



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 melhora da eficácia dos tratamentos¹⁻². 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. ³

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

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^{5,6}, 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 é 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 prostática²³. Se disponível, a ressonância magnética (RM) pode prever a presença de extensão extracapsular e comprometimento de vesículas seminais com 50 a 92% de acurácia ²⁴.

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) ²⁵, que utiliza os critérios T (tumor), N (linfo-nódo) e M (metástases) e a graduação histopatológica pelo escore de Gleason ¹.

Para os tumores localizados (ausência de invasão das vesículas seminais ou de outro órgão), a classificação de D'Amico²⁶ 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 ²⁶ - Câncer de próstata localizado: risco de recidiva bioquímica (classificação de D'Amico)

	Risco baixo (a)	Risco intermediário	Risco alto (b)
Estádio clínico Escore de Gleason (c)	Até T2a Até 6	T2b 7	T2c-T3a 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 de diferenciação;

- 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: ¹

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. Estadiamento¹

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. Agrupamento¹

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.¹²⁸

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 inserido 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 ²⁷. 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 ²⁸. 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 ²⁹. 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 ³⁰. Os estudos demonstraram uma sobrevida global foi de 78%, sendo que 30% dos pacientes necessitaram de tratamento definitivo por progressão da doença ³¹.

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 localizado⁴, sem evidência de que outros tratamentos sejam mais eficazes no controle da doença e no desfecho de mortalidade^(29,32,33). 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^(34,35), 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 robô³⁶⁻³⁸. Quanto aos resultados oncológicos, os estudos disponíveis até o momento não conseguem demonstrar uma diferença estatisticamente significativa³⁹. 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 limitada⁴⁰. Vale ressaltar que, conforme estudos prévios, inexistente evidência que justifique o uso de hormonioterapia neoadjuvante ou adjuvante à prostatectomia radical⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

- 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)⁴⁴.

A identificação dos pacientes que se beneficiarão da radiação de linfonodos pélvicos é controversa e pode ser considerada nos casos de pacientes de risco alto⁴⁵.

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.⁽⁴⁶⁻⁵⁴⁾

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 ⁵⁵.

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 ⁵⁶.

(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 negros⁵⁵. Paciente com histologias agressivas como padrão cribiforme e adenocarcinoma intraductal não devem ser manejados com vigilância ativa⁵⁶.

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 ⁵⁷. 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 ⁵⁷.

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 ⁵⁶.

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 biopsia⁵⁵.

O tratamento ativo para esses pacientes pode ser realizado tanto por cirurgia (prostatectomia radical aberta ou por videolaparoscopia) quanto por teleterapia. Levar 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 radioterapia⁵⁵.

- 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 negativa⁵⁷.

Para a grande maioria dos pacientes desse grupo o tratamento pode ser realizado por cirurgia (prostatectomia radical aberta ou por videolaparoscopia) ou radioterapia isolada³⁴.

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^{58,59}.

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 meses⁵⁵. Os pacientes com risco intermediário desfavorável tem benefício de sobrevida com a adição de bloqueio hormonal associado a radioterapia ⁵⁵. 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 ⁶².

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 ⁵⁵. 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 ⁶².

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 ⁶¹. 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 urinária¹⁴, 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 hormonal⁵⁵.

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 boqueio hormonal prolongado ou terapia sistêmica⁶².

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) prostata + 1/3 VVSS
- Hipofracionado ☐ 20 x 3Gy (60Gy) próstata / 20 x 2.5Gy (50Gy) prostata + 1/3 VVSS*
 - ☐ 26 x 2.7Gy (70.2) prostata + 1/3 VVSS*
 - ☐ 28 x 2.5Gy (70) prostata + 1/3 VVSS*
- 3D ☐ 38 x 2Gy (76Gy) próstata / 27 x 2Gy (54Gy) prostata + 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) prostata + VVSS
- Hipofracionado ☐ 20 x 3Gy (60Gy) próstata / 20 x 2.5Gy (50Gy) prostata + VVSS*
 - ☐☐☐☐☐☐☐☐ 26 x 2.7Gy (70.2) prostata + 1/3 VVSS*
 - ☐ 28 x 2.5Gy (70) prostata + 1/3 VVSS*
- 3D ☐ 39 x 2Gy (78Gy) próstata / 27 x 2Gy (54Gy) prostata + 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) prostata + VVSS
- Hipofracionado ☐ 20 x 3Gy (60Gy) próstata / 20 x 2.5Gy (50Gy) prostata + VVSS*
- 3D ☐ 39 x 2Gy (78Gy) próstata / 27 x 2Gy (54Gy) prostata + 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 linfonomegalias.

> 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 \geq 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):

- \geq 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 (\geq T3 ou Margem positiva) + GS \geq 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⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

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-operatória⁸⁶⁻⁸⁷.

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^{88,89}. A radioterapia pós-operatória imediata traz maior benefício do que a radioterapia de resgate em pacientes de alto risco de recidiva⁸⁶.

- 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 tratamento⁶⁸. 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^(44,69). A elevação do PSA precede, em média, 8 anos o aparecimento tumoral⁽⁷⁰⁾. 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⁽⁷¹⁾, 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)⁽⁷²⁻⁷⁶⁾.

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

funcionais e oncológicos⁸⁰.

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

- 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 (44,90).

Uma meta-análise analisou os efeitos da hormonioterapia precoce versus tardia no câncer de próstata localmente avançado^{91,92}, 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.^{93,94}

A sobrevida dos pacientes tratados com terapia combinada foi significativamente superior ao término de 5 anos de seguimento⁹⁵⁻⁹⁸.

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 hormonioterapia⁹⁹⁻¹⁰¹. 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 específica¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Não há inferioridade da terapia intermitente demonstrou em relação à terapia contínua¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Os eventos adversos mais comuns da hormonioterapia são diminuição da libido, disfunção erétil, fogachos, osteopenia com risco de fratura óssea não metastática, obesidade e síndrome metabólica, aumento do risco de doença cardiovascular, fadiga e ginecomastia com mastodínia¹⁰⁸. A ginecomastia e a mastodínia devem ser prevenidas e podem ser controladas pelo emprego de radioterapia nas mamas ou uso de tamoxifeno¹⁰⁹.

- 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 ^{108,44}.

- 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 ^(44,90). 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 ¹¹¹. 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 próstata 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 tratamento 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 ¹¹⁵. 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 ¹¹⁶.

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 ¹¹⁷.

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 meses¹¹⁸⁻¹²²⁾

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⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾.

Revisões sistemáticas avaliaram o uso de radiofármacos e demonstraram que essas terapias são eficazes e seguras no controle da dor óssea¹¹²⁻¹¹⁴. O procedimento 03.03.12.005-3 - Tratamento de dor/metástase óssea com radioisótopo (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/m2 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.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

O paciente deverá manter o seguimento após o tratamento, na unidade especializada em Urologia de origem, seguido o protocolo do serviço em relação aos exames de rotina e consultas de retorno. A ASCCAN avaliará a resposta terapêutica no período de um ano informando se os benefícios esperados e citados neste protocolo foram alcançados, através da análise da sala de situação, acesso público pelo site: <https://info.saude.df.gov.br/area-tecnica/>

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatório o esclarecimento e o consentimento do paciente ou de seu responsável legal em função dos reais benefícios potenciais, dos riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório e deve ser aplicado a todos os pacientes ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Cada protocolo tem um TER específico e são disponibilizados pelo Núcleo de assistência farmacêutica.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar a existência e a observância da conduta ou protocolos adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional; a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

O procedimento da **tabela do SUS** para a quimioterapia de adenocarcinoma de próstata: 03.04.02.008-7 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA RESISTENTE A HORMONIOTERAPIA.

14- Referências Bibliográficas

1. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008;9(8):730-56.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho Mea. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [acesso em 26/11/2015]. Disponível em: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [acesso em 22/02/2016]. p. 122. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
4. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. 4th volume. Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print;2011.
5. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24.
6. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192-202.
7. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Tacklind J, Somerfield MR, et al. 5- α Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2010;106(10):1444-51.
8. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301(1):39-51.
9. Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, et al. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer.* 2010;62(6):719-27.
10. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):432-5.
11. Alkhenizan A, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med.* 2007;27(6):409-14.
12. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Seigne J, et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate.* 2004;59(2):141-7.
13. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(10):766-71.
14. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010;341:c4543.
15. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011;107(6):882-91.
16. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-32. Portal INCA – Instituto nacional do Câncer. www.inca.gov.br - Acessado em 20/02/2018.
16. National Comprehensive Cancer Network – NCCN Guidelines -2018. www.nccn.org - Acessado em 20/02/2018.
17. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9. Erratum: *N Engl J Med.* 2009;360(17):1797.

19. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
20. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):419-26.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Informativo - Detecção precoce: monitoramento das ações de controle do câncer de próstata. Coordenação de Prevenção e Vigilância[Internet]. Boletim ano 5, n. 2 maio/ agosto 2014.
22. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [acesso em xx 25/11/2015]. p.8. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Informativo_Deteccao_Precece_2_agosto_2014.df
23. Heidenreich APJ, Bastian J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 1)Prostate-specific antigen (PSA) best practice statement: 2009 update American Urological Association 2009 (AUA); 2009
24. Heidenreich AC, Bastian P, Bellmunt J, Bolla Mea. Guidelines on Prostate Cancer - European Urological Association; 2013.
25. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol*.2002;12(9):2294-302.
26. União Internacional Contra o Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 7a ed. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer; 2012.[acesso em 26/11/2015].
35
27. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002;95(2):281-6. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of lowrisk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2141-9.
28. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, Comber H, Fitzgerald T, Wallace Kazer M. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(11):CD006590.
29. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1144-54.
30. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*. 2008;102(1):10-4. 31. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):126-31.
31. Ferreira U, Sasse AD. Diretrizes baseadas em evidências – Tumores Urológicos – UNICAMP,2013.
32. . Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1708-17.
33. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. Arandomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(11):781-9.
34. Yu HY, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Hu JC. Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. *J Urol*. 2012;187(4):1392-8.
35. Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, Kimm S, Menon M, Novara G, et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(5):918-27.

36. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55(5):1037-63.
37. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2278-84.
38. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):431-52.
39. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering T, Carroll P, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):382-404.
40. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006;98(4):788-93.
41. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):9-17.
42. Yee DS, Lowrance WT, Eastham JA, Maschino AC, Cronin AM, Rabbani F. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial. *BJU Int.* 2010;105(2):185-90.
43. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006;97(2):247-54.
44. Scher HI, Scardino PT, and Zelefsky MJ. Cancer of the Prostate. In: DeVita, Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (editors). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology.* 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 932-80.
45. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1904-11.
46. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S123-9.
47. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S116-22.
48. European Association of Urology – www.uroweb.org/guidelines - Acessado em 20/02/2015.
49. American Urological Association – www.auanet.org/education/aua-guidelines - Acessado em 20/02/2015.
50. Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S130-4.
51. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):153-67.
52. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9149):267-72.
53. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-9.
54. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012;307(15):1611-20.
55. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004;71(1):29-33.

55. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2008;179(5 Suppl):S20-4.
56. NCCN Guidelines: Prostate Cancer, v2.2020.
57. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi106-14.
58. *Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577865>.
59. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1285-90.
60. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, 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.
61. Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):947-56.
62. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(23):3904-11.
63. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1097-105.
64. Messing EM, Manola J, Yao J et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
65. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
66. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009;35:540-6.
67. Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM, Macedo LT. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:54
68. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality-All COD, Aggregated With State, Total US (1969-2012) <Katrina/Rita Population Adjustment>. *Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2015; underlying mortality data provided by National Center for Health Statistics 2015*.
69. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer*. 2003;97(suppl 12):3133-3275.
70. Murphy SL, Kochanek KD, Xu J, Heron M. Deaths: Final Data for 2012. *National Vital Statistics Reports*. Vol 63. No. 9. Hyattsville, MD: *National Center for Health Statistics; 2015*.
71. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence- SEER 9 Regs Research Data (with SEER Delay Factors), Nov. 2014 Sub (1973-2012) <Katrina/Rita Population Adjustment>-Linked To County Attributes-Total US, 1969-2013 Counties. *Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2015*.

68. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence- SEER 13 Regs Research Data (with SEER Delay Factors), Nov. 2013 Sub (1992-2012) <Katrina/Rita Population Adjustment>-Linked To County Attributes-Total US, 1969- 2013 Counties. *Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2015.*
69. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence- SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov. 2014 Sub (2000-2012) <Katrina/Rita Population Adjustment>-Linked To County Attributes-Total US, 1969- 2013 Counties. *Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2015.*
70. Statistical Research and Applications Branch. DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software. Version 6.7.3. *Bethesda, MD: Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute; 2005.*
71. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. *Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015.*
72. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) Incidence-CiNA Analytic File, 1995-2012, for Expanded Races, Custom File With County, ACS Facts and Figures Projection Project, North American Association of Central Cancer Registries. *Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2015.*
73. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) Incidence-CiNA Analytic File, 1995-2012, for NHIv2 Origin, Custom File With County, ACS Facts and Figures Projection Project, North American Association of Central Cancer Registries. *Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2015.*
74. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012; 367:1187–97.
75. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014; 371:424–33.
76. Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364:1995–2005.
77. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 368:138–48.
78. Higano CS, Beer TM, Taplin ME, et al. Long-term safety and antitumor activity in the phase 1–2 study of enzalutamide in pre- and post-docetaxel castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015; 68:795–801.
79. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the prostate cancer clinical trials working group. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1148–59.
80. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor *J Urol.* 2002;168(2):530-5.
81. Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol.* 2010;184(1):136- 42.
82. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(2):448-53.
83. Sanderson KM, Penson DF, Cai J, Groshen S, Stein JP, Lieskovsky G, et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol.* 2006;176(5):2025-31; discussion 20312.

84. Heidenreich AP, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: European Association of Urology (EAU); 2012.
85. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005;95(6):751-6.
86. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol.* 1998;29(8):856-62.
87. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006;296(19):2329-35.
88. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, et al. A multi- institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3- 4N0 prostate cancer. *Urology.* 2008;72(6):1298-302; discussion 1302-4.
89. Bastide C, Rossi D, Lechevallier E, Bladou F, Barriol D, Bretheau D, et al. Seminal vesicle invasion: what is the best adjuvant treatment after radical prostatectomy? *BJU Int.* 2012;109(4):525- 30; 531-2.
90. Cremers RG, van Lin EN, Gerrits WL, van Tol-Geerdink JJ, Kiemeny LA, Vergunst H, et al. Efficacy and tolerance of salvage radiotherapy after radical prostatectomy, with emphasis on high-risk patients suited for adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010; 97(3):467-73.
91. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Prostate Cancer. Version 1; 2015. [acesso em 25/11/2015]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
92. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003506.
93. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 2007;99(6):1383- 9.
94. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001526.
95. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9214):1491-8.
96. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer.* 2002;95(2):361-76.
97. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2004;93(9):1177-82.
98. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. CASODEX Combination Study Group. *Cancer.* 1996;78(10):2164-9.
99. Lukka H, Waldron T, Klotz L, Winquist E, Trachtenberg J. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer--a systematic review. *Curr Oncol.* 2006;13(3):81-93.
100. Robinson MR, Smith PH, Richards B, Newling DW, de Pauw M, Sylvester R. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol.* 1995;28(4):273-83.
101. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr.* 1988;(7):165- 70.
102. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single- therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta- analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):566-77.

103. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol.* 1996;29(1):47-54.
104. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen- sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2927-41.
105. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005009.
106. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1314-25.
107. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyalfi S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L. *N Engl J Med.* 2012;367(10):895.
108. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta- analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1261-9.
109. N. M, Bastian P, Bellmunt J. Guidelines on Prostate Cancer 2014. [acesso em 26/11/2015]. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
110. Viani GA, Bernardes da Silva LG, Stefano EJ. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):e519-24.
111. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46.
112. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
113. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, Sperduti I, Mantini G, Maini CL, et al. Targeted "bone- seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56(6):538-43.
114. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bonemetastasis-a systemic review. *Radiother Oncol.* 2005;75(3):258-70.
115. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium- 223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
116. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
117. Trachtenberg J, Pont A. Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer. *Lancet.* 1984;2(8400):433-5.
118. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgenindependent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1025-33.
119. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
120. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.

121. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014;66(5):815-25.
122. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152-60.
123. Peer A, Gottfried M, Sinibaldi V, Carducci M, Eisenberger M, Sella A, et al. Comparison of abiraterone acetate versus ketoconazole in patients with metastatic castration resistant prostate cancer refractory to docetaxel. *Prostate.* 2014;74(4):433-40
124. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais [Internet]. 21a ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI; 2015 [acesso em 26/11/2015]. Disponível em: http://sia.datasus.gov.br/documentos/listar_ftp_apac.php.
125. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-68.
126. Lipton A, Small E, Saad F, Gleason D, Gordon D, Smith M, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest.* 2002;20 Suppl 2:45-54.
127. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3150-7.
128. <https://www.saude.df.gov.br/protocolos-aprovados>