



## Protocolo de Atenção à Saúde

### Câncer de Próstata

Área(s): Oncologia clínica

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

#### 1- Metodologia de Busca da Literatura

##### 1.1 Bases de dados consultadas

Realizada busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, em 01/03/2021.

##### 1.2 Palavra(s) chaves(s)

Câncer de próstata, prostate câncer, Metastatic castration-resistant prostate cancer; Overall survival; progression-free survival.

##### 1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 128 artigos relevantes entre os anos 1990-2021

#### 2- Introdução

O câncer de próstata encontra-se em elevação devido ao envelhecimento da população e melhora das técnicas diagnósticas. Paralelamente, observa-se uma diminuição de sua taxa de mortalidade devido à melhoria da eficácia dos tratamentos<sup>1-2</sup>. É o tumor mais frequente no sexo masculino, excetuando-se os tumores não melanocíticos de pele. É considerado o segundo câncer mais comum na população masculina no mundo, com aproximadamente 70% dos casos diagnosticados em regiões mais desenvolvidas. No Brasil, há diferenças regionais, com maior concentração nas regiões Sul e Sudeste. <sup>3</sup>

Fatores de risco bem definidos para o câncer de próstata: idade, história familiar e raça negra. <sup>4</sup>

Os estudos Prostate Cancer Prevention Trial e Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events utilizaram a finasterida e a dutasterida, respectivamente, na tentativa de reduzir a incidência de tumores de próstata<sup>5,6</sup>, os resultados mostraram uma redução significativa, maior de 24% na prevalência desses tumores no período de 7 anos, para o grupo tratado com finasterida. Entretanto, ocorreu um aumento significativo na incidência de tumores de alto grau [Gleason 7-10]. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado fazem da atenção básica, um mecanismo essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico desses pacientes.

### 3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com câncer de próstata, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados e orientações gerais. O objetivo desse protocolo da SES-DF é normatizar conduta dos profissionais de saúde envolvidos na assistência dos pacientes oncológicos.

### 4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

C61 – Neoplasia maligna da próstata.

### 5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Pacientes com suspeita de câncer de próstata por suspeita clínica com aumento do volume prostático pelo toque retal alterado ou suspeita laboratorial com aumento de PSA ré recomendado a realização de ressonância magnética multiparamétrica de próstata antes da biópsia. Para pacientes de risco muito baixo e risco baixo não há indicação para a realização de cintilografia óssea ou tomografia Já os pacientes de risco intermediário a cintilografia óssea é recomendada. Os pacientes de risco alto e risco muito alto caso esteja disponível, realizar PET-TC ou PET-RM com gálio 68-PSMA. Caso PET não esteja disponível, recomendamos solicitar

cintilografia óssea, tomografia ou ressonância de abdome e pelve e tomografia de tórax.

- ESTADIAMENTO CIRÚRGICO E POR IMAGEM:

A ultrassonografia transretal é o método de escolha para a realização da biópsia prostática<sup>23</sup>. Se disponível, a ressonância magnética (RM) pode prever a presença de extensão extracapsular e comprometimento de vesículas seminais com 50 a 92% de acurácia <sup>24</sup>.

A avaliação de metástases à distância, em especial do esqueleto axial fica limitada aos pacientes de risco intermediário e alto, podendo ser feita pela utilização da cintilografia óssea de corpo total. Em casos selecionados, a ressonância da coluna pode auxiliar no diagnóstico de metástase óssea. O estadiamento do adenocarcinoma de próstata para definição do estágio da doença é determinado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) <sup>25</sup>, que utiliza os critérios T (tumor), N (lífonodo) e M (metástases) e a graduação histopatológica pelo escore de Gleason <sup>1</sup>.

Para os tumores localizados (ausência de invasão das vesículas seminais ou de outro órgão), a classificação de D'Amico<sup>26</sup> distingue três níveis de risco de recidiva bioquímica (RB) em 10 anos após um tratamento local (Tabela 1). Esse escore é definido de acordo com dados do toque retal, do valor do PSA e do escore de Gleason, determinado pelos aspectos arquiteturais do tumor.

TABELA 1 <sup>26</sup> - Câncer de próstata localizado: risco de recidiva bioquímica (classificação de D'Amico)

	Risco baixo (a)	Risco intermediário	Risco alto (b)
Estádio clínico	Até T2a	T2b	T2c-T3a
Escore de Gleason (c)	Até 6	7	Acima de 7
PSA sérico (ng/mL)	Abaixo de 10	Acima de 10 e abaixo de 20	Acima de 20

(a) Um risco baixo engloba o preenchimento da totalidade dos critérios.

(b) Um único critério presente é suficiente para se considerar um alto risco.

(c) O escore de Gleason é baseado em dois dos padrões encontrados ao exame microscópico da próstata:

- padrão primário, representa a maior parte encontrada e é classificado em cinco graus dediferenciação;

- padrão secundário, representa a menor parte encontrada e é também classificado em cinco graus. Com a soma dos respectivos graus, obtém-se o escore

de Gleason.

- Estadiamento e Classificações Funcionais: <sup>1</sup>

a. Estadiamento

CLASSIFICAÇÕES PARA EXTENSÃO DA DOENÇA E PROGNÓSTICO

Estádio TNM

T – Tumor primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado. T0 Não há evidência de tumor primário.

T1 Tumor clinicamente inaparente, não palpável nem visível por meio de exame de imagem. T1a Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.

T1b Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.

T1c Tumor identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido a PSA elevado).

T2 Tumor confinado à próstata. [Nota: Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável nem visível por exame de imagem, é classificado como T1c.]

T2a Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.

T2b Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos. T2c Tumor que envolve ambos os lobos.

T3 Tumor que se estende através da cápsula prostática. [Nota: A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2, e não como T3.]

T3a Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo vesical.

T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).

T4 Tumor que está fixo ou que invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus e/ou parede pélvica.

N – Linfonodos regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados. N0 Ausência de metástase em linfonodo regional.

N1 Metástase em linfonodo regional. M – Metástase à distância

M0 Ausência de metástase à distância. M1 Metástase à distância.

M1a Linfonodo(s)

não regional(ais).

M1b Osso(s).

M1c Outra(s) localização(ões).

Nota: Usa-se a categoria mais avançada quando existe metástase em mais de uma localização. A categoria mais avançada é pM1c.

Classificação Patológica – pTNM As categorias pT e pN correspondem às categorias T e N. Inexiste a categoria pT1, pois não existe tecido suficiente para determinar a maior categoria pT. Nota: Metástase inferior a 0,2 cm pode ser designada pN1mi.

Gradação Histopatológica – G GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado. G1 Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4). G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6). G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10).

b. Estadiamento<sup>1</sup>

Estádio I	T1, T2a	N0
Estádio II	T2b, T2c	N0
Estádio III	T3	N0
Estádio IV	T4	N0
	Qualquer T	N1
	Qualquer T	Qualquer N

c. Agrupamento<sup>1</sup>

Grupo I	T1a-c	N0	M0	PSA abaixo de 10	Gleason até 6
	T2a	N0	M0	PSA abaixo de 10	Gleason até 6
Grupo IIA	T1a-c	N0	M0	PSA abaixo de 20	Gleason até 7
	T1a-c	N0	M0	PSA igual ou acima de 10 e abaixo de 20	Gleason até 6
	T2a,b	N0	M0	PSA abaixo de 20	Gleason até 7
Grupo IIB	T2c	N0	M0	PSA 20 ou mais	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	Qualquer PSA	Gleason de 8 ou >
	T1-2	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
Grupo III	T3a,b	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
Grupo IV	T4	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer PSA	Qualquer Gleason

## 6- Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata.
- Idade igual ou maior de 18 anos.

## 7- Critérios de Exclusão

Diagnóstico efetuado apenas por imagem ou suspeita clínica.

## 8- Conduta

### - FLUXOGRAMA

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna de próstata devem ser exclusivamente atendidos em hospitais habilitados como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou em hospital com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento clínico que seja habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS-DF. O movimento do doente de câncer de próstata desde o diagnóstico até os cuidados paliativos segue o Protocolo de Fluxo de Acolhimento do Paciente Oncológico da SES-DF.<sup>128</sup>

Inicialmente o paciente deverá ser encaminhado via regulação - SISREG – para um dos serviços de Urologia das SESDF ( H. De Base, HRT, HUB, HRG, HRS, HRAN, HRSM e HRL) onde será avaliado pelo especialista para avaliação e condução da melhor terapêutica, quando indicado pelo especialista o paciente deverá ser iserido via SISREG para tratamento nos serviços de Oncologia Clínica e Radioterapia da SESDF (H. De Base, HRT e HUB).

O tratamento envolve as áreas de oncologia clínica, radioterapia, urologia, nefrologia e radiologia intervencionista. As condutas podem ser preventivas, terapêuticas não farmacológicas e terapêuticas farmacológicas, conforme descrito a seguir.

### 8.1 Conduta Preventiva

O uso do rastreamento do câncer de próstata através da realização de exames de rotina (toque retal e dosagem de PSA) em homens sem sinais e sintomas sugestivos de câncer de próstata, como estratégia de saúde pública, não é recomendado, por existirem evidências científicas de que essa estratégia traga mais dano do que benefício.

### 8.2 Tratamento Não Farmacológico

## - CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

Devido ao uso do PSA na busca de câncer de próstata em indivíduos de risco, houve um aumento do diagnóstico de pacientes com doença localizada e de baixo risco, que representam quase a metade dos pacientes diagnosticados com câncer de próstata <sup>27</sup>. As opções terapêuticas disponíveis atualmente variam conforme a agressividade do tumor e as características do paciente, e incluem:

- a) Observação
- b) Vigilância ativa
- c) Condutas terapêuticas para pacientes com tumores de comportamento mais agressivo.

### a) OBSERVAÇÃO

Quanto a essa opção, dois artigos compararam a prostatectomia radical e a observação, em uma revisão sistemática da Cochrane <sup>28</sup>. Um dos estudos, não conseguiu mostrar diferenças entre as duas condutas terapêuticas. Já o outro, realizado na Suécia também na era pré-rastreamento com PSA e que incluiu somente 5% de pacientes diagnosticados pela elevação do PSA, não mostrou diferença significativa na mortalidade global após 12 anos entre os braços prostatectomia radical e observação (33% versus 40%, respectivamente); Além disso, os pacientes tratados cirurgicamente tiveram mais eventos adversos relacionados ao tratamento, principalmente relacionados com continência urinária e função sexual <sup>29</sup>. A observação deve ser considerada em caso de tumor localizado (risco baixo ou intermediário) e não agressivo, e em paciente idoso ou que apresenta comorbidades relevantes (expectativa de vida de até 10 anos).

### b) VIGILÂNCIA ATIVA

Não iniciar o tratamento, salvo em caso de sinal de evolução da doença é reservada aos tumores localizados com baixo risco de evolução (classificação de D'Amico) nos pacientes com expectativa de vida de 10 ou mais anos <sup>30</sup>. Os estudos demonstraram uma sobrevida global foi de 78%, sendo que 30% dos pacientes necessitaram de tratamento definitivo por progressão da doença <sup>31</sup>.

Existem várias propostas para a realização de vigilância ativa, a maioria com uso de dosagem seriada do PSA e realização de toque retal, associada à realização de biópsias prostáticas anuais.

### c) Tratamento Cirúrgico

#### PROSTATECTOMIA RADICAL

O procedimento consiste na ressecção completa da próstata, incluindo a uretra prostática, das vesículas seminais e das ampolas dos ductos deferentes, associada ou não à realização de linfadenectomia bilateral, considerado o tratamento padrão ouro para o câncer de próstata localizado<sup>4</sup>, sem evidência de que outros tratamentos sejam mais eficazes no controle da doença e no desfecho de mortalidade<sup>(29,32,33)</sup>. A abordagem cirúrgica pode ser por via retropúbica, perineal ou laparoscópica (pré-peritoneal ou transperitoneal), assistida ou não por robô.

A cirurgia laparoscópica é outra técnica empregada, porém seu uso não alcançou um grande número de adeptos devido às dificuldades técnicas e à grande curva de aprendizado para sua melhor realização. Na tentativa de tornar a prostatectomia mais acessível para os cirurgiões não laparoscopistas e melhorar os resultados cirúrgicos, surgiu a prostatectomia radical robótica<sup>(34,35)</sup>, técnica de alto custo de realização e que se encontra ainda em fase de absorção e disseminação no Brasil.

Não há diferenças em termos de resultados oncológicos (margens cirúrgicas) nem resultados funcionais (continência e potência), apesar da recuperação funcional ocorrer de maneira mais precoce nos pacientes submetidos à prostatectomia assistida por robô<sup>36-38</sup>. Quanto aos resultados oncológicos, os estudos disponíveis até o momento não conseguem demonstrar uma diferença estatisticamente significativa<sup>39</sup>. Portanto, devido à escassez e à precariedade das evidências disponíveis, não se pode afirmar qual dessas técnicas apresenta os melhores resultados do ponto de vista de controle tumoral e funcionalidade genitourinária. A linfadenectomia é indicada nos casos de pacientes com doença de risco intermediário a alto. Ela deve ser sempre estendida, não havendo papel para a linfadenectomia limitada<sup>40</sup>. Vale ressaltar que, conforme estudos prévios, inexistente evidência que justifique o uso de hormonioterapia neoadjuvante ou adjuvante à prostatectomia radical<sup>(41-43)</sup>.

#### - RADIOTERAPIA

A radioterapia do câncer de próstata localizado inclui diversos tipos (externa e interna ou braquiterapia – com o uso de implante radioativo permanente ou temporário), técnicas de radioterapia externa [convencional ou tridimensional (3D) – conformada, de intensidade modulada, guiada ou não por imagem durante o tratamento] e interna (de baixa ou de alta taxa de dose) e formas de aplicação (isolada ou combinada)<sup>44</sup>.

A identificação dos pacientes que se beneficiarão da radiação de linfonodos pélvicos é controversa e pode ser considerada nos casos de pacientes de risco alto<sup>45</sup>.

A distribuição de dose é validada antes do tratamento, de forma qualitativa, pela visualização de curvas de isodose sobre a TC e, de forma quantitativa, por meio de histogramas dose-volume para cada um dos órgãos de interesse, conforme estabelecido na literatura científica.<sup>(46-54)</sup>

## Tratamento de acordo com a Classificação de Risco

### - Risco Muito Baixo / Baixo

Para todo o paciente com risco muito baixo deve ser oferecido a vigilância ativa. Esses pacientes têm desfechos muito favoráveis com chance de progressão para doença metastática inferior a 1% em 15 anos<sup>55</sup>.

Para os pacientes de baixo risco a vigilância é uma excelente opção para a maior parte dos pacientes. De acordo com os estudos PIVOT e PROTECT, cerca de 20% e 50% dos pacientes que iniciaram a vigilância ativa necessitaram de tratamento ativo em 10 anos, respectivamente<sup>56</sup>.

(idade inferior a 60 anos), com grande volume de doença nos exames de imagem, para pacientes com predisposição genética (mutação germinativa de BRCA2), com história familiar de câncer de próstata e pacientes negros<sup>55</sup>. Paciente com histologias agressivas como padrão cribriforme e adenocarcinoma intraductal não devem ser manejados com vigilância ativa<sup>56</sup>.

Não existe consenso sobre o melhor protocolo de vigilância ativa. Nossa recomendação é a adoção do protocolo de vigilância ativa sugerido pelo Dr. Laurence Klotz: PSA a cada 6 meses e toque retal anual. Repetir biopsia em até 12 meses de intervalo da primeira biopsia diagnóstica. Considerar repetir novas biopsias em intervalos de 3-5 anos<sup>57</sup>. Se disponível, a ressonância nuclear magnética pode ser usada no momento do diagnóstico para auxiliar na decisão de seguir com a vigilância ativa. O exame ajuda na identificações de regiões suspeitas de acometimento neoplásico, especialmente na região anterior onde a biopsia é mais difícil<sup>57</sup>.

Considerar antecipação das biópsias seriadas se o paciente apresentar alterações importantes na cinética do PSA, alteração no toque retal ou alteração no resultado da RNM<sup>56</sup>.

Considerar interromper a vigilância ativa naqueles pacientes com expectativa de vida inferior a 5-7 anos. Para esses pacientes o acompanhamento pode ser realizado com PSA. Considerar tratamento ativo em pacientes com alterações da cinética do PSA e mudança da histologia, alterações no toque retal, alterações em exames de imagem e alterações no resultado da biópsia<sup>55</sup>.

O tratamento ativo para esses pacientes pode ser realizado tanto por cirurgia (prostatectomia radical aberta ou por videolaparoscopia) quanto por teleterapia. Levando em conta a idade do paciente e as comorbidades. Pacientes com idade superior a 65 anos, comorbidades ou obesidade importante favorecer o tratamento radical com radioterapia<sup>55</sup>.

### - Risco intermediário favorável

A vigilância ativa para os pacientes com risco intermediário favorável é possível, porém ainda controverso. Alguns grupos consideram essa alternativa naqueles pacientes GG1 com PSA entre 10 e 20ng/ml e densidade de PSA baixa (< 0.15ng/ml/cc) ou naqueles em que a porcentagem de Gleason 4 é muito pequena (<10% ou idealmente < 5%), especialmente se associado a outros fatores como uma RNM negativa<sup>57</sup>.

Para a grande maioria dos pacientes desse grupo o tratamento pode ser realizado por cirurgia (prostatectomia radical aberta ou por videolaparoscopia) ou radioterapia isolada<sup>54</sup>.

A adição de bloqueio hormonal pelo período de 6 meses nesses pacientes parece melhorar a sobrevida livre de recorrência bioquímica, porém sem um benefício claro em termos de mortalidade ou de sobrevida livre de metástase<sup>58,59</sup>.

Por esse motivo e aliado aos efeitos tóxicos do bloqueio hormonal, como aumento do risco cardiovascular e prejuízos na saúde sexual, favorecemos a radioterapia isolada nesse grupo. Em semelhança aos pacientes com risco baixo, a idade e comorbidades ajudam a definir a melhor opção de tratamento. Para os pacientes com idade superior a 65 anos, comorbidades ou obesidade importante favorecer a indicação de radioterapia isolada.

#### - Risco intermediário desfavorável

Para esses pacientes a vigilância ativa não é uma opção. As opções incluem prostatectomia radical e radioterapia associada a bloqueio hormonal pelo período de 6 meses<sup>55</sup>. Os pacientes com risco intermediário desfavorável tem benefício de sobrevida com a adição de bloqueio hormonal associado a radioterapia<sup>55</sup>. Não há diferença em termos de sobrevida global ou sobrevida livre de recorrência bioquímica em começar o bloqueio hormonal concomitante à radioterapia ou antes do início da radioterapia<sup>62</sup>.

Da mesma forma que o risco intermediário favorável, a escolha entre uma ou outra modalidade de tratamento vai levar em conta a idade, comorbidades e tempo de espera para início do tratamento. Favorecemos a radioterapia naqueles pacientes com idade superior a 65 anos, comorbidades ou obesidade importante.

#### - Alto Risco

Os pacientes de alto risco são um grupo ainda bastante heterogêneo e usaremos alguns parâmetros indicativos de risco maior para basear nossas decisões terapêuticas. De um modo geral esses pacientes podem ser tratados com prostatectomia radical ou radioterapia associada a bloqueio hormonal prolongado por 18 a 36 meses<sup>55</sup>. Para os pacientes submetidos a prostatectomia e que apresentem características patológicas de mal prognóstico como pT3b, pT4, margens positivas e linfonodos pélvicos positivos, a radioterapia associada ou não a bloqueio hormonal pode ser necessária após a cirurgia devendo o paciente realizar acompanhamento conjunto com a equipe de oncologia clínica antes mesmo de uma eventual recidiva bioquímica.

Aproximadamente 75% do pacientes com Gleason 9 ou 10 na biopsia apresentarão pelo menos uma das características patológicas de mal prognóstico descritas acima quando submetidos a prostatectomia e aproximadamente 40% desses pacientes necessitarão de radioterapia após<sup>62</sup>.

Não está claro na literatura a melhor maneira de tratar esses pacientes e alguns estudos retrospectivos apresentam resultados conflitantes quando compararam a cirurgia seguida de radioterapia e bloqueio hormonal adjuvante (chamada também de tratamento trimodal) versus a radioterapia associada a bloqueio hormonal<sup>61</sup>. Pensando em otimização de recursos do SUS e na alta incidência de efeitos colaterais associado a trimodalidade, como disfunção erétil, incontinência urinária e necessidade de novos procedimentos para incontinência urinária<sup>14</sup>, favorecemos o tratamento inicial com radioterapia e bloqueio hormonal para os pacientes com características iniciais de risco maior e pior prognóstico na avaliação inicial, como Gleason 9 e 10, sinais de invasão da vesícula seminal ou estruturas adjacentes (T3b ou T4), alto volume de doença com provável ressecção com margens comprometidas e presença de linfonodos regionais suspeitos.

Para os pacientes sem esses fatores de maior risco como < T3a, e Gleason 8 esta indicado tanto a cirurgia como a radioterapia com bloqueio hormonal<sup>55</sup>.

O paciente com linfonodo regional acometido no estadiamento inicial (cN1) é classificado como estágio IV e, portanto, não entra na classificação de risco descrita acima.

O melhor manejo desses pacientes não está claro na literatura. As opções de tratamento incluem a radioterapia associada a bloqueio hormonal prolongado ou terapia sistêmica<sup>62</sup>.

#### RADIOTERAPIA – Doses de acordo com a Classificação de Risco.

- Muito baixo risco ou baixo risco (casos não candidatos à vigilância ativa)
  - > Radioterapia radical isolada com técnica de IMRT/VMAT (preferencialmente, se disponível).
  - > Doses:
    - IMRT/VMAT ☐ 38 x 2Gy (76 Gy) em próstata apenas
    - Hipofracionado ☐ 20 x 3Gy (60 Gy) em próstata apenas (vide critérios de exclusão)\*
    - 3D ☐ 38x2Gy (76Gy)
  - \* Todo hipofracionamento deve ser feito com IMRT/VMAT
  
- Risco intermediário favorável
  - > Radioterapia radical isolada com técnica de IMRT/VMAT (preferencialmente, se disponível).
  - > Doses:
    - IMRT/VMAT ☐ 39 x 2Gy (78Gy) próstata / 39 x 1.65Gy (64,35Gy) próstata + 1/3 VVSS
    - Hipofracionado ☐ 20 x 3Gy (60Gy) próstata / 20 x 2.5Gy (50Gy) próstata + 1/3 VVSS\*
      - ☐ 26 x 2.7Gy (70.2) próstata + 1/3 VVSS\*
      - ☐ 28 x 2.5Gy (70) próstata + 1/3 VVSS\*
    - 3D ☐ 38 x 2Gy (76Gy) próstata / 27 x 2Gy (54Gy) próstata + 1/3 VVSS
  - \* Todo hipofracionamento deve ser feito com IMRT/VMAT

#### 4.3 Risco intermediário desfavorável

- > Radioterapia radical com bloqueio hormonal central de curta duração (6 meses) com técnica de IMRT/VMAT (preferencialmente, se disponível).
- > ADT deve ser feito de forma neoadjuvante 2 meses antes do início da radioterapia
- > Doses:
  - IMRT/VMAT ☐ 39 x 2Gy (78Gy) próstata / 39 x 1.65Gy (64,35Gy) próstata + VVSS
  - Hipofracionado ☐ 20 x 3Gy (60Gy) próstata / 20 x 2.5Gy (50Gy) próstata + VVSS\*  
☐☐☐☐☐☐ 26 x 2.7Gy (70.2) próstata + 1/3 VVSS\*  
☐ 28 x 2.5Gy (70) próstata + 1/3 VVSS\*
  - 3D ☐ 39 x 2Gy (78Gy) próstata / 27 x 2Gy (54Gy) próstata + VVSS

Tratamento de drenagem pélvica pode ser empregado neste grupo caso: Pacientes com expectativa de vida > 10 anos e risco de ELN > 15%. Vide doses de pelve no grupo de muito alto risco

\* Todo hipofracionamento deve ser feito com IMRT/VMAT

## Alto risco

> Radioterapia radical com bloqueio hormonal central de longa duração (18-36 meses) com técnica de IMRT/VMAT (preferencialmente, se disponível).

> ADT deve ser feito de forma neoadjuvante 2 meses antes do início da radioterapia

> Doses:

- IMRT/VMAT □ 39 x 2Gy (78Gy) próstata / 39 x 1.65Gy (64,35Gy) próstata + VVSS
- Hipofracionado □ 20 x 3Gy (60Gy) próstata / 20 x 2.5Gy (50Gy) próstata + VVSS\*
- 3D □ 39 x 2Gy (78Gy) próstata / 27 x 2Gy (54Gy) próstata + VVSS

Tratamento de drenagem pélvica pode ser empregado neste grupo caso: Pacientes com expectativa de vida > 10 anos e risco de ELN > 15%. Vide doses de pelve no grupo de muito alto risco

\* Todo hipofracionamento deve ser feito com IMRT/VMAT

## Muito alto risco

> Radioterapia radical com bloqueio hormonal central de longa duração (18-36 meses) com técnica de IMRT/VMAT (preferencialmente, se disponível).

> ADT deve ser feito de forma neoadjuvante 2 meses antes do início da radioterapia

> Doses:

- IMRT/VMAT □
  - o FASE I:
    - Próstata 60Gy (30 x 2Gy); Vesículas Seminais 54Gy (30 x 1.8Gy); drenagem linfonodal 50.1 Gy (30 x 1.67Gy) IMRT/VMAT + SMART
  - o FASE II:
    - Próstata 18Gy (9 x 2Gy) – IMRT/VMAT
    - Hipofracionado\* □ Próstata 70 Gy (28 x 2.5Gy); Vesículas Seminais 56Gy (28 x 2Gy); drenagem linfonodal 50.4Gy (28 x 1.8Gy)
  - 3D □
    - o FASE I: Pelve 46Gy (23x2Gy)
    - o FASE II: Próstata +VVSS 8Gy (4x2Gy)
    - o FASE III: Próstata 12Gy (11x2Gy)

\* Todo hipofracionamento deve ser feito com IMRT/VMAT

## - Doença locorregional (N1)

> Radioterapia radical com bloqueio hormonal central de longa duração (24-36 meses) com técnica

de IMRT/VMAT (preferencialmente, se disponível).

> ADT deve ser feito de forma neoadjuvante no mínimo 2 meses antes do início da radioterapia e se

possível até redução máxima das linfonodomegalias.

> Pode se realizar boost linfonodal caso não haja desaparecimento (54 a 64Gy de boost).

> Doses:

- IMRT/VMAT □
- o FASE I:
  - Próstata 60Gy (30 x 2Gy); Vesículas Seminais 54Gy (30 x 1.8Gy); drenagem linfonodal 50.1 Gy  
(30 x 1.67Gy) IMRT/VMAT + SMART
- o FASE II:
  - Próstata 18Gy (9 x 2Gy) – IMRT/VMAT ± BOOST Linfonodal até dose máxima tolerada por OARs
  
- Hipofracionado\* □
- o Próstata 70Gy (28 x 2.5Gy); Vesículas Seminais 56Gy (28 x 2Gy); drenagem linfonodal 50.4Gy  
(28 x 1.8Gy) ± BOOST Linfonodal até dose máxima limitada por constraint de intestino
- 3D □
- o FASE I: Pelve 46Gy (23x2Gy)
- o FASE II: Próstata +VVSS 8Gy (4x2Gy) ± BOOST Linfonodal até dose máxima limitada por  
constraint de intestino.
- o FASE III: Próstata 12Gy (11x2Gy)

\* Todo hipofracionamento deve ser feito com IMRT/VMAT

\* HIPOFRACIONAMENTO – CONTRA INDICAÇÕES

- IPSS SCORE ≥ 18 (Pacientes com sintomas obstrutivos)
- Próstata > 65g
- RTU ou procedimentos cirúrgicos locais prévios
- Anticoagulação plena (ex. TEP em uso de clexane)

– Tratamento adjuvante

- Radioterapia adjuvante:

> Indicações Clássicas de radioterapia adjuvante (Fatores maiores):

- ≥ T3,
- Margem comprometida
- PSA detectável pós cirurgia

> Pode-se observar pacientes com PSA indetectável que se apresentem somente com margem positiva na peça cirúrgica, sem outros critérios maiores, desde que com monitoramento de PSA (RAVES trial). Discussão multidisciplinar destes casos é favorecida.

Deve-se indicar tratamento adjuvante quando:

- PSA detectável pós-operatório
  - 1 fator maior (≥ T3 ou Margem positiva) + GS ≥ 8
  - 2 Fatores maiores
- > Pode-se aguardar até 6 meses pós cirurgia para recuperação da continência, mesmo já com indicação de tratamento adjuvante. Atenção no tempo de duplicação do PSA.

- > Pode-se iniciar tratamento antes do PSA chegar a 0,2, desde que em constante elevação.
- > Doses e volumes iguais ao salvamento.
- Radioterapia salvamento:

Definição e seleção de pacientes para RT de resgate:

- Expectativa de vida > 5 anos
- Definição de recidiva bioquímica pós PR: PSA  $\geq$  0.2 (duas medidas)
- Usar os nomogramas (MSKCC) para definir prognóstico e chance de salvamento
- Irradiação de pelve no resgate, se:
  - Casos com linfonodos positivos (benefício não randomizado para até 04 linfonodos)
  - Casos com risco de envolvimento linfonodal pré operatório >15%, Gleason  $\geq$  8 e esvaziamento linfonodal não realizado/ideal (pequena amostragem)
- Pacientes de muito alto risco.

Dose:

- IMRT/VMAT □ 34x2Gy Loja / 34x1.65 (loja + VVSS – opcional em casos < T3b) 34 x 1.5Gy pelve - Boost linfonodal (se indicado): 34 x 1.65 a 1.9Gy (limitado por constraint de intestino).
- 3D □ 66-70Gy (33-35 x 2Gy) em leito prostático chegando a 72-74Gy se doença macroscópica presente à RM, que seja passível de complemento de dose. Nos casos em que for se realizar irradiação pélvica realizar FASE I: Pelve 46Gy (23x2Gy)

### 8.3 Tratamento Farmacológico

#### - CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO (T3)

Pacientes com tumores T3 geralmente necessitarão de mais de uma modalidade de tratamento, e a associação terapêutica poderá ser empregada de maneira simultânea ou sequencial, conforme a progressão da doença<sup>(83-85)</sup>.

Pacientes submetidos a prostatectomia radical com tumor pT3 devido ao acometimento de margem cirúrgica ou invasão extracapsular ou de vesícula seminal, ou tumores com escore de Gleason alto, PSA pré-operatório alto e PSA mensurável pós-prostatectomia radical, deve-se considerar o emprego de radioterapia adjuvante pós-operatória<sup>86-87</sup>.

Pacientes submetidos a prostatectomia radical, tumores pT3b, PSA indetectável e sem evidência de metástase, se beneficiam da associação de radioterapia com hormonioterapia com melhores taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica, quando comparada com cirurgia isolada ou observação apenas<sup>88,89</sup>. A radioterapia pós-operatória imediata traz maior benefício do que a radioterapia de resgate em pacientes de alto risco de recidiva<sup>86</sup>.

#### - TRATAMENTO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

A recidiva bioquímica é caracterizada pelo aumento do PSA, de forma isolada. De 20% a 40% dos homens submetidos a prostatectomia radical apresentarão dentro de 10 anos após o tratamento<sup>68</sup>. Sugere-se haver relação entre o tempo de duplicação do PSA (TD-PSA) e o comportamento biológico do adenocarcinoma da próstata.

Um mínimo de três medidas consecutivas é necessário para se calcular o TD-PSA. Tumores agressivos têm TD-PSA abaixo de 2-3 anos, enquanto que TD-PSA acima de 2-3 anos sugere um câncer indolente<sup>(44,69)</sup>. A elevação do PSA precede, em média, 8 anos o aparecimento tumoral<sup>(70)</sup>. A definição dos valores do PSA que indicam recorrência da doença varia conforme o tipo de tratamento prévio. Para pacientes que se submeteram a prostatectomia radical, o valor mais aceito é o de PSA acima de 0,2 ng/mL<sup>(71)</sup>, apesar de alguns autores preconizarem valores acima de 0,3 ng/mL ou de 0,4 ng/mL, pacientes tratados inicialmente por radioterapia, essa recidiva é definida quando se detecta uma elevação do PSA igual ou superior a 2 ng/mL acima do nadir (menor valor de PSA pós-tratamento)<sup>(72-76)</sup>.

Recidiva bioquímica em pacientes que receberam primariamente radioterapia externa ou braquiterapia têm indicação de hormonioterapia<sup>78,79</sup>. A prostatectomia radical de salvamento nesses pacientes, pode culminar com maus resultados

funcionais e oncológicos<sup>80</sup>.

Pacientes com tumores de baixo risco apresentam uma sobrevida livre de progressão em 5 anos de 60%-80%, quando submetidos a radioterapia de resgate<sup>(81,82)</sup>.

#### - CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

O tratamento das neoplasias prostáticas avançadas baseia-se na hormonioterapia, com o bloqueio da testosterona a níveis de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L de testosterona sérica). Esse bloqueio pode ser obtido cirurgicamente (orquiectomia bilateral) ou com medicamentos hormonioterápicos (agonistas do LHRH, antiandrogênicos, estrógenos). Por conta dos eventos adversos e longo tempo de hormonioterapia, é possível avaliar o bloqueio hormonal intermitente como alternativa ao bloqueio contínuo<sup>(44,90)</sup>.

Uma meta-análise analisou os efeitos da hormonioterapia precoce versus tardia no câncer de próstata localmente avançado<sup>91,92</sup>, os resultados demonstraram que o bloqueio hormonal precoce tem um efeito positivo e significativo sobre a sobrevida global e específica e sobre a progressão da doença, principalmente quando realizado em conjunto com a radioterapia.<sup>93,94</sup>

A sobrevida dos pacientes tratados com terapia combinada foi significativamente superior aotérmino de 5 anos de seguimento<sup>95,98</sup>.

Sobre o tipo de bloqueio hormonal a ser utilizado inicialmente, já existem evidências de que a orquiectomia bilateral ou o uso de análogo de LHRH é a primeira escolha no tratamento dos pacientes com neoplasia prostática avançada, não existindo diferenças entre essas duas modalidades de hormonioterapia<sup>99-101</sup>. Já o uso de antiandrogênicos esteroidais (ciproterona) resulta em um tempo de progressão menor em relação aos análogos de LHRH, apesar de não se demonstrar diferenças nas sobrevidas global e específica<sup>102-104</sup>.

Não há inferioridade da terapia intermitente demonstrou em relação à terapia contínua<sup>105-107</sup>.

Os eventos adversos mais comuns da hormonioterapia são diminuição da libido, disfunção erétil, fogaços, osteopenia com risco de fratura óssea não metastática, obesidade e síndrome metabólica, aumento do risco de doença cardiovascular, fadiga e ginecomastia com mastodínia<sup>108</sup>. A ginecomastia e a mastodínia devem ser prevenidas e podem ser controladas pelo emprego de radioterapia nas mamas ou uso de tamoxifeno<sup>109</sup>.

## - CÂNCER DE PRÓSTATA HORMONIO-RESISTENTE

Doença resistente à castração é caracterizada por:

- a) progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração, com um PSA acima de 2 ng/mL.
- b) progressão radiológica da doença em paciente com níveis de testosterona de castração, definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles usando-se o método Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) de avaliação <sup>108, 44</sup>.

## - QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia se restringia ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia, ressaltando-se que, quando indicada a quimioterapia, a hormonioterapia não deve ser suspensa <sup>(44,90)</sup>. Um dos estudos mais relevantes sobre a quimioterapia do câncer de próstata é a comparação entre o uso de docetaxel semanal, docetaxel a cada 3 semanas e mitoxantrona <sup>111</sup>. A sobrevida média no grupo do docetaxel a cada 3 semanas foi de 18,9 meses, enquanto que no do docetaxel semanal foi de 17,4 semanas e no da mitoxantrona, de 16,5 meses.

Pacientes que receberam docetaxel também tiveram maiores quedas nos níveis de PSA e maiores índices de melhora na qualidade de vida. O fármaco de escolha no tratamento do câncer de prostate metastático, refratário à hormonioterapia e sintomático, é o docetaxel a cada 3 semanas associado a prednisona. Pacientes com alto volume de doença são definidos por presença de doença visceral, mais de três sítios de metástases ósseas com pelo menos um deles fora dos ossos axiais, devem iniciar o tratamneto com bloqueio hormonal e quimioterapia com docetaxel. Para os pacientes que progridem após tratamento com docetaxel, uma segunda linha de tratamento, utilizando o cabazitaxel com prednisona <sup>115</sup>. Os pacientes do grupo cabazitaxel apresentaram um aumento da sobrevida global de 15,1 meses contra 12,7 meses no grupo mitoxantrona ( $p < 0,0001$ ). O cetoconazol interfere na síntese de esteroides pela adrenal e de testosterona pelas células de Leydig, levando a uma queda abrupta dos níveis de testosterona, mas rapidamente reversível, o que traz a necessidade de doses altas (400 mg de 8-8 horas) desse medicamento para obter-se o efeito desejado de castração hormonal. Em função do efeito de supressão adrenal, o cetoconazol deve ser usado em associação com hidrocortisona <sup>116</sup>.

Por apresentar um declínio rápido em sua eficácia, e também eventos adversos consideráveis, o cetoconazol é utilizado como terapia hormonal de segunda linha, para pacientes que estão em escape hormonal <sup>117</sup>.

A abiraterona, associada à prednisona, foi comparada com placebo e prednisona, e demonstrou uma sobrevida média de 14,8 meses entre os 797 pacientes que receberam a abiraterona, enquanto o grupo placebo, composto por 398 pacientes, teve sobrevida média de 10,9 meses<sup>118-122)</sup>

O uso de bisfosfonatos no tratamento do câncer de próstata metastático tem o objetivo de inibir a reabsorção óssea, oferecendo controle das complicações ósseas e, eventualmente, reduzindo a dor. O zoledronato (ácido zoledrônico) é um bisfosfonato mais potente do que o pamidronato, ele é o primeiro bisfosfonato a demonstrar eficácia tanto em lesões líticas como blásticas<sup>(124-126)</sup>.

Revisões sistemáticas avaliaram o uso de radiofármacos e demonstraram que essas terapias são eficazes e seguras no controle da dor óssea<sup>112-114</sup>. O procedimento 03.03.12.005-3 - Tratamento de dor/metástase óssea com radiossótoto (por paciente – exceto câncer de tireoide) tem utilização livre em caso de metástases ósseas.

### 8.3.1 Fármaco(s)

#### RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS PADRONIZADOS NA SES/DF- REME\*:

CÓDIGO	DESCRIÇÃO DO ITEM
90786	BICALUTAMIDA COMPRIMIDO 50MG
90784	DOCETAXEL SOLUCAO INJETAVEL 80 MG FRASCOAMPOLA
10158	GOSSERRELINA(ACETATO) 10,80MG INJETÁVEL DE LIBERAÇÃO PROLONGADA (SERINGA PREENCHIDA)
9364	GOSSERRELINA(ACETATO) 3,6MG IMPLANTE SUBCUTÂNEO (SERINGA PREENCHIDA)
	ABIRATERONA COMPRIMIDO 250 MG
90784	DOCETAXEL SOLUCAO INJETAVEL 80 MG FRASCO-AMPOLA
90648	PREDNISONA COMPRIMIDO 5 MG
31665	CETOCONAZOL COMPRIMIDO 200 MG
90273	MITOXANTRONA SOLUCAO INJETAVEL 20 MG FRASCO-AMPOLA
	DIETILESTILBESTROL COMPRIMIDO 1 MG
90771	CICLOFOSFAMIDA COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO RETARDADA 50 MG

### 8.3.2 Esquema de Administração

#### Doença metastática sensível à hormonioterapia

\*Vide texto, pag. 14

Droga	Dose	Intervalo
GOSSERRELINA(ACETATO)	10,80MG, SC	A cada 84 dias.
GOSSERRELINA(ACETATO)	10,80MG, SC	A cada 84 dias.
+ DOCETAXEL(doença volumosa)*.	75 mg/m <sup>2</sup> IV D1	A cada 21
BICALUTAMIDA	50 MG, 1XDIA, VO	CONTÍNUO
Doença metastática resistente à Hormonioterapia 1ª LINHA		
Doença metastática resistente à Hormonioterapia 1ª LINHA		
ABIRATERONA	1000MG, VO	CONTÍNUO
+ PREDINISONA	5MG, 2 X DIA, VO	
Doença metastática resistente à Hormonioterapia 3ª LINHA		
CICLOFOSFAMIDA	100 mg VO D1 a D21	A cada 28 dias
CETOCONAZOL	1.200 mg VO ao dia	CONTÍNUO
Metástases ósseas		
Zoledronato	4 mg EV	A cada 3 meses

### 8.3.3 de Tratamento – Critérios de Interrupção

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia devem ter a dose reduzida ou o tratamento suspenso. Este será retomado apenas quando a toxicidade regredir. Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o tratamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente. Pacientes com evidência de progressão da doença devem ter seu tratamento suspenso e receber cuidados paliativo

## 9- Benefícios Esperados

Os benefícios relacionados ao tratamento são maiores para sobrevida livre de doença, em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida a médio como a longo prazo, e espera-se que maiores benefícios sejam alcançados no futuro com o desenvolvimento de novos fármacos.

## 10- Monitorização

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados com exames de imagem para avaliação da resposta terapêutica nos sítios de doença a cada 6-12 semanas de tratamento com quimioterapia ou hormonioterapia. Em caso de doença estável ou resposta terapêutica, preconiza-se um total de 6-8 ciclos conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado. Alguns autores sugerem a manutenção do tratamento enquanto houver benefício, respeitando-se a toxicidade, porém não há dados que justifiquem o tratamento de manutenção com melhora da sobrevida global. Pacientes sob hormonioterapia devem receber tratamento até a progressão da doença.