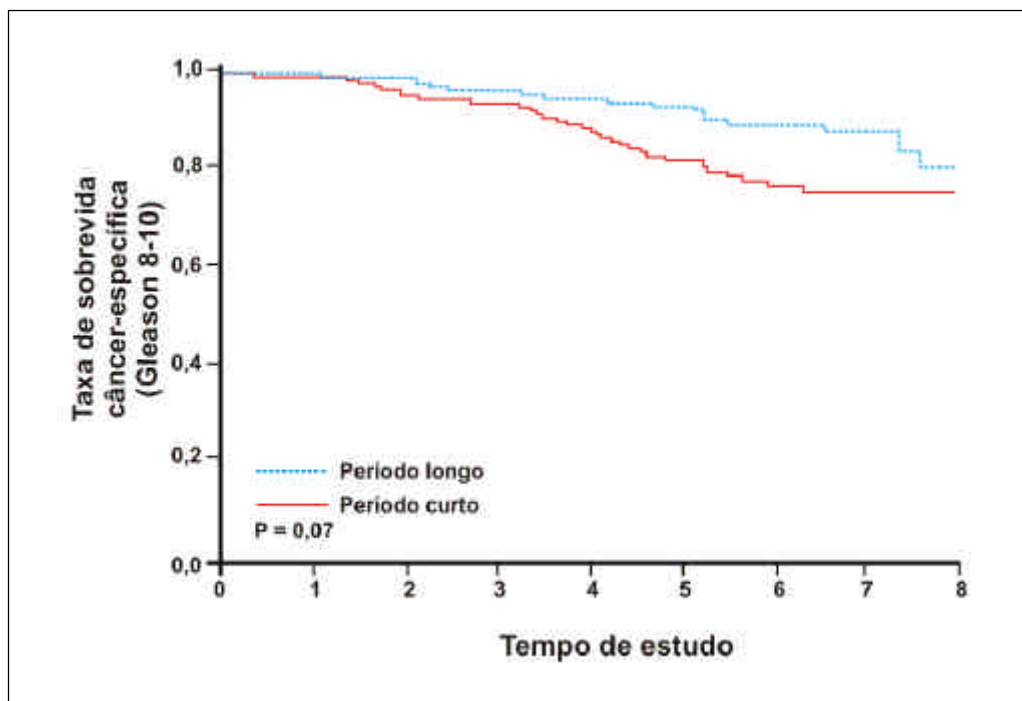


FIGURA 14 - Sobrevida causa específica dos pacientes com Gleason entre 8 e 10 que receberam terapia hormonal por período curto e longo respectivamente associada à radioterapia, demonstrando um benefício para o grupo de paciente que recebeu por tempo prolongado (Fonte: HANKS, GE *et al.*, 2003)

Outros dois interessantes estudos foram os de WIRTH M *et al.*, 2001 e SEE WA *et al.*, 2002, que analisaram o uso de 150mg de bicalutamida em 3063 e 8113 pacientes respectivamente, portadores de câncer de próstata T_{1b}-T₄ N_xM₀, que receberam tratamento padrão (prostatectomia radical ou radioterapia) ou observação apenas, associado ou não ao bloqueio hormonal. Os estudos foram feitos de forma prospectiva e randomizada, com controle duplo-cego com placebo. Embora o seguimento tenha sido curto, de 2,6 e 3,0 anos, notou-se diminuição no risco de progressão da doença no grupo da bicalutamida, comparando-se com o grupo placebo. O curto período de seguimento não permite conclusões acerca da sobrevida global.

VICINI FA *et al.*, 1999 realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre pacientes submetidos à radioterapia e terapia hormonal adjuvante, no período de 1980 a 1998. Seis estudos prospectivos randomizados foram localizados e mostraram melhor controle local e loco-regional do câncer de próstata, bem como da sobrevida livre de doença, mas apenas dois deles mostraram melhora na sobrevida global. Um dos estudos indicou sobrevida câncer-específica estatisticamente significativa maior no grupo com terapia hormonal adjuvante, e outro conferiu um menor número de biópsias de controle negativas com uso desta opção de tratamento hormonal. LAWTON CA *et al.*, 2001 publicaram atualização do estudo RTOG 85-31, com randomização de 945 pacientes portadores de câncer de próstata T₃, dos quais 468 foram submetidos à radioterapia apenas (bloqueio hormonal na recidiva) e 477 a radioterapia e agonista de

LHRH, iniciado na última semana de radioterapia, e mantido indefinidamente. Também aqui o seguimento médio foi considerado curto (5,6 anos). A recidiva local em oito anos foi maior no grupo de radioterapia apenas (37% vs 23%; $p < 0,0001$), bem como a taxa de metástases a distância (37% vs 27%; $p < 0,0001$). A sobrevida livre da doença e a falha bioquímica (PSA $> 1,5\text{ng/ml}$), ambas com $p < 0,0001$, foram melhores no grupo com terapia hormonal adjuvante. A sobrevida global em oito anos, entretanto, não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos, exceto nos pacientes portadores de tumores com escore de Gleason 8-10, que mostraram menor sobrevida global ($p = 0,036$) e câncer específica ($p = 0,019$).

ZAGARS, GK *et al.* (2001) , em um estudo retrospectivo no período de 1984 a 1998 com pacientes que apresentavam doença linfonodal sub clínica, avaliou 255 casos, onde 183 deles receberam bloqueio androgênico isoladamente, e 72 associado a radioterapia, considerando como fatores importantes em sua análise a sobrevida livre de doença e sobrevida global, obtendo uma taxa de sobrevida em cinco, 10 e 13 anos de 83%, 46% e 21% respectivamente com aqueles que receberam somente bloqueio hormonal, e os que receberam radioterapia mais bloqueio hormonal foi de 92%, 67% e 43% respectivamente no mesmo período de avaliação, desta forma podemos concluir que a hormonioterapia como monoterapia dos pacientes com câncer de próstata e linfonodos metastáticos (verificados por linfadenectomia pélvica obturatória) é de eficácia limitada. Há a necessidade de radioterapia da próstata para melhor resultados de sobrevida. Embora os dados do estudo EPC (SEE WA *et al.*,

2001 & WIRTH M & FROEHLER M., 2003) mostrem que há uma redução da taxa de progressão objetiva do tumor para estes pacientes que receberam bicalutamida em alta dose, o estudo não é conclusivo para a sobrevida global e específica da doença, dado o intervalo curto de seguimento destes pacientes. (FIGURA 15)

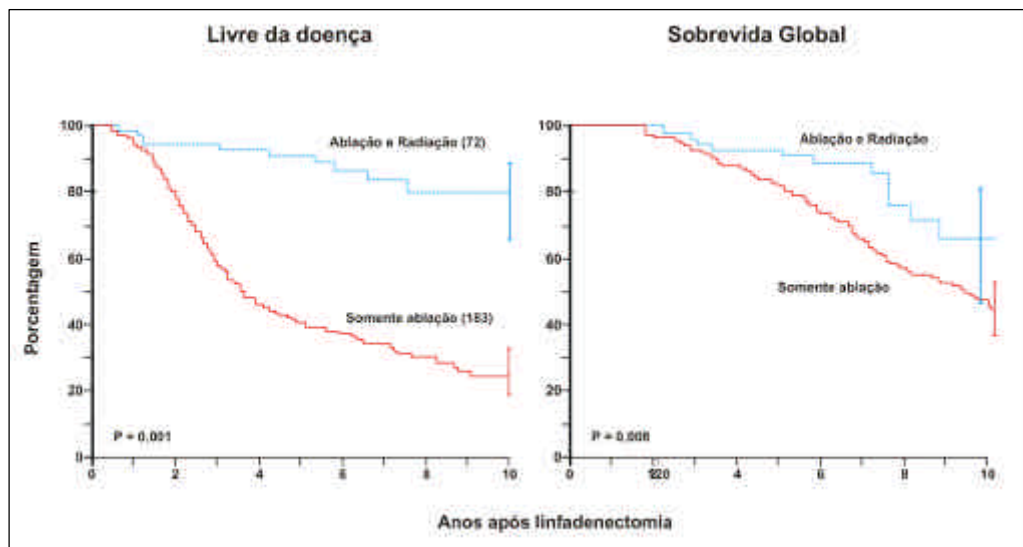


FIGURA 15 - Comparação dos pacientes tratados com bloqueio androgênico isolado versus bloqueio androgênico combinado à radioterapia mostrando uma melhora da sobrevida livre da doença e sobrevida global quando o tratamento foi realizado de forma combinada. (Fonte: ZAGARS ,GK et al., 2001)

Um último trabalho merece menção, o de ZIETMAN AL *et al.*, 1994, que analisou dados de pacientes do “Massachusetts General Hospital” submetidos à radioterapia como monoterapia e estabeleceu como grupos de pior prognóstico para recidiva aqueles com PSA inicial maior que 15ng/ml (independente do estágio), escore de Gleason 8 - 10 e estágios T_{2b}/T_{2c}.

5.5 Bloqueio Androgênico Isolado

A dependência hormonal do câncer da próstata foi estabelecida a mais seis décadas por HUGGINS CB *et al.* (1941), a partir de estudos experimentais, onde verificaram que a administração de testosterona estimulava a secreção e o crescimento da próstata e, inversamente, que a castração ou a administração de estrógenos tinha efeitos opostos.

Desde os primeiros relatos descrevendo os efeitos da deprivação androgênica no câncer de próstata, as taxas de sobrevida em pacientes com esta enfermidade, que recebem tratamento sem pretensões curativa aumentaram. Contudo, grandes esforços têm sido feitos para estabelecer novas formas de tratamento hormonal e aumentar a eficácia deste tipo de terapêutica e diminuir os efeitos adversos. Em função dos programas de triagem de câncer de próstata e sua detecção precoce, resultou em um aumento da proporção de homens que serão confrontados por esse diagnóstico, onde este tipo de tratamento poderá interferir no que se refere a suas atividades físicas e sexuais (WIRTH MP & FROEHNER M, 2003).

A deprivação androgênica pode ser conseguida por da castração, tanto pela orquiectomia bilateral quanto pela terapia agonista LHRH. Ambas abordagens produzem uma rápida resposta no tumor. Entretanto, a clássica castração (cirúrgica ou medicamentosa) não é apropriada, para muitos pacientes, devido os efeitos negativos na qualidade de vida, especialmente a libido e potência sexual. A orquiectomia bilateral é o procedimento terapêutico mais barato, relativamente bem tolerado e que

diminui a testosterona sérica em 90%. É um método seguro, mas psicologicamente devastador (ABRAHAMSSON PA, 2001, IVERSEN P, 2002). Os efeitos colaterais mais importantes são: o trauma cirúrgico, a diminuição da libido, impotência, fogachos e ganho de peso. A orquiectomia é mandatória para complicações ameaçadoras da vida, como compressão medular e hidronefrose bilateral (WIRTH MP & FROEHNER M, 2003).

Os agonistas LH-RH (leuprolide, goserelina e outros) alteram a fisiologia da hipófise e inibem a liberação do LH. Há um aumento do LH circulante durante quatro a cinco dias seguido de supressão da secreção deste hormônio hipofisário. A testosterona sobe e depois baixa a níveis de castração em duas ou três semanas. Durante este período de testosterona alta há estimulação das células do tumor. Vários estudos demonstram que são tão efetivos quanto a orquiectomia e os estrógenos e sem os mesmos efeitos colaterais importantes, além de serem reversíveis (PEELING WD, 1989, IVERSEN P, 2002).

Dois inconvenientes importantes associam-se ao uso dos análogos do LHRH. Entre 50% e 80% dos pacientes apresentam reações vasomotoras (fogachos), que muitas vezes exigem a interrupção do tratamento. Ademais, inicialmente promovem elevação dos níveis de testosterona plasmática e que, em 3% a 8% dos pacientes, pode produzir uma exacerbação clínica da doença, daí a necessidade de usar antiandrogênios concomitantemente (ANDERSON J, 2001). Outro aspecto importante em relação aos análogos do LHRH é que o início da resposta à administração dos mesmos é em média de oito semanas, ao contrário a

orquiectomia ou estrogenterapia, cujos os efeitos podem ser notados após 24 ou 48hs. Este fenômeno deve ser considerado quando se deseja obter um efeito terapêutico imediato com o tratamento endócrino (HUBEN RP & MURPHY GP, 1988).

A monoterapia antiandrogênica constitui uma outra opção de tratamento. Existem dois tipos de antiandrogênios, esteróides e não-esteróides. Os não-esteróides bloqueiam, de modo competitivo, os receptores nucleares citoplasmáticos da testosterona. São, também, denominados de antiandrogênios periféricos não agindo no sistema nervoso central ou testículo, sendo os principais: bicalutamida, flutamida ou nilutamida. Atualmente não são aceitos como monoterapia, mas sim em associação com orquiectomia e análogos LH-RH (GOKTAS S & CRAWFORD ED, 1999). Os efeitos colaterais mais comuns; dor e secreção na mama são conseqüentes da liberação de LH. A flutamida tem como efeitos adversos diarreia, retenção líquida, ginecomastia e toxicidade hepática. A nilutamida apresenta para-efeitos como hepatotoxicidade, dificuldade de adaptação visual, pneumopatia intersticial, efeito antabuse e interferência com o mecanismo de coagulação. A bicalutamida apresenta boa tolerância digestiva (diarreia ocorre em 5 % dos pacientes enquanto na flutamida é 20%), porém pode acarretar ginecomastia, alterações hepáticas e na coagulação (ABRAHAMSSON PA, 2001).

O emprego clínico da flutamida apresenta duas vantagens: estes compostos não aumentam os riscos de acidente cardiovascular e cerca de 70% dos pacientes preservam sua função sexual, daí sua indicação em pacientes que desejam manter sua função sexual (SOGANI PC *et al*, 1984).

Uma grande triagem randomizada (TYRRELL CJ *et al.*, 1998) com 1453 pacientes foi realizada comparando a terapia monoterápica com bicalutamida (150mg/dia) com castração como tratamento paliativo para estágio M₁ ou T₃/T₄ M₀ de câncer de próstata. A monoterapia com bicalutamida foi equivalente à eficácia da castração em pacientes com estágio M₀, mas teve sobrevida menor em pacientes submetidos à castração no subgrupo M₁. Contudo, a qualidade de vida e tolerabilidade foram melhores com o uso da bicalutamida. A monoterapia com bicalutamida (150mg/dia) melhora a sobrevida dos pacientes com doença localmente avançada sem metástase, não havendo significativa diferença da conseguida pela castração, porém possui menos efeito na qualidade de vida do paciente, particularmente na capacidade física e interesse sexual (IVERSEN P, 2002). Portanto, a monoterapia com bicalutamida representa uma terapêutica valiosa, especialmente para pacientes jovens e sexualmente ativos com doença localmente avançada. Contudo, evidências mostram que a castração é mais efetiva que a monoterapia com bicalutamida em homens com elevada carga tumoral (PSA maior que 400µg/ml) (WIRTH M *et al.*, 2001).

O uso terapêutico da flutamida ou nilutamida como monoterapia alternativa na doença localmente avançada, não tem sido estudado de forma extensiva. Não há estudos comparativos da monoterapia com nilutamida *versus* castração (ou qualquer outra terapia hormonal), exceto um estudo realizado com pacientes em estágio com doença metastática (IVERSEN P, 2002).

Os antiandrogênios esteróides, acetato de ciproterona, são progestágenos que atuam primariamente na inibição da liberação do LH hipofisário e conseqüentemente reduzindo a secreção testicular de androgênios assim como realizando o bloqueio de seus receptores. Embora sua ação na fase inicial do tratamento tenha eficiência semelhante à dos estrógenos, com o passar do tempo, como ocorre com todos os progestágenos, existe diminuição da ação supressiva sobre o LH, sendo necessárias pequenas doses de estrógenos para a manutenção dos baixos níveis de testosterona. A terapia com acetato de ciproterona resulta em disfunção sexual, além de poder causar problemas cardiovasculares, hepatotoxicidade, ginecomastia e dor nos mamilos. Não apresenta os efeitos colaterais na habilidade de concentração, letargia, fogachos, como vistos após orquiectomia ou análogos LH-RH (SMITH JA Jr., 1987, ABRAHAMSSON PA, 2001).

Em duas triagens combinadas randomizadas IVERSEN P *et al.*, (2000) envolvendo um total de 480 pacientes com doença localmente avançada (estádio T₃/T₄), a monoterapia com bicalutamida (150mg/dia) *versus* o bloqueio androgênico combinado com flutamida ou nilutamida com antiandrogênios, não ocorreram diferenças significativas na progressão da sobrevida livre e na sobrevida global.

Uma castração medicamentosa também pode ser conseguida com os estrógenos, promovendo uma retroalimentação negativa na hipófise, impedindo a produção de LH e conseqüentemente reduzem os valores séricos da testosterona á níveis de castração. Convém ressaltar que

além de inibir a produção de testosterona, os estrógenos em doses elevadas têm uma ação citotóxica direta sobre as células prostáticas, efeito este observado experimentalmente em cultura de células derivadas de câncer da próstata (FERRO MA *et al.*, 1991, GRANFORS T *et al.*, 1998).

Sob o ponto de vista clínico, os índices de respostas (objetivas e subjetivas) aos estrógenos situam-se em torno de 70%, valores esses semelhantes aos observados com a orquiectomia. Os inconvenientes do uso de estrógenos relacionam-se com complicações cardiovasculares (infarto do miocárdio, trombose venosa, e embolia pulmonar), observadas quando se administram doses elevadas da medicação, e com ginecomastia, impotência sexual que surgem em quase todos os pacientes (FERRO MA *et al.*, 1991).

Em um estudo realizado em 1967, nos Hospitais dos Veteranos, 2052 pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo tratado com estrógeno (dietilestilbestrol 5mg/dia) teve mais mortes por problemas cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais do que o grupo que recebeu placebo, de tal maneira que, embora o último grupo tenha tido mais mortes por câncer, a sobrevivência dos dois grupos foi igual (WIRTH MP & FROEHNER M, 2003).

Finalmente, há drogas capazes de inibirem a síntese dos esteróides a níveis de adrenais, como a aminoglutetamida e o cetoconazole; este último também inibe a síntese hormonal testicular (TAPLIN ME & HO SM, 2001). A utilização do cetoconazol em altas doses (400mg três vezes ao dia) acompanha-se de supressão imediata dos níveis de testosterona e resposta objetiva em 81% a 100% dos pacientes. Apesar de sua eficiência,

o emprego clínico do cetoconazole apresenta dois inconvenientes. Efeitos colaterais ocorrem em cerca de 95% dos pacientes, representados principalmente por astenia e anorexia (60%), náuseas e vômitos importantes (36%), eczema e queda de pêlos (41%) e edema de membros (10%) o que obriga a suspensão do tratamento em cerca da metade dos pacientes. Ocorre também após quatro a oito semanas de utilização, na maioria dos casos, “escape” dos níveis séricos da testosterona, o que limita muito o seu emprego por longo tempo. O emprego da aminoglutetamida em pacientes com câncer da próstata acompanha-se de resultados pouco alentadores com resposta em apenas 20% dos casos. Este fato, associado à ocorrência freqüente de efeitos colaterais, reduziram o entusiasmo pelo seu uso nesta situação clínica, ficando reservado para o grupo de drogas de segunda linha (PONT A, 1987).

Pesquisas recentes vem estudando o uso do ZD 1839 (“Iressa”), um ativo oral, seletivo do fator de crescimento do receptor epidérmico inibidor da tirosina quinase (EGFR-TKI), o qual bloqueia o sinal de crescimento do tumor. Resultados preliminares de uma triagem em Fase I demonstrou que o ZD 1839 possui uma tolerabilidade aceitável e possui eficácia clínica em vários tipos de tumor, incluindo câncer de próstata hormônio-resistente (ANDERSON J, 2001).

5.5.1 Bloqueio androgênico completo

A presença de níveis significativos de dihidrotestosterona em células prostáticas de indivíduos tratados com orquiectomia ou estrogênio-terapia e a ocorrência de testosterona provinda tanto da adrenal como da conversão de androstenediona, no plasma de pacientes orquiectomizados, geraram o conceito de que andrógenos adrenais pudessem exercer um efeito estimulador sobre a proliferação das células prostáticas, após a supressão dos andrógenos testiculares. Como consequência, passou-se a preconizar o bloqueio androgênico completo como forma de melhor controlar a evolução do câncer de próstata. Também chamado de bloqueio androgênico combinado ou total, utiliza modo combinado um antiandrogênio periférico e alguma forma de castração, quer cirúrgica ou medicamentosa, visando abolir toda a estimulação que o hormônio masculino possa provocar sobre as células malignas. Segundo estes autores, a progressão do tumor após instituição prévia de terapêutica endócrina clássica (orquiectomia ou estrogênio-terapia) resultaria não da emergência de células andrógenos-resistentes, mas, ao contrário, de um aumento da sensibilidade das células neoplásicas à testosterona e a dihidrotestosterona (DHT) remanescente nestes casos (LABRIE F, 1984, IVERSEN P, 2002).

O primeiro estudo importante a demonstrar superioridade do Bloqueio Androgênico Completo (BAC) foi conduzido pelo “National Cancer Institute Intergroup Program” em 1989 (CRAWFORD ED *et al.*, 1989), no qual foram analisados 603 homens portadores de carcinoma prostático metastático. Pacientes que receberam leuprolide e flutamida tiveram maiores sobrevidas

global e livre de doença, quando comparados com aqueles que receberam leuprolide e placebo. Melhores resultados foram observados em doença metastática mínima, visto que a sobrevida média foi de 61 meses *versus* 40 meses na monoterapia. Esses dados demonstram que talvez em estágio T₃ exista uma boa perspectiva para o uso do tratamento combinado. Uma recente meta-análise em 2002 BOCCON-GIBOD L *et al.* (2003), mostraram um aumento significativo da sobrevida em cinco anos em pacientes com BAC, comparados com aqueles pacientes submetidos a orquiectomia, mas tal benefício era restrito para o subgrupo com melhores prognósticos e um aumento da prevalência dos efeitos adversos associado aos antiandrogênicos. Uma outra meta-análise conduzida pelo “Prostate Cancer Trialists’s Collaborative Group” em 2000 BOCCON-GIBOD L *et al.* (2003) obtiveram aumento da sobrevida em cinco anos comparado com orquiectomia ou tratamento com análogos GnRH isolado, porém não se constatou aumento significativo da sobrevida em pacientes com tumores em maiores extensões.

Contudo, muitos estudos não têm demonstrado um benefício significativo na sobrevida com BAC, comparado com orquiectomia e tratamento com GNRHa. Outra meta-análise concluiu que não há significativa diferença na sobrevida entre os pacientes que receberam BAC e aqueles submetidos a orquiectomia, sem concomitância da terapia antiandrogênica (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003). Uma meta-análise (PROSTATE CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROIP, 2000) com 8275 pacientes comparando castração cirúrgica ou medicamentosa com BAC, não mostrou aumento significativo na sobrevida associada ao bloqueio máximo.

Esta discrepância entre as conclusões, refletem a heterogenicidade dos dados obtidos das meta-análises de uma série de estudos, em contraste com os controles realizados em condições de triagem individual (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003). Evidências conclusivas da superioridade do bloqueio androgênico completo (BAC), em comparação com a castração isolada como tratamento primário para câncer de próstata metastático não tem obtido resultado, apesar do grande número de triagens randomizadas. Contudo, a utilização do BAC no câncer localmente avançado não metastático deve ser reservada para as triagens randomizadas (WHIRTH MP & FROEHNER M, 2003).

5.5.2 Bloqueio androgênico intermitente

Outro tema polêmico é bloqueio androgênico intermitente, o qual visa impedir ou refrear o desenvolvimento da população não-hormônio dependente, ao retardar o aparecimento da resistência aos antiandrogênicos, uma vez que a maioria dos carcinomas prostáticos torna-se resistente à manipulação hormonal, em vigência da terapia antiandrogênica (ABRAHAMSSON PA, 2002, BRUCHOVSKY N *et al.*, 1994). Estudos experimentais preliminares com deprivação antiandrogênica intermitente em animais sugere que esta estratégia pode postergar a insensibilidade hormonal em clones hormônio-dependentes, podendo melhorar a qualidade de vida em estudos humanos (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003). Gleave e seu grupo de Vancouver em 1996

estudaram experimentalmente o carcinoma Shionogi em ratos, que se presta à comparação por ser andrógeno-dependente com o adenocarcinoma de próstata humano. Com ablação hormonal intermitente, os tumores tiveram escape hormonal mais tardiamente. Neste trabalho canadense foram também tratados 47 pacientes. No primeiro ciclo do tratamento é feita a ablação androgênica até obter PSA de 0,2ng/ml. No segundo ciclo o paciente é seguido apenas com PSA mensal. Quando este chega a 20ng/ml o tratamento é restituído. Os ciclos são repetidos até que ocorra o escape hormonal. A hipótese é que as células resistentes, novamente expostas ao andrógeno, readquirem a hormoniodependência. Os pacientes têm volta da libido, potência e energia no período sem tratamento. Dados de experiência clínica sugerem que os benefícios dos resultados podem ser conseguidos com regimes de deprivação androgênica intermitente, em ciclos de oito meses, intercalando com períodos sem tratamento (BOCCON-GIBOD L *et al.*, 2003).

Esta modalidade de tratamento visando a recuperação intermitente da função sexual e os efeitos anabólicos dos androgênicos têm sido relatada por alguns autores. Os resultados reportados são conflitantes. Em alguns pacientes submetidos à estrogenerioterapia por longo tempo os níveis de testosterona não se mostraram elevados após a suspensão da mesma, provavelmente por lesões permanentes nas células testiculares decorrentes do tratamento. A experiência relatada é pequena e estudos mais criteriosos são necessários para que se aplique esta modalidade ao câncer de próstata (POMPEO, 2003).

O efeito da morte celular programada (apoptose) induzido pela supressão hormonal é temporário e não elimina completamente a carga tumoral do carcinoma prostático. Não está claro se a geração de um estado de hormono-independência ocorre por mecanismo de diferença e adaptação celular e por seleção de clones originalmente refratários. Diversos modelos experimentais (carcinoma prostático Shionogi, carcinoma mamário na rata Dunning R 3327, o human LNCAP) têm estudado o efeito da ablação e restituição celular dos androgênios (intermitência), mostrando um aumento no tempo da progressão do tumor até a hormônio-independência. A evidência disponível hoje sobre ablação androgênica intermitente (AAI) provém de séries de casos não aleatorizados, com um escasso número de pacientes, que sugerem a viabilidade da intermitência de induzir múltiplas respostas clínicas e de PSA consecutivas, assim como um evidente benefício na qualidade de vida dos pacientes e nos custos. Não existe, no entanto, evidência sobre o efeito da AAI no tempo de progressão clínica, nem na sobrevida, quando comparado com o bloqueio contínuo. Na atualidade encontra-se em curso um protocolo de fase II nº 9346 do SWOG, comparando orquiectomia ou bloqueio androgênico máximo vs bloqueio androgênico máximo intermitente com goserelina mais bicalutamida (BRUCHOVSKY N *et al.*, 1994).

5.5.3 Opções de monoterapia para bloqueio androgênico

Não existe diferença estatisticamente significativa na sobrevida global, sobrevida livre de doença nem sobrevida livre de progressão, entre a orquiectomia bilateral, os análogos LH-RH e o dietilestilbestrol 3mg/dia, para o tratamento do câncer de próstata localmente avançado.

Mesmo não existindo estudos que comparem diretamente as diferentes moléculas de análogos da LH-RH, a evidência indireta sugere que não existem diferenças significativas entre elas (SEIDENFELD J *et al.*, 2000).

Existe tendência para uma menor sobrevida global ao comparar a monoterapia com antiandrogênicos não esteróides e a castração cirúrgica ou medicamentosa com análogos LHRH. Três de oito estudos comparativos desfavorecem o uso de monoterapia com antiandrogênicos enquanto que os cinco restantes não encontram diferenças significativas. Os estudos que comparam a monoterapia com acetato de ciproterona vs orquiectomia ou dietilestilbestrol não apresentam diferenças. A suspensão do tratamento por efeitos secundários é de 4 - 10%, com o uso de antiandrogênicos (principalmente por intolerância gastrointestinal) *versus* 0-4% com o uso de análogos LHRH (HEDLUND PO *et al.*, 1997, AHCP, 1999).

5.5.4 Bloqueio androgênico completo *versus* monoterapia

Duas revisões sistemáticas avaliam a evidência disponível sobre 18 estudos (5485 pacientes) e 20 estudos (6320 pacientes) respectivamente. Não existe diferença estatisticamente significativa na sobrevida global em um a dois anos entre os pacientes tratados com bloqueio androgênico máximo (castração cirúrgica ou médica com análogos da LHRH + antiandrogênicos associados). Três estudos de 13 que reportam sobrevida global em cinco anos informam uma diferença significativa em favor do bloqueio máximo que chega a 5%. A suspensão do tratamento por efeitos secundários ocorre em mais que 10% na terapia combinada em comparação com até 4% na monoterapia. Só um estudo fornece dados sobre a qualidade de vida favorecendo a monoterapia. O significado clínico desta diferença estatisticamente significativa em cinco anos a favor do bloqueio máximo é questionável, pela magnitude da mesma, a baixa proporção de estudos com dados ha cinco anos e a evidente desvantagem em termos de efeitos secundários e custo (SEIDENFELD J, 2000, SCHMITT B *et al.*, 2001, TYRRELL CJ *et al.*, 2000).

5.5.5 Bloqueio androgênico precoce *versus* tardio

Três estudos, dois de “Veterans Administration Cooperative Urological Research Group” e um da “Medical Research Council”, fornecem informações sobre o bloqueio androgênico precoce vs tardio em pacientes com câncer localmente avançado e metastático. A meta-análise não encontra diferença na sobrevida global em cinco anos. O estudo do MRC informa diferenças significativas na incidência de eventos esqueléticos agudos em pacientes com metástases em favor do tratamento precoce (ou seja, pacientes assintomáticos) *versus* o tratamento tardio (ou seja, pacientes sintomáticos) (MRCPC-GROUP, 1997).

5.5.6 Tratamento hormonal de segunda linha

O câncer da próstata hormônio-refratário (CAPHR), evento mais observado na doença disseminada, tem prognóstico adverso, pois não é passível de uma cura efetiva, e a doença localmente avançada pode se apresentar com esta situação clínica. A sobrevida mediana destes pacientes é de 18 meses. Manipulações hormonais secundárias são procedimentos utilizados há várias décadas. Entretanto, essa abordagem terapêutica modificou-se nos últimos anos devido a importantes avanços no conhecimento da biologia do câncer da próstata. Hoje sabe-se que o câncer da próstata é composto por um grupo heterogêneo de células tumorais, com a possibilidade de muitas destas ainda reterem o seu fenótipo original e poderem responder a diversas manipulações hormonais alternativas apesar

dos níveis mínimos de testosterona circulante. Estas informações promoveram uma definição de sensibilidade hormonal para o câncer da próstata em:

- a) Andrógeno dependente ou sensível (responde a supressão do andrógeno);
- b) Andrógeno independente ou insensível (resistente a supressão do andrógeno, mas sensível a manipulações hormonais);
- c) Hormônio resistente (resistente a qualquer manipulação hormonal).

Esta classificação é de utilidade para comparações terapêuticas futuras, pois representam grupos de pacientes diversos (SCHER HI *et al.*, 1997).

As opções de tratamento atuais são: manipulações secundárias de antiandrogênicos; terapia estrogênica e terapêutica contra a formação de esteróides das supra-renais. Um dos problemas na interpretação dos resultados de estudos antigos é que mais de 70% dos pacientes com CAPHR inicialmente não apresentam doença mensurável, informação necessária segundo os critérios do “National Prostate Cancer Project” (NPCP) e “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) utilizados pelos estudos no passado. Devido ao fato destes tratamentos serem paliativos, a queda do PSA, usualmente maior ou menor de 50% do valor original, é considerada hoje o parâmetro mais adequado para avaliar objetivamente a resposta terapêutica.

Em geral, indica-se a terapia hormonal secundária para pacientes com câncer da próstata andrógeno dependente que apresentam elevação do PSA após o bloqueio androgênico clássico (OH WL & KANTOFF PW, 1998).

Algumas poucas evidências sugerem que mesmo tumores considerados resistentes ao tratamento hormonal podem permanecer sensíveis aos andrógenos e crescer se expostos a qualquer aumento da testosterona.

FOWLER JE Jr. & WHITMORE WF Jr. (1982) relataram progressão em 87% dos pacientes com CAPHR tratados com testosterona exógena antes de quimioterapia. O “Eastern Cooperative Oncology Group” (TAYLOR *et al.*, 1993, SILVER *et al.*, 1991) em estudos retrospectivos analisou 55 (16%) pacientes de um total de 205 e não documentou ganho de sobrevida nesta situação. Entretanto, neste último estudo a sobrevida mediana do grupo foi de somente seis meses, sugerindo casos extremamente desfavoráveis.

Seis estudos selecionados com cerca de 220 pacientes documentam que a retirada do anti androgênico nos pacientes em uso de BAC como tratamento inicial do câncer da próstata refratário, metastático ou não, promove queda do PSA (>50%) em cerca de 15-30% dos casos (FIGG *et al.*, 1995, NIEH PT, 1995, HERRADA J *et al.*, 1996, SCHER HI *et al.*, 1997, SCHELLHAMMER PF *et al.*, 1997). Em média a duração da resposta é de três a cinco meses, mas pode variar até dois anos. Não existem fatores prognósticos conhecidos que prevêm quais os pacientes que irão

responder a esta manipulação hormonal, incluindo status Karnofsky, hemoglobina, PSA, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina e albumina. Uma das possibilidades sobre o mecanismo fisiopatológico envolvido nesta abordagem terapêutica baseia-se na mutação do receptor androgênico, que se tornaria estimulado por drogas antiandrogênicas, similares ao hormônio natural (TAPLIN ME *et al.*, 1995).

FOWLER J E Jr. *et al.* (1995) adicionaram flutamida em 50 pacientes com câncer da próstata metastático castrados cirurgicamente que evoluíram com elevação do PSA. Em 54% dos pacientes houve redução do PSA. SCHER HI *et al.* (1997) documentaram queda do PSA com 200mg de bicalutamida em 2/13 pacientes com câncer da próstata metastático com progressão. Este fenômeno também foi descrito com outro anti androgênico e estrógenos (GOMELLA LG *et al.*, 1997). Entretanto, não está claro se há aumento global da sobrevida.

A vida média da bicalutamida é de sete dias, enquanto que a flutamida, com menor afinidade bioquímica pelo receptor androgênico, é de seis horas (FURR BJA, 1993). Laboratorialmente, sabe-se que enquanto a flutamida e a nilutamida estimulam o receptor das células LNCAP (que tem uma mutação puntiforme na região do domínio de ligação com o esteróide), a bicalutamida bloqueia a sua atuação e o crescimento celular. Assim, é provável que os diferentes anti androgênicos tenham diferentes relações funcionais com o receptor androgênico. SCHER HI *et al.* (1997) utilizou 200mg/dia de bicalutamida em 26 pacientes com CAPHR tratados previamente com flutamida e 10/26 (38%) tiveram queda

significativa do PSA (>50%). As respostas foram semelhantes nos pacientes com (5/12) e sem (5/14) queda anterior do PSA quando da retirada da flutamida. JOYCE R *et al.* (1997) utilizaram 150mg/dia de bicalutamida em 31 pacientes com CAPHR, 7/31 (23%) apresentaram queda significativa do PSA. Destes sete, seis haviam utilizado flutamida previamente. Há somente um relato de eficácia da nilutamida em substituição à flutamida (EASTHAM JA & SARTOR O, 1998). Não foram encontrados relatos da efetividade da substituição da bicalutamida por flutamida ou nilutamida.

5.5.7 Outras opções medicamentosas

5.5.7.1 Acetato de megestrol

O acetato de megestrol é um anti androgênico esteróide com atividade progestacional utilizado há vários anos para pacientes com CAPHR. Dois estudos (CROMBIE C *et al.*, 1987, PATEL SR *et al.*, 1990) documentaram menos de 10% de respostas objetivas.

Um estudo recente randomizou 149 pacientes para altas e baixas doses de acetato de megestrol e evidenciou queda do PSA em 8% dos casos (DAWSON NA *et al.*, 2000). Efeitos colaterais incluíram tromboflebitas e retenção hídrica, desta forma é uma droga de uso limitado.

5.5.7.2 Estrógeno

O tratamento com estrógenos pode produzir respostas clínicas em pacientes que falham o bloqueio androgênico, sugerindo um mecanismo tóxico celular além daquele simplesmente obtido pelo bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-testicular. Três estudos recentes com 281 pacientes tratados com dietilestilbestrol 1-3mg/dia documentaram queda significativa do PSA em 26 a 66% dos casos (SMITH DC *et al.*, 1998, ROSENBAUM E *et al.*, 2000). FERRO MA (1991) utilizou difosfato de estilbestrol 1g endovenoso duas vezes ao dia em 29 pacientes e 13/29 (45%) obtiveram queda significativa do PSA.

5.5.7.3 Aminoglutetamida

É postulado que alguns tumores de pacientes com CAPHR podem ser estimulados pelos 5-10% de andrógenos produzidos pelas supra-renais. A aminoglutetamida, droga que bloqueia a hidroxilação dos hormônios esteróides e induz a um estado de adrenalectomia química, tem sido usada, há anos, em conjunto com glicocorticóides, para estes casos. Embora respostas clínicas de até 30% tenham sido relatadas, DAWSON NA (1993) revisou 13 ensaios clínicos do uso de aminoglutetamida (250mg/dia até um máximo de 1000mg/dia) mais hidrocortisona e encontrou respostas parciais em 9% dos casos.

5.5.7.4 Cetoconazole

O cetoconazole também bloqueia a produção de hormônios esteróides. Três estudos randomizados com 221 pacientes demonstraram queda significativa do PSA em 27 a 63% (SMALL EJ & VOGELZANG NJ, 1997, SMALL EJ *et al.*, 2001, MILLIKAN R *et al.*, 2001). No estudo CALGB 9583 (SMALL EJ *et al.*, 2001) o grupo de pacientes que recebeu cetoconazole concomitante à retirada do anti androgênicos apresentou 27% de queda do PSA e 13% de diminuição das lesões mensuráveis, resultados significativamente superiores ao grupo que só foi submetido à retirada dos anti androgênico. O problema do seu uso refere-se à alta toxicidade da droga nas doses habitualmente empregadas (400mg/3x/dia), embora haja sugestão que metade desta dose possa ser efetiva (HARRIS KA *et al.*, 2001).

5.5.7.5 Glicocorticóides

Doses baixas de corticóides inibem o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e diminuem a produção de andrógenos adrenais. TANNOCK L *et al.* (1989) trataram 37 pacientes portadores de CAPHR com 10mg de prednisona e referiram que 40% melhoraram a qualidade de vida após um mês, mas somente 20% deles mantiveram as respostas por período mediano de quatro meses. Em um estudo randomizado comparando prednisona vs prednisona mais mitoxantrona, o mesmo grupo evidenciou (PATEL SR *et al.*, 1990, DAWSON NA *et al.*, 2000) que (21%) dos pacientes no braço com prednisona somente haviam obtido uma queda

significativa do PSA (TANNOCK L *et al.*, 1996). KANTOFF PW *et al.* (1999) encontraram resultados similares: 22% de queda do PSA em 123 pacientes randomizados para 40mg/dia de prednisona. Em ambos os estudos as respostas clínicas foram de curta duração e os pacientes que utilizaram mitoxantrona mais prednisona obtiveram melhores resultados. Não está claro se existe diferença de resultados quando o esteróide é utilizado após a falha da retirada do anti androgênico ou concomitante à retirada do antiandrogênico nos casos com BAC.

5.5.8 Combinação das drogas de segunda linha

FARRUGIA D *et al.* (2000) relatou uma série de 34 pacientes com CAPHR tratados com uma associação de dietilestilbestrol 1mg/dia mais hidrocortisona 40mg/dia. Para 19/34 pacientes este tratamento foi utilizado como segunda linha e para 15/34 como terceira ou quarta linhas. Treze para trinta e quatro obtiveram queda do PSA >50% e a média de tempo para progressão foi de quatro a seis meses.

6 - Conclusões

a. Não existem estudos prospectivos e randomizados que comparem as diversas formas de tratamento cirúrgico versus radioterápico do câncer de próstata localmente avançado.

b. A hormonioterapia adjuvante à prostatectomia radical, na doença localmente avançada, parece reduzir a progressão tumoral traduzido pela menor elevação do PSA, porém, não há estudo que evidencie melhora na sobrevida livre de metástase ou na sobrevida global.

c. O bloqueio androgênico neoadjuvante à prostatectomia radical reduz a proporção dos pacientes com doença órgão-confinada e margens cirúrgicas negativas, porém sem efeito nas taxas de falha bioquímica do tratamento.

d. A terapia hormonal adjuvante à radioterapia em pacientes portadores de câncer de próstata localmente avançado oferece vantagens na sobrevida global.

e. A terapia hormonal neoadjuvante à radioterapia, em estudo multicêntricos e randomizados, melhora o controle local do tumor bem como prolonga a sobrevida doença-específica. Não há, porém evidência de melhora na sobrevida global.

f. O tratamento hormonal adjuvante à radioterapia aumenta significativamente a sobrevida específica da doença e a sobrevida global.

g. O tratamento por tempo prolongado com bloqueadores hormonais adjuvante à radioterapia mostrou-se superior em relação à sobrevida global e sobrevida livre de doença quando comparado a um período curto de bloqueio, principalmente em pacientes com Gleason elevado (8-10).

h. Os análogos LHRH, orquiectomia ou o dietilestilbestrol se mostraram como opções de monoterapia, igualmente eficazes, para os pacientes que iniciam terapia hormonal de primeira linha, no tratamento da doença localmente avançada.

i. Não existe evidências que justifique o bloqueio androgênico máximo como terapia hormonal de primeira linha ao invés de monoterapia.

j. Existem vantagens potenciais na qualidade de vida e nos custos quando realizada a ablação intermitente podendo ser considerada como modalidade terapêutica neste grupo de pacientes.

7 - Referências Bibliográficas

1. ABRAHAMSSON, P.A. Treatment of locally advanced prostate cancer - A new role for antiandrogen monotherapy. **Eur. Urol.**, v. 39(Suppl 1), p. 22-8, 2001.
2. ADOLFSSON, J. Deferred treatment of low grade stage T3 prostate câncer without distante metástases. **J. Urol.**, v. 149, p. 333-6, 1993.
3. ANDERSON, J. Quality of life aspects of treatment options for localized and locally advanced prostate cancer. **Eur. Urol.**, v. 40(Suppl 2), p. 24-30, 2001.
4. ANDRIOLE, G.L.; KAVOUSSI, L.R.; TORRENCE, R.J.; LEPOR, H.; CATALONA, W.J. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and stanging of carcinoma of the prostate. **J. Urol.**, v. 140, p. 758, 1988.
5. ANTONOPOULOS, I.M.; POMPEO, A.C.L.; EL HAYEK, O.R.; SARKIS, A.S.; ALFER Jr., W.; ARAP, S. Results of prostate cancer screening in non-symptomatic men. **Braz. J. Urol.**, v. 27(3), p. 227-34, 2001.

6. APRIKIAN, A.G.; SARKIS, A.S.; FAIR, W.R.; ZHANG, Z.F.; FUKS, Z.; CORDON-CARDO, C. Immunohistochemical determination of p53 protein nuclear accumulation in prostatic adenocarcinoma. **J. Urol.**, v. 151(5), p. 1276-80, 1994.
7. BOCCON-GIBOD, L., BERTACCINI, A.; BONO, A.V.; DEV SARMAH, B.; HOLTL, W.; MOTTET, N.; TUNN, U.; ZAMBOGLOU, N. **Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus.** *Int. J. Clin. Pract.*, v. 57 (3), p. 187-94, 2003.
8. BOLLA, M. Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer. **Eur Urol.**, v. 35(Suppl 1), p. 23-5; discussion 26, 1999.
9. BOLLA, M., GONZALEZ, D., WARDE, P., DUBOIS, J.B.; MIRIMANOFF, R.O.; STORME, G.; BERNIER, J.; KUTEN, A.; STEMBERG, C.; GIL, T.; COLLETTE, L.; PIERART, M. Improved survival in patients with advanced prostate cancer treated with radiation and goserelin. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, p. 295-300, 1997.
10. BOSTWICK, D.G.; DOUSA, M.K. Comparação da ploidia do DNA na neoplasia intraepitelial prostática e no carcinoma invasivo de próstata: um estudo citométrico por imagem. **Digest. Urol.**, v. 1(3), p. 8-9, 1997.

11. Brasil. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional do Câncer (INCA)**.
Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer de próstata no Brasil 2003. [on line], 2003a. Disponível em:
<<http://www.inca.org.br/estimativas/2003/ca/próstata>.

12. Brasil. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional do Câncer (INCA)**.
Número de casos de neoplasias malignas por 100.000 habitantes, segundo localização no sexo masculino no ano de 2003b. [on line], 2003b. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/estimativas/2003/>.

13. BRUCHOVSKY, N.; AKAKURA, K.; GOLDENBERG, S.L. Intermittente androgen suppression in the treatment of prostate cancer. Fundamental approaches to the diagnosis and treatment of prostate cancer and BPH. Proceedings of the fifth Tokyo Symposium. eds IAMI,K.; SHIMAZAKI, J.; KARR, **J. Adenine Press.**, 1994.

14. BUBENDORF, L.; KONONEN, J.; KOIVISTO, P.; SCHRAML, P.; MOCH, H.; GASSER, T.C.; WILLI, N.; MIHATSCH, M.J.; SAUTER, G.; KALLIONIEMI, O.P. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. **Cancer Res.**, v. 59(4), p. 803-6, 1999.

15. BYAR, D.P.; MOSTOFI, F.K. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by step –section technique. **Cancer**, v. 30, p. 5, 1972.
16. CARTER, H.B., PARTIN, A.W. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: WASH, P.C.; RETIK, A.B.; VAUGHAN Jr., E.D.; WEIN, A.J. ed. **Campbell's urology**. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998. p. 2519-37.
17. CATALONA, W.J. Radical surgery for advanced prostate cancer and for radiation failures. [Editorial]. **J. Urol.**, v. 147, p. 916-7, 1992.
18. CATALONA, W.J.; SMITH, D.S. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. **J. Urol.**, v. 160, p. 2428-34, 1998.
19. CHODAK, G.W.; THISTED, R.A.; GERBER, G.S. Results of conservative management of clinically localized prostate câncer. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, p. 242-8, 1994.
20. CORN , B.W.; HANKS, G.E.; SCHULTHEISS, T.E.; HUNT, M.H.; LEE, M.R. COIS, L.R. Conformal treatment of prostate cancer with improve targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standart treatment. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 32, p. 325-30, 1995.

21. CRAWFORD, E.D.; EISENBERG, M.A.; MCLEOD, D.G. A controlled trial of leuprolide with or without flutamide in prostate carcinoma. **N. Engl. J. Med.**, v. 321, p. 419-24, 1989.
22. CROMBIE, C.; RAGHAVAN, D.; PAGE, J.; WOODS, R.; DALLEY, D.; DEVINE, R.; ROSEN, M. Phase II study of megestrol acetate for metastatic carcinoma of the prostate. **Br. J. Urol.**, v. 59(5), p. 443-6, 1987.
23. D'AMICO, A. Radiation and hormonal therapy for locally advanced and clinically localized advanced and clinically localized prostate cancer. **Urology**, v. 58(2), p. 78-82, 2001.
24. DAVIDSON, P.J.; van den OUDEN, D.; SCHROEDER, F.H. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. **Eur. Urol.**, v. 29, p. 168-73, 1996.
25. DAWSON, N.A. Treatment of progressive metastatic prostate cancer [published erratum of serious dosage error appears in *Oncology* 1993 Jun; 7(6):2] **Oncology**, v. 7(5), p. 17-24, 27; discussion 27-9, 1993.

26. DAWSON, N.A.; CONAWAY, M.; HALABI, S.; WINER, E.P.; SMALL, E.J.; LAKE, D.; VOGELZANG, N.J. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukemia group B study 9181. **Cancer**, v. 88(4), p. 825-34, 2000.
27. DEGER, S.; BOEHMER, D.; TURK, I.; ROIGAS, J.; WERNECKE, K.D.; WIEGEL, T.; HINKELBEIN, W.; DINGES, S.; BUDACH, V.; LOENING, S.A. High dose rate brachytherapy os localized prostate cancer. **Eur. Urol.**, v. 41(4), p. 420-6, 2002.
28. DILLIOGLUGIL, O.; LEIBMAN, B.D.; LEIDMAN, N.S.; KATTAN, M.W.; ROSAS, A.L.; SCARDINO, P.T. Risk factors for complications and morbidity after retropubic prostatectomy: review. **J. Urol.**, v. 157, p. 1760-7, 1997.
29. DRAFTA, D.; PROCA, E.; ZAMFIR, V. Decreased steroids in benign prostatic hypertrophy and carcinoma of the prostate. **J. Steroid. Biochem.**, v. 17, p. 689-93, 1982.
30. EASTHAM, J.A.; SARTOR, O. Nilutamide response after flutamide failure in post-orchietomy progressive prostate cancer. **J. Urol.**, v. 159(3), p. 990, 1998.

31. **Evidence report technology assessment 4. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer.** [on line], 1999. Disponível em: <<http://www.ahcpr.gov/clinic/index.html/evidence>>.
32. FARRUGIA, D.; ANSELL, W.; SINGH, M.; PHILP, T.; CHINEGWUNDOH, F.; OLIVER, R.T. Stilbestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. **BJU Int.**, 2000 Jun.85(9) p. 1069-73, 2000.
33. FERRO, M.A. Use of intravenous stilbestrol diphosphate in patients with prostatic carcinoma refractory to conventional manipulation. **Urol. Clin. N. Am.**, v. 18, p. 139-43, 1991.
34. FIGG, W.D.; SARTOR, O.; COOPER, M.R.; THIBAUT, A.; BERGAN, R.C.; DAWSON, N.; REED, E.; MYERS, C.E. Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer. **Am. J. Med.**, v. 98(4), p. 412-4, 1995.
35. FITZPATRICK, J.M.; BLACKLEDGE, G.; NEWLING, D. PSA - Promoter of stress and anxiety or providentially- sent antigen? **Eur. Urol.**, v.1(7), p. 10-4, 2002.

36. FOWLER, J.E. Jr., WHITMORE, W.F. Jr. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. **Cancer**, v. 49(7), p. 1373-7, 1982.
37. FOWLER, J.E.Jr.; PANDEY, P.; SEAVER, L.E.; FELIZ, T.P. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment. **J. Urol.**, v. 154(2 Pt 1), p. 448-53, 1995.
38. FRAZIER, H.A.; ROBERTSON, J.E.; PAULSON, D.F. Radical prostatectomy: the pros and cons of perineal versus retropubic approach. **J. Urol.**, v. 147, p. 888-90, 1992.
39. FURR, B.J.A. Casodex: preclinical studies. **Eur. Urol.**, v. 18, p. 22-5, 1993.
40. GALALAE, R.M.; KOVÁSCS, G.; SCHULTZ, J.; LOCH, T.; RZEHAK, P.; WILHELM, R.; BERTERMANN, H.; BUSCHBECK, B.; KOHR, P.; KIMMIG, B. Long- term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose – rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 52(1), p. 81-90, 2002.

41. GLEASON, D.F.; MELLINGER, G.T.; THE VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP. Prediction of prognostic for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J. Urol.**, v. 111, p. 58-64, 1974.
42. GODLEY, P.A.; SCHENCK, A.P.; AMAMOO, M.A.; SCHOENBACH, V.J.; PEACOCK, S.; MANNING, M.; SYMONS, M.; TALCOTT, J.A. Racial differences in mortality among Medicare recipients after treatment for localized prostate cancer. **Natl. Cancer Inst.**, v 95(22), p. 1702-10, 2003.
43. GOKTAS, S; CRAWFORD, E.D. Optimal hormonal therapy for advanced prostatic carcinoma. **Semin. Oncol.**, v. 26, p. 162-73, 1999.
44. GOLD, M.H.; BRAWER, M.K. PSA: the most effective serum tumour marker in oncology. In : BELLDEGRUN, A.; KIRBY, R.S.; OLIVER, T. **New perspectives in prostate cancer**. 1ªed. Oxford, ISIS Medical Midia, 1998. p. 117-33.
45. GOMELLA, L.G.; ISMAIL, M.; NATHAN, F,E. Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide. **J. Urol.**, v. 157(4), p. 1366, 1997.

46. GRANFORS, T.; MODIG, H.; DAMBER, J.E.; TOMIC, R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: A prospective randomised study. **J. Urol.**, v. 159(6), p. 2030-4, 1998.
47. HAMDY, F.C.; THOMAS, B.G. New therapeutic concepts in prostate cancer. **BJU Int.**, v. 88(Supl.2), p. 43-8, 2001.
48. HANKS, G.E.; PAJAK, T.F.; PORTER, A.; GRIGNON, D.; BRERETON, H.; VENKATESAN, V.; HORWITZ, E.M.; LAWTON, C.; ROSENTHAL, S.A.; SANDLER, H.M.; SHIPLEY, W.U.; RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP. 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.**, v. 21(21), p. 3972-8, 2003.
49. HANKS, G.E.; SCHULTHEISS, T.E.; HUNT, M.A., EPSTEIN, B. Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 31, p. 25-9, 1995.
50. HANRIOT, R.M.; SALVAJOLI, J.V. Tumores da próstata. In: SALVAJOLI, J.V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S.L. ed. **Radioterapia em oncologia**. Rio de Janeiro, Medsi, 1998. p. 643-89, 1998.

51. HARRIS, K.A.; et al. Prospective trial of low dose ketoconazole (LDK) therapy in patients (pts) with androgen-independent prostate cancer (aipc). **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 20, p. Abs 2419, 2001.
52. HEDLUND, P.O.; JACOBSSON, H.; VAAGE, S.; HAHNE, B.; SANDIN, T.; KONTTURI, M.; NORDLE, O.; ESPOSTI, P. Treatment of high-grade, high-stage prostate cancer with estramustine phosphate or diethylstilbestrol. A double-blind study. The SPCG-1 study group Scandinavian prostate cancer group. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, v. 31(2), p. 167-72, 1997.
53. HERRADA, J.; DIERINGER, P.; LOGOTHETIS, C.J. Characterization of patients with androgen-independent prostatic carcinoma whose serum prostate specific antigen decreased following flutamide withdrawal. **J. Urol.**, v. 155(2), p. 620-3, 1996.
54. HORWITZ, E.M.; WINTER, K.; HANKS, G.E.; LAWTON, C.A.; RUSSELL, A.H.; MACHTAY, M. Subset analysis of RTOG 82-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer treated with radiation therapy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 49(4), p. 947-56, 2001.

55. HRICAK, H.; HRICAK, H.; DOOMS, G.C.; JEFFREY, R.B.;
AVALLONE, A.; JACOBS, D.; BENTON, W.K.; NARAYAN, P.;
TANAGHO, E.A. Prostatic carcinoma: staging by clinical
assessment, CT and MR imaging. **Radiology**, v. 162, p. 331-6,
1987.
56. HUBEN, R.P.; MURPHY, G.P. A comparison of diethylstilbestrol or
orchiectomy with buserilin and methotrexate plus diethylstilbestrol or
orchiectomy in newly diagnosed patients with clinical stage D2 cancer of
the prostate. **Câncer**, v. 62, p. 1881, 1988.
57. HUGGINS, C.B.; STEVENS, R.B. Jr., HODGES, C.V.; The effects of
castration on advanced carcinoma of the prostate gland.
Arch.Surg., v. 43, p. 209, 1941.
58. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer:
initial results of the medical research council trial. The Medical
Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators
Group. **Br. J. Urol.**, v. 79(2), p. 235-46, 1997.
59. IVERSEN, P. Antiandrogen monotherapy: Indications and result.
Urology, v. 60(3), p. 64-71, 2002.

60. IVERSEN, P.; TYRRELL, C.J.; KAISARY, A.V.; ANDERSON, J.B.; BAERT, L.; TAMMELA, T.; CHAMBERLAIN, M.; CARROLL, K.; GOTTING-SMITH, K.; BLACKLEDGE, G.R. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. **Urology**, v. 51(3), p. 389-96, 1998.
61. IVERSEN. P; TYRRELL. C;J; KAISARY. A;V; ANDERSON. J;B; VAN POPPEL. H; TAMMELA, T.L.; CHAMBERLAIN, M.; CARROLL, K.; MELEZINEK, I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. **J. Urol.**, v. 164p. 1579-82, 2000.
62. JOYCE, R.; FENTON, M.A.; RODE, P.; CONSTANTINE, M.; GAYNES, L.; KOLVENBAG, G.; DEWOLF, W.; BALK, S.; TAPLIN, M.E.; BUBLEY, G.J. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. **J. Urol.**, v. 159, p. 149-53, 1997.
63. KANTOFF, P.W.; HALABI, S.; CONAWAY, M.; PICUS, J.; KIRSHNER, J.; HARS, V.; TRUMP, D.; WINER, E.P.; VOGELZANG, N.J. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. **J. Clin. Oncol.**, 1999;17(8), p. 2506-13, 1999.

64. KATTAN, M.W.; EASTHAM, J.; STAPLETON, A.; WHEELER, T.M.; SCARDINO, P.T. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 90(10), p. 766-71, 1998.
65. KIRBY, R.S.; PARKERS, C.; WALD, N.J. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer: a nested serum sample study. In: BELLDEGRUN, A.; KIRBY, R.S.; OLIVER, T. **New perspectives in prostate cancer**. 1^aed. Oxford, ISIS Medical Midia, 1998. p. 152-60.
66. KRAIN, L.S. Some epidemiologic variables in prostatic carcinoma in California. **Prev. Med.**, v. 3, p. 154, 1974.
67. LABRIE, F. Optimizing combined androgen blockade in prostate cancer. In: BELLDEGRUN, A.; KIRBY, R.S.; OLIVER, T. **New perspectives in prostate cancer**. 1^aed. Oxford, ISIS Medical Mídia, 1984. p. 293-311.
68. LANGE, P.H.; NARAYAN, P. Understaging and undergrading of prostate cancer. **Urology**, v. 21, p. 113-8, 1983.

69. LAVERDIERE, J.; GOMEZ, J.L.; CUSAN, L.; SUBURU, E.R.;
DIAMOND, P.; LEMAY, M.; CANDAS, B.; FORTIN, A.; LABRIE, F..
Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior
and following external beam radiation therapy in localized prostate
cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 37(2), p. 247-52,
1997.
70. LAWTON, C.A.; WINTER, K.; MURRAY, K.; MACHTAY, M.; MESIC,
J.B.; HANKS, G.E.; COUGHLIN, C.T.; PILEPICH, M,V. Updated
results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG)
trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression
following standard radiation therapy for unfavorable prognosis
carcinoma of the prostate. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v.
49(4), 937-46, 2001.
71. LEE, S.E.; CURRIN, S.M; PAULSON, D.F.; WALTHER, P.J. Flow
cytometric determination of ploidy in prostatic adenocarcinoma: a
comparison with seminal vesicle involvement and histopathological
grading as a predictor of clinical recurrence. **J. Urol.**, v. 140, p.
769, 1988.
72. LEIBEL, A.S.; ZELEFSKY, M.J.; KUTCHER, G.J. Three dimensional
conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate:
Interim report of phase I dose-escalation study. **J. Urol.**, v. 152, p.
1792-8, 1994.

73. LERNER, S.E.; BLUTE, M.L.; ZINCKE, H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. **J. Urol.**, v. 154(4), p. 1447-52, 1995.
74. LYTTON, B. The role of the vertebral veins in the dissemination of prostate carcinoma. **J. Urol.**, v. 126, p. 753-5, 1981.
75. MARLEY, G.M.; MILLER, C.; KATTAN, M.W.; ZHAO, G.; PATTON, K.P.; VESSELLA, R.L.; WRIGHT, G.L.Jr.; SCHELLHAMMER, P.F.; VELTRI, R.W. Free and complexed prostate-specific antigen serum ratios to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. **Urology**, v. 48, p. 16-22, 1996.
76. McLEOD, D.G.; IVERSEN, P. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a review of treatment options. **Urology**, v. 56(5), p. 713-20, 2000.
77. MESSING, E.M.; MANOLA, J.; SAROSDY, M.; WILDING, G.; CRAWFORD, E.D.; TRUMP, D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. **New Engl. J. Med.**, v. 341(24), p. 1781-8, 1999.

78. MIDDLETON, R.G. Tratamiento del carcinoma prostático localmente avanzado. In: LEPOR, H.; LAWSON, R.K. **Enfermedades de la próstata**. 1ªed. Buenos Aires, Panamericana, 1994. p.482-88.
79. MILLER, A.B.; MADALINSKA, J.B.; CHURCH, T.; CRAWFORD, D.; ESSINK-BOT, M.L.; GOEL, V.; DE KONING, H.J.; MAATTANEN, L.; PENTIKAINEN, T. Health-related quality of life and cost-effectiveness studies in the European randomised study of screening for prostate cancer and the US Prostate, Lung, Colon and Ovary trial. **Eur. J. Cancer**, v. 37(17), p. 2154-60, 2001.
80. MILLER, R.J.; COHEN, J.K.; MERLOTTI, L.A Percutaneous transperineal crysurgical ablation of the prostate for primary treatment of clinical stage C adenocarcinoma of the prostate. **Urology**, v. 44, p. 170-4, 1994.
81. MILLIKAN, R.; BAEZ, L.; BANERJEE, T.; WADE, J.; EDWARDS, K.; WINN, R.; SMITH, T.L.; LOGOTHETIS, C. Randomized phase 2 trial of ketoconazole and ketoconazole/doxorubicin in androgen independent prostate cancer. **Urol. Oncol.**, v. 6(3), p. 111-15, 2001.
82. MORGAN, W.R.; BERGSTRALH, E.J.; ZINCKE, H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. **Urology**, v. 41, p. 113-20, 1993.

83. MOUL, J.W. Treatment of metastatic prostate cancer. **Braz. J. Urol.**, v. 26(2), p. 132-45, 2000.
84. NIEH, P.T. Withdrawal phenomenon with the antiandrogen 'Casodex'. **J. Urol.**, v. 153(3), p. 1070-2, 1995.
85. OESTERLING, J.E. Radical prostatectomy the retropubic approach. [Editorial]. **Urology**, v. 47, p. 460-2, 1996.
86. OESTERLING, J.E., LILJA, H. The value of molecular forms and age-specific ranges. In: VOLGELZANG, N.J.; SCARDINO, P.T.; SHIPLEY, W.U.; COFFEY, D.S. ed. **Comprehensive textbook of genitourinary oncology**. 2nd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1996. p. 668-80.
87. OH, W.K.; KANTOFF, P.W. Management of hormone refractory prostate cancer: Current standards and future prospects. **J. Urol.**, v. 160(4), p. 1220-9, 1998.
88. PARTIN, A.W.; KATTAN, M.W.; SUBONG, E.N.; WALSH, P.C.; WOJNO, K.J.; OESTERLING, J.E.; SCARDINO, P.T.; PEARSON, J.D. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. **JAMA**, v. 277(18), p. 1445-51, 1997.

89. PARTIN, A.W.; LEE, B.R.; CARMICHAEL, M. Radical prostatectomy for high grade disease: A reevaluation 1994. **J. Urol.**, v. 151, p. 1583-6, 1994.
90. PATEL, S.R.; KVOLS, L.K.; HAHN, R.G.; WINDSCHITL, H.; LEVITT, R.; THERNEAU, T. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in the treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. **Cancer**, v. 66(4) , p. 655-8, 1990.
91. PEDERSEN, K.V.; HERDER, A. Radical retropubic prostatectomy for localized prostatic carcinoma: a clinical and pathological study of 201 cases. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, v. 27, p. 219-24, 1993.
92. PEELING, W.D. Phase III study to compare Goserelim (Zoladex) with orchiectomy and diethylstilbestrol in treatment of prostate carcinoma. **Urology**, v. 33(5 Suppl), p. 45-52, 1989.
93. PETERS, P.C. Estadificación, manifestaciones clínicas e indicación para la intervención terapéutica en el cáncer de próstata. In: LEPOR, H.; LAWSON, R.K. **Enfermedades de la próstata**. 1ªed. Buenos Aires, Panamericana, 1994. p.329-58.

94. PILEPICH, M.V.; CAPLAN, R.; BYHARDT, R.W.; LAWTON, C.A.;
GALLAGHER, M.J.; MESIC, J.B.; HANKS, G.E.; COUGHLIN, C.T.;
PORTER, A.; SHIPLEY, W.U.; GRIGNON, D, Phase III trial os
androgen suppression using goserelin in unfavorable- prognosis
carcinoma of the prostate treated oncology group protocol 85-31. **J.**
Clin. Oncol., v. 15, p. 1013-21, 1997.
95. PILEPICH, M.V.; et al. Androgen ablation adjuvant to definitive
radiotherapy in carcinoma of the prostate: year 2000 update of
RTOG phase III studies 86-10 and 85-31. **Int. J. Radiat. Oncol.**
Biol. Physics., v. 48(3 Suppl S), p. 169, 2000.
96. PILEPICH, M.V.; KRALL, J.M.; AL-SARRAF, M.; JOHN, M.J.; DOGGETT,
R.L.; SAUSE, W.T.; LAWTON, C.A.; ABRAMS, R.A.; ROTMAN, M.;
RUBIN, P. Androgen deprivation with radiation therapy compared with
radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a
randomized comparative trial of the Radiation therapy oncology group.
Urology, v. 45(4), p. 616-23, 1995.
97. PISTERS, L.L. The challenge of locally advanced prostate cancer.
Seminars in Oncology, v. 26 (2), p. 202-06, 1990.
98. POMPEO, A.C.L. Câncer de próstata. In: **Guia prático de urologia**.
[on line], 2003. Disponível em: < <http://www.sbu.org.br/>.

99. PONT, A. Long term experience with high dose ketoconazol therapy in patients with stage D₂ prostatic carcinoma. **J. Urol.**, v. 137, p. 902, 1987.
100. POTTERS, L.; TORRE, T.; ASHLEY, R.; LEIBEL, S. Examining the role of neo-adjuvante androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. **J. Clin. Oncol.**, v. 18, p. 1187-92, 2000.
101. POUND, C.R.; PARTIN, A.W.; EISENBERGER, M.A.; PEARSON, J.D.; WALSH, P.C. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. **JAMA**, v. 281, 1591-7, 1999.
102. POWELL, I.J.; TANGEN, C.M.; MILLER, G.J.; LOWE, B.A.; CARROLL, P.R.; OSSWALD, M.E.; DeVERE WHITE, R.; THOMPSON, I.M. Jr.; CRAWFORD, E.D. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T₃/T₄ carcinoma of the prostate : 5-year followup, Phase II. Southwest oncology group study 9109. Wayne State University Medical Center, Detroit, Michigan, USA. **J. Urol.**, v. 168(5), p. 2016-9, 2002.
103. PREZIOSO, D.; LOTTI, T.; MONTIRONI, R.; POLITO, M. Leuprorelin 1-month depot as neoadjuvant therapy for prostate cancer. Takeda NHT Italian Group. **Urol. Int.**, v. 60(Suppl 2), p. 11-7, 1998.

104. PREZIOSO, D.; LOTTI, T.; MONTIRONI, R.; POLITO, M. Role of neoadjuvant treatment in clinically confined prostate cancer. Takeda NHT Italian Group. **Eur. Urol.**, v. 35(Suppl 1), p. 17-21, 1999.
105. PROSTATE CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. **Lancet.**, v. 355, p. 1491-8, 2000.
106. PROUT, G.R., JR. Diagnosis and staging of prostatic carcinoma. **Cancer**, v. 32, p. 1096, 1972.
107. RAGDE, H.; ALDAPE, H.C.; BAGLEY, C.M. Jr. Ultrassond – guided prostate biopsy: Biopsy gun superior to aspiration. **Urology**, v. 23, p. 503-6, 1988.
108. RAGDE, H.; BLASKO, J.C.; GRIMM, P.D.; KENNY, G.M.; SYLVESTER, J.E.; HOAK, D.C.; LANDIN, K.; CAVANAGH, W. Interstitial Iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. **Cancer**, v. 80, p. 442-53, 1997.
109. ROACH, M. III; MEEHAN, S.; KROLL, S. Radiotherapy for high grade clinically localized adenocarcinoma of the prostate. **J. Urol.**, v. 156, p. 1719-23, 1996.

110. ROBLES, J.M. Últimas aportaciones del antígeno prostático específico en el diagnóstico del cáncer de próstata. In: MAVRICH, H.V., ESTÉVEZ, L.R., ed. **Cáncer de próstata: el futuro de hoy**. Madrid, IDESPA, 1996. p. 39-51.
111. ROSENBAUM, E.; et al. Diethylstilbestrol is an active agent in prostatic cancer patients after failure to complete androgen blockade. **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 19, p. Abs 1372, 2000.
112. SCHELLHAMMER, P.F.; SHARIFI, R.; BLOCK, N.L.; SOLOWAY, M.S.; VENNEN, P.M.; PATTERSON, A.L.; SAROSDY, M.F.; VOGELZANG, N.J.; SCHELLENGER, J.J.; KOLVENBAG, G.J. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicentre trial. **Urology**, v. 50(3), p. 330-6, 1997.
113. SCHER, H.I.; LIEBERTZ, C.; KELLY, W.K.; MAZUMDAR, M.; BRETT, C.; SCHWARTZ, L.; KOLVENBAG, G.; SHAPIRO, L.; SCHWARTZ, M. Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer: the natural versus treated history of disease. **J. Clin. Oncol.**, v. 15(8), p. 2928-38, 1997.

114. SCHER, H.I.; SARKIS, A.; REUTER, V.; COHEN, D.; NETTO, G.;
PETRYLAK, D.; LIANES, P.; FUKS, Z.; MENDELSON, J.;
CORDON-CARDO, C. Changing pattern of expression of the
epidermal growth factor receptor and transforming growth factor
alpha in the progression of prostatic neoplasms. **Clin. Cancer
Res.**, v. 1(5), p. 545-50, 1995.
115. SCHMITT, B.; WILT, T.J.; SCHELLHAMMER, P.F.; DEMASI, V.;
SARTOR, O.; CRAWFORD, E.D.; BENNETT, C.L. Combined
androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced
prostate cancer: A systematic review. **Urology**, v. 57(4), p. 727-
32, 2001.
116. SCHULMAN, C.C.; ANDERSON, J.B.; BANGMA, C.H.; MARBERGER,
M.J. Prevention and screening. **Eur. Urol.**, v. 1(7), p. 3-9, 2002.
117. SEE, W.; IVERSEN, P.; WIRTH, M.; McLEOD, D.; GARSIDE, L.;
MORRIS, T. Immediate treatment with bicalutamide 150mg as
adjuvant therapy significantly reduces the risk of PSA progression in
early prostate cancer. **Eur. Urol.**, v. 44(5), p. 512-7, 2003.

118. SEE, W.A.; WIRTH, M.P.; McLEOD, D.G.; IVERSEN, P.; KLIMBERG, I.; GLEASON, D.; CHODAK, G.; MONTIE, J.; TYRRELL, C.; WALLACE, D.M.; DELAERE, K.P.; VAAGE, S.; TAMMELA, T.L.; LUKKARINEN, O.; PERSSON, B.E.; CARROLL, K.; KOLVENBAG, G.J.; CASODEX EARLY PROSTATE CANCER TRIALIST GROUP. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. **J. Urol.**, v. 168(2), p. 429-35, 2002.
119. SEIDENFELD, J.; SAMSON, D.J.; HASSELBLAD, V.; ARONSON, N.; ALBERTSEN, P.C.; BENNETT, C.L.; WILT, T.J. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Ann. Intern. Med.**, v. 132(7), p. 566-77, 2000.
120. SILVER, R.I.; STRAUS, F.H.; VOGELZANG, N.J.; KELLMAN, H.; CHODAK, G.W. Response to orchiectomy following 'Zoladex' therapy for metastatic prostate carcinoma. **Urology**, v. 37(1), p. 17-21, 1991.

121. SMALL, E.J.; BARON, A.D.; FIPPIN, L. A prospective randomized trial of antiandrogen withdrawal alone or antiandrogen withdrawal in combination with high-dose ketoconazole in androgen independent prostate cancer patients: results of CALGB 9583. **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 20, p. Abs 695, 2001.
122. SMALL, E.J.; VOGELZANG, N.J. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. **J. Clin. Oncol.**, v. 15(1), p. 382-8, 1997.
123. SMITH, D.C.; REDMAN, B.G.; FLAHERTY, L.E.; LI, L.; STRAWDERMAN, M.; PIENTA, K.J. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. **Urology**, v. 52(2), p. 257-60, 1998.
124. SMITH, J.A. Jr. New methods of endocrine management of prostatic cancer. **J. Urol.**, v. 122, p. 173-1, 1987.
125. SOGANI, P.C; VAGAIWALA, M.R.; WITHMORE, W.F. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. **Cancer**, v. 54, p. 744, 1984.
126. STAMEY, T.A.; KABALIM, J.N.; FERRARI, M ; YANG, N. Prostate Specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV . Anti-androgen treated patients. **J. Urol.**, v. 141, p. 1088, 1989.

127. STONE, N.N.; STOCK, R.G. Complications following permanent prostate brachytherapy. **Eur. Urol.**, v. 41(4), p. 427-33, 2002.
128. TANNOCK, I.; GOSPODAROWICZ, M.; MEAKIN, W.; PANZARELLA, T.; STEWART, L.; RIDER, W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. **J. Clin. Oncol.**, v. 7(5), p. 590-7, 1989.
129. TANNOCK, I.F.; OSOBA, D.; STOCKLER, M.R.; ERNST, D.S.; NEVILLE, A.J.; MOORE, M.J.; ARMITAGE, G.R.; WILSON, J.J.; VENNERS, P.M.; COPPIN, C.M.; MURPHY, K.C. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. **J. Clin. Oncol.**, v. 14(6), p. 1756-64, 1996.
130. TAPLIN, M.E.; BUBLEY, G.J.; SHUSTER, T.D.; FRANTZ, M.E.; SPOONER, A.E.; OGATA, G.K.; KEER, H.N.; BALK, S.P. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 332(21), p. 1393-8, 1995.
131. TAPLIN, M.E.; HO, S.M. Clinical review 134: The endocrinology of prostate cancer. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86(8), p. 3467-77, 2001.

132. TAVARES, A.S.; COSTA, J.; COSTA MAIA, J. Correlation between ploidy and prognosis in prostatic carcinoma. **J. Urol.**, v. 109, p. 676, 1973.
133. TAYLOR, C.D.; ELSON, P.; TRUMP, D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 11(11), p. 2167-72, 1993.
134. TYRRELL, C.J.; ALTWEIN, J.E.; KLIPPEL, F.; JURINCIC-WINKLER, C.; VARENHORST, E.; LUNGLMAYR, G.; BOCCARDO, F.; HOLDAWAY, I.M.; HAEFLIGER, J.M.; JORDAAN, J.P.
Comparison of an LH-RH analogue (Goserelin Acetate 'Zoladex') with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: Final survival results of an international multicentre randomized-trial. **Eur. Urol.**, v. 37(2), p. 205-11, 2000.
135. TYRRELL, C.J.; KAISARY, A.V.; IVERSEN, P.; ANDERSON, J.B.; BAERT, L.; TAMMELA, T.; CHAMBERLAIN, M.; WEBSTER, A.; BLACKLEDGE, G. A randomised comparison of "Casodex" (bicalutamide) 150mg mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. **Eur. Urol.**, v. 33(5), p. 447-56, 1998.

136. VAILANCOURT, L.; TTU, B.; FRADET, Y.; DUPONT, A.; GOMEZ, J.; CUSAN, L.; SUBURU, E.R.; DIAMOND, P.; CANDAS, B.; LABRIE, F. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. **Am J Surg Pathol.**, v. 20(1), p. 86-93, 1996.
137. VICINI, F.A.; KINI, V.R.; SPENCER, W.; DIOKNO, A.; MARTINEZ, A.A. The role of androgen deprivation in the definitive management of clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 43(4), p. 707-13, 1999.
138. VIOLA, V.M.; FROMOWITZ, F.; ORAVEZ, S. Expression of rãs oncogene p21 in prostate câncer. **N. Engl. J. Med.**, v. 314, p. 133, 1986.
139. VISAKORPI, T. Genetic markers of prostate cancer: progression and androgen resistance. In: BELLDEGRUN, A.; KIRBY, R.S.; OLIVER T. **New perspectives in prostate cancer**. 1^aed. Oxford, ISIS Medical Midia, p. 21-33, 1998.
140. WALSH, P.C., DONKER, P.J. Impotence following radical prostatectomy: insigth into etiology and prevention. **J. Urol.**, v. 128, p. 492-7, 1982.
141. WALSH, P.C.; JEWETT, H.J. Radical surgery for prostatic cancer. **Cancer**, v. 45(7 Suppl), p. 1906-11, 1980.

142. WALSH, P.C.; LEPOR, H.; EGGLESTON, J.C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. **Prostate**, v. 4, p. 473-85, 1983.
143. WANG, Y.; CORR, J.G.; THALER, H.T.; TAO, Y.; FAIR, W.R.; HESTON, W.D. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. **Natl. Cancer Inst.**, v. 87(19), p. 1456-62, 1995.
144. WHITMORE, W.F. Jr. Natural History and Staging of prostate cancer. **Urol. Clin. North Am.**, v. 11, p. 205-20, 1984.
145. WHITMORE, W.F. Jr. Natural history of low-stage prostatic câncer and the impact of early detection. **Urol. Clin. North Am. J.**, v. 17, p. 689-97, 1990.
146. WILT, J.T.; BRAWER, M.K. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). **Oncology**, v. 11, p. 1133-7, 1997.
147. WIRTH, M.; FROHMULLER, H.; MARZ, F.; BOLTEN, M.; THEIB, M. Randomized multicenter trial on adjuvant flutamide therapy in locally advanced cancer after radical prostatectomy. **Br. J. Urol.**, v. 80(suppl 2), p. Abs 263, 1997.

148. WIRTH, M.; TYRRELL, C.; WALLACE, M. Bicalutamide ('Casodex') 150mg as immediate or adjuvant therapy in 8113 men with localized or locally advanced prostate cancer. **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 20(Pt 1), p. 177a, Abs 705, 2001.
149. WIRTH, M.; TYRRELL, C.; WALLACE, M.; DELAERE, K.P.; SANCHEZ-CHAPADO, M.; RAMON, J.; HETHERINGTON, J.; PINA, F.; HEYNES, C.F.; BORCHERS, T.M.; MORRIS, T.; STONE, A. Bicalutamide (Casodex) 150mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. **Urology**, v. 58(2), p. 146-51, 2001.
150. WIRTH, M.P., FROEHNER, M. Value of endocrine therapy for early and locally advanced prostate cancer. **Drugs Aging.**, v. 20 (2), p. 115- 24, 2003.
151. WYSOWSKI, D.K.; FOURCROY, J.L. Flutamide hepatotoxicity. **J. Urol.**, v. 155(1), p. 209-12, 1996.
152. ZAGARS, G.K.; JOHNSON, D.E.; VON ESCHENBACH, A.C.; AYLA, A.G. Prognostic factors in prostate cancer: analysis of 874 patients treated with radiation therapy. **Cancer**, v. 72, p. 1709- 25, 1993.

153. ZAGARS, G.K.; JOHNSON, D.E.; VON ESCHENBACH, A.C.; HUSSEY, D.H. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 14(6), p. 1085-91, 1988.
154. ZAGARS, G.K.; POLLACK, A.; VON ESCHENBACH, A.C. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. **Urology**, v. 58(2), 233-9, 2001.
155. ZIETMAN, A.L.; COEN, J.J.; SHIPLEY, W.U.; WILLETT, C.G.; EFIRD, J.T. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. **J Urol.**, v. 151(3), p. 640-5, 1994.