

ORIENTAÇÕES SOBRE CANCRO DA PRÓSTATA

(Texto actualizado em Março de 2005; está prevista a publicação de uma actualização em 2010. Aconselha-se os leitores a consultar o texto impresso completo de 2009 das orientações sobre o CaP para as mais recentes informações e recomendações)

A. Heidenreich (Presidente), M. Bolla, S. Joniau,
T.H. van der Kwast, V. Matveev, M.D. Mason, N. Mottet,
H-P. Schmid, T. Wiegel, F. Zattoni

Eur Urol 2001;40(2):97-101

Eur Urol 2005;48(4):546-551

Eur Urol 2008;53(1):68-80

Introdução

O cancro da próstata é actualmente reconhecido como um dos principais problemas médicos enfrentados pela população masculina. Esta doença representa 9% de todas as mortes por cancro entre os homens.

À medida que a esperança média de vida aumenta, observa-se um aumento da incidência e da mortalidade do cancro da próstata. Para além da idade, o factor de risco primário é a hereditariedade e os dados clínicos parecem sustentar que os factores exógenos podem ter um impacto relevante no risco de desenvolvimento de cancro da próstata (raça, dieta com alto teor de gordura animal, exposição a metais pesados, etc.).

A introdução de um teste sanguíneo eficaz, o antígeno específico da próstata (PSA), tornou possível diagnosticar cada vez

mais homens num estágio inicial, em que se podem facultar tratamentos potencialmente curativos. O reverso da medalha é que se forem usados procedimentos diagnósticos eficazes indiscriminadamente em homens idosos com uma esperança de vida curta, pode ocorrer um problema de sobre-diagnóstico e sobre-tratamento. Por conseguinte, o mesmo estágio de cancro da próstata pode requerer estratégias de tratamento diferentes dependendo da esperança de vida do doente. Esta questão, bem como muitas outras relacionadas com esta doença, são o assunto das orientações da EAU sobre cancro da próstata.

Sistema de estadiamento

Usa-se a classificação TNM 2002 (*Tumour Node Metastasis*) da UICC para o estadiamento (Tabela 1).

Tabela 1: Tumor Gânglio Metástase (TNM) classificação de cancro da próstata

T Tumor primário

- TX Tumor primário não avaliável
- T0 Sem evidência de tumor primário
- T1 Tumor clinicamente imperceptível, não palpável ou visível através de imagem
 - T1a Tumor por achado histológico incidental em 5% ou menos do tecido ressecado
 - T1b Tumor por achado histológico incidental em mais do que 5% do tecido ressecado
 - T1c Tumor identificado por biópsia com agulha (ex. devido a nível elevado de antigénio específico da próstata)

- T2 Tumor limitado à próstata¹
 - T2a Tumor afecta metade de um lóbulo ou menos
 - T2b Tumor afecta mais de metade de um lóbulo, mas não ambos os lóbulos
 - T2c Tumor afecta ambos os lóbulos
- T3 Tumor invade para lá da cápsula prostática²
 - T3a Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
 - T3b Tumor estende-se à(s) vesícula(s) seminal(is)
- T4 Tumor fixa-se ou invade as estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, recto, músculo levantador do ânus e/ou parede pélvica
- N Gânglios linfáticos regionais³**
 - NX Gânglios linfáticos regionais não avaliáveis
 - N0 Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais
 - N1 Metástases nos gânglios linfáticos regionais
- M Metástases à distância⁴**
 - MX Metástases à distância não avaliáveis
 - M0 Sem metástases à distância
 - M1 Metástase à distância
 - M1a Gânglio(s) linfático(s) não regional (is)
 - M1b Osso(s)
 - M1c Outra(s) localização(ões)

¹ Um tumor descoberto num ou em ambos os lóbulos através de biópsia com agulha, mas não palpável ou visível através de imagem, é classificado como T1c.

² A invasão do ápex prostático, ou cápsula prostática (mas não para além desta), não se classifica como T3, mas sim como T2.

³ Os gânglios linfáticos regionais são os gânglios da pélvis verdadeira, que são essencialmente os gânglios pélvicos abaixo da

bifurcação das artérias ilíacas primitivas. A lateralidade não afecta a classificação N.

- ⁴ *Quando as metástases existem em mais do que uma localização, deve usar-se a categoria mais avançada.*

Sistema de classificação de Gleason

O sistema mais frequentemente utilizado para a classificação do adenocarcinoma da próstata é o sistema de classificação de Gleason. Este sistema descreve padrões de crescimento tumoral (grau 1-5). O grau 1 diz respeito ao padrão de crescimento menos agressivo (bem diferenciado) e o grau 5 ao padrão mais agressivo (pouco diferenciado). Os dois padrões mais comuns são então associados numa pontuação (2-10). O padrão de crescimento mais comum é mencionado em primeiro lugar; isto é, Gleason 3+4=7. Para ser contabilizado, o padrão (grau) tem de ocupar mais de 5% da amostra da biópsia. O material da biópsia (fragmento de biópsia ou espécimens cirúrgicos) tem de ser passível de ser avaliado pela pontuação de Gleason; não podem ser usadas preparações citológicas.

Diagnóstico e estadiamento

A decisão de proceder a uma avaliação diagnóstica ou estadiamento adicional é regida pelas opções de tratamento disponíveis para o doente, tendo em consideração a idade e a comorbilidade. Os procedimentos que não afectam a decisão de tratamento podem geralmente ser evitados. Abaixo encontra-se um resumo das orientações sobre diagnóstico e estadiamento.

Orientações sobre diagnóstico e estadiamento do cancro da próstata

1. O toque rectal com resultado anormal ou um valor de PSA sérico elevado podem indicar cancro da próstata. Os limites exactos para o que se considera um valor de PSA normal ainda não foram determinados, mas os valores à volta de $< 2,5-3$ ng/ml são normalmente aplicados aos homens mais novos (recomendação de grau C).
2. O diagnóstico de cancro da próstata depende de confirmação histopatológica (ou citológica) (recomendação de grau B). Só estão indicadas biópsias e exames de estadiamento adicionais se tiverem influência sobre a abordagem do doente (recomendação de grau C).
3. O método recomendado na maioria dos casos em que se suspeita de cancro da próstata é a biópsia prostática transrectal ecodirigida. Recomenda-se um mínimo de 6-10 fragmentos sistémicos dirigidos lateralmente, talvez mais fragmentos em glândulas maiores (recomendação de grau B).
 - Não se recomendam biópsias em zonas de transição no primeiro conjunto de biópsias devido a uma baixa taxa de detecção (recomendação de grau C).
 - Em casos com indicação persistente (toque rectal anormal, PSA elevado ou achados histopatológicos sugestivos de tumor maligno na primeira biópsia) justifica-se a repetição da biópsia da próstata (recomendação de grau B).
 - Não se podem efectuar recomendações para a realização de séries de biópsias adicionais (terceira ou mais); a decisão tem de ser tomada com base em cada doente (recomendação de grau C).

4. Uma injeção periprostática transrectal com anestésico local pode ser administrada como analgésico eficaz na realização das biópsias da próstata (recomendação de grau A).
5. O estadiamento local (estadiamento T) do cancro da próstata é baseado nos achados do toque rectal e eventualmente de RMN. O número e localização das biópsias prostáticas positivas, o grau do tumor e o nível sérico de PSA fornecem informação adicional (recomendação de grau C).
6. O estado dos gânglios linfáticos (estadiamento N) só é importante se se planear um tratamento potencialmente curativo. Doentes com Estádio T2 ou menor, PSA <20 ng/ml e classificação de Gleason de 6 ou inferior têm menos de 10% de probabilidade de terem metástases ganglionares e podem ser dispensados da avaliação ganglionar. O estadiamento exacto dos gânglios linfáticos apenas pode ser determinado através de linfadenectomia cirúrgica (recomendação de grau B).
7. A melhor forma de avaliar as metástases a nível do esqueleto (estadiamento M) é a cintigrafia óssea. Esta pode não ser indicada em doentes assintomáticos se o nível sérico de PSA for inferior a 20 ng/ml na presença de tumores bem ou moderadamente diferenciados (recomendação de grau B).

Tratamento do cancro da próstata

Este é um resumo das opções de tratamento para os doentes com cancro da próstata. Normalmente não é possível afirmar que determinada terapêutica é superior a outra dada a profunda escassez de ensaios clínicos aleatorizados e controlados neste campo. No entanto, com base na literatura disponível, podem ser efectuadas algumas recomendações. Segue-se o resumo, subdividido por estágio no diagnóstico.

Orientações para o tratamento primário do cancro da próstata

Estádio	Tratamento	Comentário
T1a	Espera vigilante	Tratamento padrão para tumores bem e moderadamente diferenciados e esperança de vida < 10 anos. Em doentes com esperança de vida > 10 anos, aconselha-se um reestadiamento com Ecografia Prostática Trans-Rectal (EPTR) e biópsia (recomendação de grau B).
	Prosta-tectomia radical	Opcional em doentes mais novos com esperança de vida longa, principalmente em tumores pouco diferenciados (recomendação de grau B).
	Radio-terapia	Opcional em doentes mais novos com esperança de vida longa, principalmente em tumores pouco diferenciados. Maiores riscos de complicações após RTU-P, principalmente com radiação intersticial (recomendação de grau B).
	Hormonal	Não é uma opção (recomendação de grau A).
	Terapêutica Combinada	Não é uma opção (recomendação de grau C).
T1b-T2b	Espera Vigilante	Doentes assintomáticos com tumores bem e moderadamente

	diferenciados e esperança de vida < 10 anos. Doentes que não aceitam as complicações relacionadas com o tratamento (recomendação de grau B).
Prosta- tectomy radical	Tratamento padrão para doentes com esperança de vida > 10 anos que aceitam as complicações relacionadas com o tratamento (recomendação de grau A).
Radio- Terapia	Doentes com a esperança de vida > 10 anos que aceitam as complicações relacionadas com o tratamento. Doentes com contra-indicação para cirurgia. Doentes não aptos com esperança de vida de 5-10 anos e tumores pouco diferenciados (recomenda-se terapêutica combinada; ver abaixo) (recomendação de grau B).
Hormonal	Doentes sintomáticos que necessitam de palição dos sintomas e que não estão aptos para tratamento curativo. (recomendação de grau C). Os antiandrogénios estão associados a resultados mais fracos em comparação com a espera vigilante e não se recomendam. (recomendação de grau A).
Terapêutica Combinada	Terapêutica Hormonal Neoadjuvante (THN) + prostatectomia radical: sem

		<p>benefícios comprovados (recomendação de grau A). THN + radioterapia: melhor controlo local. Sem benefícios comprovados de sobrevida (recomendação de grau B). Hormonoterapia (2-3 anos) + radioterapia: melhor do que radioterapia isolada para tumores pouco diferenciados (recomendação de grau A).</p>
T3- T4	Espera vigilante	<p>Opção em doentes assintomáticos com tumores bem e moderadamente diferenciados T3 e esperança de vida < 10 anos (recomendação de grau C).</p>
	Prosta- tectomia radical	<p>Opcional para doentes seleccionados com T3a e esperança de vida > 10 anos (recomendação de grau C).</p>
	Radio- terapia	<p>T3 com a esperança de vida > 5-10 anos. Aumento da dose > 70 Gy parece ser benéfica. Se não estiver disponível, a associação com terapêutica hormonal pode ser recomendada (ver abaixo) (recomendação de grau A).</p>
	Hormonal	<p>Doentes sintomáticos, T3- T4 extenso, nível de PSA elevado (> 25 ng/ml), doentes não aptos. Melhor do que a espera vigilante. (recomendação de grau A).</p>

	Terapêutica Combinada	Radioterapia + tratamento hormonal parece ser melhor do que apenas radioterapia (recomendação de grau A) THN + prostatectomia radical: sem benefícios comprovados (recomendação de grau B).
N+, M0	Espera vigilante	Doentes assintomáticos. Com base em cada doente. Pode ter influência negativa na sobrevida (recomendação de grau C).
	Prostatectomia radical	Não é uma opção padrão (recomendação de grau C).
	Radioterapia	Não é uma opção padrão (recomendação de grau C).
	Hormonal	Terapêutica padrão (recomendação de grau A).
	Terapêutica Combinada	Não é uma opção padrão. Com base em cada doente (recomendação de grau B).
M+	Espera vigilante	Não é uma opção padrão. Pode resultar em pior sobrevida/mais complicações do que com terapêutica hormonal imediata (recomendação de grau B).
	Prostatectomia radical	Não é uma opção (recomendação de grau C).
	Radioterapia	Não é uma opção (com intuito curativo) (recomendação de grau C).

Hormonal	Terapêutica padrão. Não deve ser negado tratamento a doentes sintomáticos (recomendação de grau A).
Terapêutica Combinada	Não é uma opção (recomendação de grau C).

*Hormonal = todas as formas de terapêutica hormonal;
 Terapêutica Combinada = terapêutica hormonal administrada antes e/ou após prostatectomia radical ou radioterapia;
 THN = terapêutica hormonal neoadjuvante;
 EPTR = ecografia prostática transrectal;
 RTU-P= ressecção transuretral da próstata.
 Para informação mais detalhada e discussão sobre terapêutica de segunda linha, consulte a versão completa das orientações.*

Acompanhamento de doentes com cancro da próstata

A determinação sérica do PSA, juntamente com a história específica da doença, complementada pelo toque rectal, são os pilares do acompanhamento de doentes com cancro da próstata. Não se recomenda a realização de exames imagiológicos de rotina em doentes estáveis, apenas devendo ser efectuados em situações específicas.

Orientações para acompanhamento após tratamento com intuits curativos

1. Em doentes assintomáticos, a história específica da doença e a determinação sérica de PSA complementadas pelo toque rectal são as avaliações recomendadas no acompanhamento de rotina. Devem ser efectuadas aos 3, 6 e 12 meses após tratamento, depois de 6 em 6 meses até

aos 3 anos, e daí em diante anualmente (recomendação de grau B).

2. Após prostatectomia radical, o nível sérico de PSA superior a 0,2 ng/ml pode estar associado a doença residual ou recorrente (recomendação de grau B).
3. Após radioterapia, um nível de PSA crescente, em vez de um valor de limiar específico, é o sinal mais fiável de doença persistente ou recorrente (recomendação de grau B).
4. Tanto um nódulo palpável como um nível sérico de PSA crescente podem ser sinais de recorrência local (recomendação de grau B).
5. A detecção de recorrência local através de EPTR e biópsia é apenas recomendada se afectar o plano de tratamento. Na maioria dos casos, EPTR e biópsia não são necessárias antes da terapêutica de segunda linha (recomendação de grau B).
6. Podem detectar-se metástases através de TAC/RMN pélvico ou cintigrafia óssea. Em doentes assintomáticos, estes exames não são necessários se o nível sérico de PSA for inferior a 30 ng/ml, mas são escassos os dados disponíveis sobre este tópico (recomendação de grau C).
7. A cintigrafia óssea e outros exames imagiológicos de rotina não se recomendam em doentes assintomáticos. Se um doente tiver dores ósseas, deve considerar-se a cintigrafia óssea independentemente do nível sérico de PSA (recomendação de grau B).

Orientações para acompanhamento após tratamento hormonal

1. Os doentes devem ser avaliados aos 3 e 6 meses após iniciarem o tratamento. Os exames devem incluir pelo me-

nos a determinação sérica do PSA, toque rectal e uma avaliação cuidada dos sintomas de modo a avaliar a resposta ao tratamento e os efeitos secundários dos tratamentos (recomendação de grau B).

2. O acompanhamento deve ser definido para cada doente individual, de acordo com os sintomas, os factores de prognóstico e o tratamento administrado (recomendação de grau C).
3. Em doentes com doença de estágio M0 e boa resposta ao tratamento, o acompanhamento é marcado de 6 em 6 meses, e deve incluir pelo menos a história específica da doença, toque rectal e determinação sérica do PSA (recomendação de grau C).
4. Em doentes com doença de estágio M1 e boa resposta ao tratamento, o acompanhamento é marcado de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses. O acompanhamento mínimo deve incluir a história específica da doença, toque rectal e determinação sérica do PSA, frequentemente complementado com determinações de hemoglobina, creatinina sérica e fosfatase alcalina (recomendação de grau C).
5. Quando ocorre progressão da doença ou se o doente não responde ao tratamento administrado, o acompanhamento tem de ser individualizado (recomendação de grau C).
6. Não se recomendam exames imagiológicos de rotina em doentes estáveis (recomendação de grau B).

Tratamento de recidiva após terapêuticas curativas

Há um esforço para distinguir entre a probabilidade de falência local isolada, versus falência à distância (+/- local). A patologia inicial, quanto tempo após a terapêutica primária ocorre a recidiva do PSA e a velocidade a que o valor de PSA cresce, podem

ajudar na distinção entre falência local e distante. Tumor pouco diferenciado, recidiva precoce do PSA e PSA que aumenta rapidamente são sinais de falência à distância. O tratamento pode então ser orientado tendo em conta o local presumível da falência, o estado geral do doente e as preferências pessoais. As avaliações imagiológicas são de valor limitado em doentes apenas com recidiva precoce do PSA.

Orientações sobre terapêutica de segunda linha após tratamentos curativos

Recomendações:

Presumível falência local após PR: Doentes com presumível falência local apenas poderão ser candidatos a radioterapia de resgate. Deverão ser administrados pelo menos 64 Gy e preferencialmente antes do PSA ultrapassar os 1,5 ng/ml. Outros doentes poderão ficar em período de espera vigilante (monitorização activa) com eventual terapêutica hormonal posterior (recomendação de grau B).

Presumível falência local após RT: Doentes seleccionados poderão ser candidatos a prostatectomia radical de resgate (ou outras opções curativas) embora os doentes devam ser informados sobre o risco comparativamente elevado de complicações. Outros doentes poderão ficar em período de espera vigilante (monitorização activa) com eventual terapêutica hormonal posterior (recomendação de grau C).

Presumível falência distante +/- local: Existem alguns indícios de que a terapêutica hormonal precoce pode trazer benefícios no adiamento da progressão e talvez alcançar benefícios em termos de sobrevivência em comparação com a terapêutica tardia. Os resultados não estão isentos de controvérsia. A terapêutica local só é recomendada para efeitos paliativos (recomendação de grau B).

PR = *prostatectomia radical*; RT = *radioterapia*

Tratamento de recidiva após terapêutica hormonal

Muitos destes doentes são afectados pela doença e o objectivo principal deverá ser manter ou melhorar a qualidade de vida. Na maioria dos casos a decisão de tratar ou não tratar é tomada com base no aconselhamento individual de cada doente, o que limita o papel das orientações.

Orientações para a abordagem hormonal secundária

1. Recomenda-se a interrupção da terapêutica com antiandrogéneos quando se documentar progressão do PSA (recomendação de grau B).
2. Quatro a seis semanas após descontinuação de flutamida ou bicalutamida, poderá tornar-se evidente um efeito de privação dos antiandrogéneos (RAA) (recomendação de grau B).
3. Não se pode fazer uma recomendação inequívoca sobre o fármaco mais eficaz para manipulações hormonais secundárias uma vez que são escassos os dados dos ensaios aleatorizados (recomendação de grau C).

Orientações para terapêutica citotóxica em HRPDA

1. Em doentes que apenas apresentam aumento do PSA, devem ser documentados 2 aumentos consecutivos dos níveis de PSA sérico acima de um nível de referência prévio (recomendação de grau B).
2. Antes do tratamento, os níveis do PSA sérico devem ser > 5 ng/ml para assegurar uma interpretação correcta da eficácia terapêutica (recomendação de grau B).
3. Deve discutir-se com cada doente os potenciais benefícios da terapêutica citotóxica e efeitos secundários esperados (recomendação de grau C).
4. Em doentes com Carcinoma da Próstata Hormono-Resistente (CAPHR) metastático e que são candidatos para terapêutica citotóxica, o fármaco docetaxel a 75 mg/m² de 3 em 3 semanas demonstrou um benefício de sobrevivência significativo (recomendação de grau A).
5. Em doentes com metástases ósseas sintomáticas devido a CAPHR, tanto o docetaxel como a mitoxantrona com prednisona ou hidrocortisona são opções terapêuticas viáveis (recomendação de grau A).

Recomendações para gestão paliativa de HRPDA

1. Os doentes com metástases esqueléticas podem efectuar terapêutica com bisfosfonatos (o ácido zoledrónico tem sido o mais estudado) para prevenir complicações ósseas (recomendação de grau A).
2. Os tratamentos paliativos tais como os radionuclídeos, radioterapia externa e o uso adequado de analgésicos devem ser considerados precocemente na abordagem de metástases ósseas dolorosas (recomendação de grau B).

Resumo

O cancro da próstata é frequentemente uma doença complexa, em que muitos aspectos da doença e do doente afectado têm de ser tidos em consideração antes de se poderem tomar decisões sobre as avaliações de diagnóstico, tratamentos, acompanhamento, etc..

O texto deste folheto é baseado nas Orientações EAU (ISBN 978-90-70244-91-0), disponíveis para todos os membros da Associação Europeia de Urologia no sítio – <http://www.uroweb.org>