Tratamento do câncer da próstata localmente avançado:

Melhores evidências para a decisão clínica

Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira
Walter Koff
Antônio Carlos Lima Pompeo
Marcus Sadi
Otávio Clark

2ª Reunião do CoBEU, Foz do Iguaçu, 24 de outubro de 2003.

ÍNDICE

Introdução 3

Método 4

Perguntas respondidas 5

1. **Há indicação de realização de biópsia de linfonodos para comprovar o envolvimento linfonodal? Se sim, para quais pacientes e em quais situações? Se não, por que e quais exames diagnósticos devem ser utilizados?** 7

2. **Há indicação de bloqueio hormonal exclusivo no tratamento do adenocarcinoma localmente avançado da próstata?**..... 10

3. **Há indicação de radioterapia no tratamento dos pacientes com câncer da próstata localmente avançado?** 14

4. **Há indicação de prostatectomia radical como tratamento único dos tumores localmente avançados?** 17

5. **Há indicação de tratamento hormonal associado à prostatectomia radical?**..... 19

INTRODUÇÃO

O câncer da próstata é a segunda neoplasia com maior número de diagnósticos em vários países ocidentais.[1]

O câncer da próstata localmente avançado é aquele cuja doença estendeu-se para além da cápsula prostática, podendo invadir estruturas adjacentes ou ter apresentado metástases para linfonodos. Corresponde aos estágios T3-T4, N0, M0 ou qualquer T, N1, M0 da AJCC[2] ou aos estágios C e D1 de Jewett.[2,3]

A definição de câncer da próstata localmente avançado é difícil e não há consenso na literatura sobre quais parâmetros usar nesta definição. Algumas classificações de risco têm sido usadas para separar os pacientes de acordo com o prognóstico, trazendo ainda mais controvérsia ao tema, pois alguns pacientes com tumores restritos à próstata têm prognóstico semelhante ao daqueles com doença avançada localmente, dependendo de características biológicas do tumor. Neste trabalho, consideramos como localmente avançadas tanto a doença que já não está mais restrita à próstata quanto a doença restrita, porém considerada de alto risco e que, nos estudos originais, foram tratadas como localmente avançadas.

O tratamento do câncer da próstata localmente avançado é bastante controverso e depende de características do tumor, das condições clínicas e da idade do paciente.[1,4] Há na literatura recomendações que vão desde o uso de bloqueio hormonal em várias formas até cirurgia e radioterapia.[1,4] Previamente, este grupo (CoBEU) estudou as indicações de hormonoterapia para o câncer da próstata, emitindo recomendações explícitas para seu uso.[5]

O objetivo do presente trabalho é responder da melhor maneira possível às perguntas clínicas pertinentes sobre o tratamento do câncer da próstata localmente avançado, conforme definido acima, usando as melhores evidências disponíveis na literatura.

Coordenadores:

Nelson Rodrigues Netto Jr.

Ubirajara Ferreira

Membros:

Walter Koff

Antônio Carlos Lima Pompeo

Marcus Sadi

Otávio Clark

MÉTODO

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequados para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente meta-análises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que esses estudos com melhor desenho metodológico não existiam, foi permitido o uso de outros desenhos. Mais de 2000 referências foram recuperadas pelas estratégias de busca. Estas foram filtradas e 133 foram inicialmente selecionadas. A estas, foram adicionadas referências de conhecimento dos membros do CoBEU que não haviam sido recuperadas nas buscas em bases de dados.

Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos e, durante o encontro, apresentado por um dos participantes. Após a apresentação, foi feita uma discussão entre os membros, e feitas as alterações que o grupo julgou pertinentes. Uma recomendação foi então emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel. Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do *Centre for Evidence Based Medicine* de Oxford[6], reproduzido na tabela 1 com a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita previamente.[5]

Para as questões de diagnóstico, foi utilizada a classificação e graus de recomendação do *Centre for Evidence Based Medicine* de Oxford[6] (tabela 2). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica que sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível "A" ou "B" é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível "C" ou "D" é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

Este e os outros trabalhos do CoBEU podem ser vistos na home page:
www.evidencias.com.br/cobeu

Perguntas respondidas:

1) Há indicação de realização de biópsia de linfonodos para comprovar o envolvimento linfonodal? Se sim, para quais pacientes e em quais situações? Se não, por que e quais exames diagnósticos devem ser utilizados?
2) Há indicação de bloqueio hormonal exclusivo no tratamento do adenocarcinoma localmente avançado da próstata?
3) Há indicação de radioterapia no tratamento dos pacientes com câncer da próstata localmente avançado?
4) Há indicação de prostatectomia radical como tratamento único dos tumores localmente avançados?
5) Há indicação de tratamento hormonal associado à prostatectomia radical?

Tabela 1: Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford (modificada) para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB.

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	MA ou RCT com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
2	RCT com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
3	Prospectivos	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
4	Retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos.
5	Relatos de casos e opiniões	C - Relatos e séries de casos clínicos. D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

MA - meta-análise; RCT - estudo clínico randomizado

Tabela 2: Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford (modificada) para questões de diagnóstico.		
NE	**Desenho do estudo**	**Grau de recomendação**
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia ou ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado.	A
2	Revisão sistemática de estudos de coortes ou ao menos um estudo comparativo duplo-cego.	B
3	Estudo de acurácia em que o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes.	B
4	Estudo de acurácia no qual o padrão ouro não foi definido ou os testes de referência usados foram diferentes.	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas.	D

Referências

1. Mazhar D, Waxman J. Prostate cancer. Postgrad Med J 2002;78(924):590-5.
2. Bolla M *et al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 2002;360(9327):103-6.
3. Aro J *et al.* Orchiectomy, estrogen therapy and radiotherapy in locally advanced (T3-4 M0) prostatic cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988;110:103-7.
4. Scardino PT *et al.* Prostate cancer practice guidelines in oncology – v.1.2002. National comprehensive cancer network guidelines in CD. Available at [www.nccn.org] 2003.
5. Rodrigues NN *et al.* Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: CoBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
6. Centre for evidence based medicine. Oxford University http://minerva.minervation.com/cebm/docs/levels.html. I; 2002.

1) Há indicação de realização de biópsia de linfonodos para comprovar o envolvimento linfonodal? Se sim, para quais pacientes e em quais situações? Se não, por que e quais exames diagnósticos devem ser utilizados?

A avaliação dos linfonodos pélvicos nos pacientes portadores de câncer da próstata localmente avançado deve ser realizada nos casos em que esta informação afeta diretamente a conduta a ser instituída. Este é o caso sempre que for planejado um tratamento curativo[1] (nível de evidência 3).

Pacientes com PSA elevado, estadios clínicos ≥T2B, tumores indiferenciados e invasão perineural na biópsia têm sido associados a maior risco de doença metastática linfonodal.[14,15,20] A medida exclusiva do PSA tem pouca relação com a chance individual de comprometimento de linfonodos pélvicos, mas seu uso combinado ao toque retal e à análise da graduação histológica do tumor pode definir pacientes com baixo risco de metástases linfonodais.[7]

Linfografia, tomografia por computador (TC) e imagem por ressonância magnética (RM) da pélvis são métodos de valor limitado para a análise dos linfonodos pélvicos, devido a sua baixa acurácia, ao redor de 50%[4,8,9,17] (nível de evidência 1). O uso de PET scan com C-11(carbono-colina) para o estadiamento não-cirúrgico dos linfonodos pélvicos encontra-se sob investigação e os estudos iniciais demonstram sensibilidade e especificidade maiores do que os métodos atuais,[5] mas os dados ainda não permitem uma conclusão definitiva e esse método deve ser considerado experimental.

A biópsia aspirativa com agulha fina dirigida pela TC ou RM pode ser útil nos linfonodos visíveis e/ou assimétricos nesses exames[12,13,19,23] (nível de evidência 1). Em um estudo recente, a RM de alta resolução com nanopartículas apresentou uma sensibilidade de 90% na detecção não-invasiva de metástases linfonodais contra 35% da RM convencional, ambos comparados a estudo histopatológico posterior. Novos estudos são aguardados para comprovar a efetividade desse novo método, que deve ser considerado ainda experimental[11] (nível de evidência 2).

A linfadenectomia pélvica é o único método adequado para realização do estadiamento correto dos pacientes com câncer da próstata[3,10,16, 18, 21] (nível de evidência 1).

Pode ser realizada pela via aberta ou laparoscópica.[21] Três variações de linfadenectomia podem ser utilizadas: 1) variante mínima, tradicionalmente utilizada, que inclui somente a retirada dos linfonodos da fossa obturadora; 2) variante convencional, que inclui os linfonodos da fossa obturadora e dos vasos ilíacos externos e 3) variante estendida, que também inclui a retirada dos linfonodos mediais à artéria ilíaca interna. Atualmente há controvérsias sobre qual a melhor técnica de linfadenectomia.[2,3,21,24,25]

Recomendação do CoBEU

A linfadenectomia pélvica é recomendada para todos os pacientes com câncer da próstata localmente avançado quando estiver contemplado tratamento curativo durante o ato cirúrgico (nível de evidência 1; grau de recomendação A).

O CoBEU não conseguiu chegar a um consenso sobre a indicação precisa da linfadenectomia dos pacientes que serão submetidos à radioterapia. Nestes, a linfadenectomia pode ser considerada como uma opção.

Referências

1. Aus G *et al.* EAU guidelines, prostate cancer update, february 2003.
2. Cheng L *et al.* Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer 2001; 91(1): 66-73
3. Clark T *et al.* Randomized prospective evaluation of extended *versus* limited lymphnode dissection in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2003 169(1):145-7.
4. Dan SJ *et al.* Lymphography and percutaneous lymph node biopsy in clinically localized carcinoma of the prostate. J Urol 1982;127(4):695-8.
5. de Jong IJ *et al.* Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. J Nucl Med 2003;44(3):331-5.
6. Donohue RE Miller GJ. Adenocarcinoma of the prostate: biopsy to whole mount. Denver VA experience. Urol Clin North Am 1991;18(3):449-52.
7. Dunzinger M *et al.* Predictive value of the anatomical location of ultrasound-guided systematic sextant prostate biopsies for the nodal status of patients with localized prostate cancer Eur Urol 1997;31(3) :317-22.
8. Efremidis SC *et al.* Carcinoma of the prostate: lymph node aspiration for staging. AJR Am J Roentgenol 1981;136:489-92.
9. Flanigan RC *et al.* Preoperative lymph node evaluation in prostatic cancer patients who are surgical candidates: the role of lymphangiography and computerized tomography scanning with directed fine needle aspiration. J Urol 1985;134(1):84-7.
10. Fossa SD *et al.* Definitive radiotherapy of prostate cancer: the possible role of staging lymphadenectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 57(1):33-41.
11. Harisinghani MG *et al.* Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 2003; 348(25):2491-9.

12. Kidd R, Correa R Jr. Fine-needle aspiration biopsy of lymphangiographically normal lymph nodes: a negative view. AJR Am J Roentgenol 1984;142(5):1005-6.
13. Kidd R, Crane RD, Dail DH. Lymphangiography and fine-needle aspiration biopsy: ineffective for staging early prostate cancer. AJR Am J Roentgenol 1984;142(5):1007-12.
14. Kothari PS *et al.* Incidence, location, and significance of peri prostatic and periseminal vesicle lymph nodes in prostate cancer. Am J Surg Pathol 2001;25(11):1429-32.
15. Partin AW *et a*l. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new milennium. Urology 2001; 58(6):843-8.
16. Pilepich MV *et al.* Surgical staging in carcinoma of the prostate: the RTOG experience. Radiation therapy oncology group. Prostate 1984;5(5):471-6.
17. Piscioli F *et al.* Percutaneous lymph node aspiration biopsy and tumor grade in staging of prostatic carcinoma. Prostate 1984;5(4):459-68.
18. Puthawala AA *et al.* Long-term results of treatment for prostate carcinoma by staging pelvic lymph node dissection and definitive irradiation using low-dose rate temporary iridium-192 interstitial implant and external beam radiotherapy. Cancer 2001 92(8):2084-94.
19. Rudoni M *et al.* Recent applications of the sentinel lymph node concept: preliminary experience in prostate cancer. Tumori 2002;88(3):S16-7.
20. Stone NN *et al.* Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized prostate carcinoma of the prostate. J. Urol 1988; 160(5):1722-36.
21. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. J Urol 1997; 158(5):1891-4.
22. Wawroschek F *et al.* The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer Eur Urol 2003 43(2):132-6.
23. Wolf J S *et al.* The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol 1995; 153(3pt2): 993-9.
24. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol 2003; 169:849-54.
25. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton MF *et al*. A pre-operative normogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90:766-771.

2) Há indicação de bloqueio hormonal exclusivo no tratamento do adenocarcinoma localmente avançado da próstata?

Pacientes com câncer da próstata localmente avançado, estágios T3-T4, Nx, MO têm sido tratados com cirurgia, radioterapia isolada ou combinada com bloqueio hormonal e somente com bloqueio hormonal com resultados variáveis.

O uso isolado de bloqueio hormonal nesse estágio da doença foi, até o momento, estudado em 5 estudos randomizados, alguns já antigos (antes da era do PSA), cujos resultados estão sumarizados na tabela 3.[1]

Tabela 3: estudos sobre uso de bloqueio hormonal exclusivo em pacientes com câncer da próstata localmente avançado.

Estudo	Nº pacientes	Estádio	Tratamento	Sobrevida Global
VACURG I	1.105	T3-T4	Placebo X orquiectomia X DES 5mg X orquiectomia+ DES 5mg	Melhor para placebo ou orquiectomia
VACURG II	294	T3-T4	Placebo X DES 0,2mg X DES 1mg X DES 5mg	Placebo e DES 1mg iguais, DES 0,2mg e 5mg inferiores
EORTC 30761	89	T3-T4 Nx,M0	DES 1mg X Ciproterona 250mg X Medroxiprogesterona 500mg	DES e ciproteronas superiores
MRC 1992	277	T2-T4 Nx,M0	RT X orquiectomia X RT+orquiectomia	RT isolada inferior
MRC 1997	503	T2-T4 Nx,M0	Bloqueio imediato X tardio	Bloqueio imediato superior

RT - radioterapia; DES - dietilestilbestrol

O estudo VACURG I (*Veterans Administration Cooperative Urologic Reseach Group*), cujos resultados foram publicados em 1972[1] e atualizados em 1988 por Byars,[2] demonstraram ser a dose de dietilestilbestrol (DES) 5mg inferior a placebo ou orquiectomia mais placebo na sobrevida global, devido à maior mortalidade cardiovascular nos pacientes em uso de DES 5mg. Contudo, o tempo de progressão da doença foi superior nos três grupos em que houve bloqueio hormonal, comparado com o grupo somente placebo, sugerindo que o bloqueio hormonal precoce poderia influenciar o curso da doença.

O segundo estudo VACURG comparou placebo *versus* três doses de DES, 0,2mg, 1mg e 5mg, em 508 pacientes dos quais 294 eram estádio II da doença, sem metástases a distância (localmente avançado na época). A sobrevida global foi maior para o grupo placebo do que nos grupos DES 0,2 e 5mg, mas nenhuma diferença foi vista entre o grupo placebo ou o grupo DES 1mg. Contudo uma revisão desse mesmo estudo realizada 15 anos depois,[2] demonstrou significativa melhora na sobrevida global nos pacientes com DES 1mg do que com os outros tratamentos, uma vez que a dose de 5mg resultou em maior mortalidade cardiovascular e a dose de 0,2 era insuficiente para controlar o tumor.

Ambos os estudos são antigos, efetuados antes da introdução da cintilografia óssea e da dosagem de antígeno prostático específico (PSA), que permitiriam melhor estadiamento clínico dos pacientes. Além disso, os doentes no braço de placebo recebiam hormonoterapia em caso de progressão da doença, refletindo portanto seus resultados numa comparação entre bloqueio hormonal imediato ou tardio.

O protocolo EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer-Urological Group*), publicado em 1986, comparou DES 1mg com acetato de ciproterona 250mg ao dia e acetato de medroxiprogesterona 500mg, IM, por oito semanas e então 200mg ao dia, via oral.[3] Considerando apenas os resultados dos 89 homens com doença localmente avançada incluídos nesse estudo, houve melhor sobrevida global para os pacientes que receberam DES ou ciproterona. A sobrevida livre de doença foi significativamente maior nos grupos com DES e ciproterona. Uma vez que a medroxiprogesterona não efetua um bloqueio androgênico eficiente, esse estudo parece demonstrar as vantagens do bloqueio hormonal imediato no tratamento do tumor localmente avançado. Cabe a esse estudo as mesmas críticas feitas ao estudo VACURG.

O estudo MRC (*Medical Research Council*), publicado em 1992, comparou o uso da orquiectomia isolada com radioterapia ou radioterapia mais orquiectomia em 277 homens com doença localmente avançada.[4] Os pacientes randomizados para radioterapia isolada foram submetidos à orquiectomia quando havia evidência de progressão da doença. Após 4 anos de seguimento médio, a incidência de progressão da doença por metástases foi significamente inferior nos grupos em que havia sido executada a orquiectomia, novamente sugerindo que o bloqueio androgênico imediato retarda o início da progressão da doença. Contudo, esse estudo não mostrou diferença na sobrevida global dos pacientes, talvez devido ao curto tempo de seguimento.

O seguinte estudo MRC, desenhado para analisar esses dados com mais profundidade, comparou bloqueio hormonal imediato com tardio em 938 pacientes com estádio clínico T2-T4, Nx, M0 ou M1 assintomáticos.[5] Destes, 503 não tinham evidência de metástases na cintilografia óssea. Nos pacientes com tratamento tardio o bloqueio era instituído, de acordo com a decisão de cada médico quando havia progressão da doença. A ocorrência de obstrução ureteral, fratura patológica e compressão medular foi o dobro entre os pacientes sem bloqueio imediato. Somente 14% dos pacientes com bloqueio imediato necessitaram de RTU de próstata comparados a 30% daqueles que usaram bloqueio tardio. Após um seguimento médio de 7 anos, 71% dos pacientes com bloqueio tardio haviam morrido *versus* 62% daqueles tratados de imediato. Tanto a sobrevida global (p=0,02) quanto a sobrevida doença-específica (p=0,001) foram significativamente maiores no grupo que recebeu bloqueio imediato.

Já em relação ao tipo de bloqueio androgênico mais indicado, se bloqueio máximo ou apenas testicular, existe ainda controvérsia mesmo que nenhum outro conceito terapêutico em câncer da próstata tenha sido tão investigado em ensaios multicêntricos, bem controlados, randomizados e em revisões sistemáticas. O *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Study* [6] é talvez a meta-análise mais importante até hoje publicada. Inclui a análise de 27 pesquisas multicêntricas bem elaboradas com um total de 8.275 homens estudados com um seguimento médio de 5 anos. Do total, 88% dos pacientes tinham doença metastática e 12 apresentavam tumor localmente avançado. A sobrevida em 5 anos foi de 25,4% nos pacientes em bloqueio androgênico máximo (BAM) e 23,4% nos pacientes castrados ou usando análogo LH-RH. Essa diferença não foi significativa. Uma revisão completa de todos os estudos publicados até 2000 foi realizada por Laufer e colaboradores, em que se concluiu que no presente momento não há suporte para o uso combinado de antiandrógenos e castração cirúrgica ou clínica para pacientes com câncer metastático da próstata.[7]

Recomendação do CoBEU

Quando o tratamento com intenção curativa não estiver indicado, o bloqueio androgênico pode ser indicado precocemente para diminuir a morbidade local e retardar o aparecimento de metástases. O aumento da sobrevida global é detectado somente com seguimentos de longo prazo, devendo-se considerar os custos do tratamento e suas complicações na decisão terapêutica (nível de evidência 2; grau de recomendação B).

O bloqueio androgênico completo não apresenta vantagens significativas quando comparado ao bloqueio simples (nível de evidência 1; grau de recomendação A).

Referências

1) Byars DP, Treatment of prostatic cancer: studies by the Veterans administration cooperative urological research group. Bull N Y Acad Med 1972;48:751-66.
2) Byars DP, Corle DK, Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans administration cooperative urological research group studies. Natl Cancer Inst Monogr 1988;7:165-70.
3) Pavone-Macaluso M *et al.* Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxy-progesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the european organization for research and treatment of cancer urological group. J Urol 1986;136(3):624-31.
4) Fellows GJ *et al.* Treatment of advanced localized prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy, or combined treatment. A medical research council study. Urologic cancer working party- subgroup on prostatic cancer. Br J Urol 1992;70(3):304-9.
5) Immediate versus deffered treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Study, Prostate Cancer Working Party, Investigators Group. Br J Urol 1997;79:235-46.
6) Maximum androgen blockcade in advanced prostatic cancer: An overview of the randomized trials. Lancet 2000;355(9214):1491-8.
7) Laufer M *et al.* Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? J Urol 2000;164(1):3-9.

3) Há indicação de radioterapia no tratamento dos pacientes com câncer da próstata localmente avançado?

O uso de radioterapia está indicado em pacientes com tumor da próstata localmente avançado[1-5] (nível de evidência 2). Há considerável controvérsia sobre o melhor tratamento para pacientes com expectativa de vida menor que 5 anos, se é a radioterapia ou a hormonioterapia.[3] O uso de radioterapia externa é o tratamento mais apropriado para os pacientes com câncer da próstata localmente avançado que irão receber radiação[1,2] (nível de evidência 3). Os resultados da radioterapia são similares aos da cirurgia[4-6] (nível de evidência 2), mas a morbidade da radioterapia é menor (nível de evidência 2).

Radioterapia convencional x conformacional

A radioterapia conformacional tem o potencial de oferecer uma diminuição absoluta de até 30% no risco de complicações e de aumentar o controle tumoral[7] (nível de evidência 2). Estudos randomizados que compararam o uso de radioterapia convencional contra a conformacional, ambas em doses habituais,[8,9,10] demonstram que o uso de radioterapia conformacional reduz o índice de toxicidade ano-retal ao menos pela metade (de 16% para 8%) e é capaz de atingir doses mais altas que a radioterapia convencional, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais[11] (nível de evidência 2).

Dose de radioterapia

A dose de radioterapia aplicada tem correlação direta com o controle da doença. Estudos que usaram doses mais altas tiveram melhores resultados, de acordo com uma revisão sistemática da literatura,[12] que incluiu 22 estudos com um total de 11.297 pacientes. Entretanto, nessa mesma revisão não foi possível quantificar de forma confiável a melhora da sobrevida global[12] (nível de evidência 2). Houve uma tendência para melhor resultado no grupo que recebeu tratamento conformacional. Um estudo randomizado comparando radioterapia conformacional de 70Gy contra 78Gy mostrou melhora em termos de tempo para progressão da doença. Esse estudo, porém, incluiu também pacientes com doença precoce.[13]

Uso de radioterapia de intensidade modulada

O uso de radioterapia com intensidade modulada permite que se atinjam doses de mais de 80Gy diretamente no tumor, preservando os tecidos vizinhos,[15] o que decresce a toxicidade. Uma recente revisão sistemática da literatura, feita para um estudo de análise econômica, detectou que há evidências de que a radioterapia de intensidade modulada é capaz de evitar efeitos colaterais, mesmo atingindo doses mais altas[14] (nível de evidência 1). Não houve, porém, como fazer a avaliação de custo-efetividade proposta. Ainda não há resultados definitivos sobre o impacto da radioterapia de intensidade modulada na sobrevida global.