

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

VANDERLEI JOSÉ JUNIOR

**ASSOCIAÇÃO DA RADIOTERAPIA EXTERNA COM BRAQUITERAPIA DE
ALTA TAXA DE DOSE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

**PUC-CAMPINAS
NOVEMBRO – 2017**

VANDERLEI JOSÉ JUNIOR

**ASSOCIAÇÃO DA RADIOTERAPIA EXTERNA COM BRAQUITERAPIA DE
ALTA TAXA DE DOSE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientador: Professor Doutor Leonardo Oliveira Reis

**PUC-CAMPINAS
NOVEMBRO – 2017**

Ficha catalográfica elaborada por Marluce Barbosa CRB 8/7313

Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

t616.65 José Junior, Vanderlei.

J83a Associação da radioterapia externa com braquiterapia de alta taxa de dose no
tratamento do câncer de próstata / Vanderlei José Junior. – Campinas: PUC-Campinas, 2017.

61f.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.

Dissertação (mestrado) - Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Pós-Graduação em Ciências da saúde. Inclui anexo e bibliografia.

1. Próstata - Câncer. 2. Radioterapia. 3. Braquiterapia. 4. Câncer -

Tratamento. I. Reis, Leonardo Oliveira. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Pós-Graduação em Ciência da Saúde. III. Título.

CDD – 22.ed. t616.65

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Autor: VANDERLEI JOSÉ JUNIOR

Título: ASSOCIAÇÃO DA RADIOTERAPIA EXTERNA COM BRAQUITERAPIA
DE ALTA TAXA DE DOSE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
PRÓSTATA

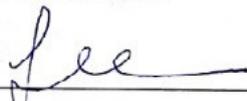
Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde

BANCA EXAMINADORA

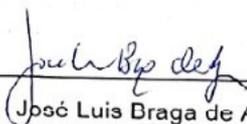
Presidente e Orientador Prof. Dr. _____


Leonardo Oliveira Reis

1º Examinador Prof. (a). Dr. (a). _____


Luciana Schultz

2º Examinador Prof. (a). Dr. (a). _____


José Luis Braga de Aquino

Campinas, 15 de dezembro de 2017

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Vanderlei José, meu amigo. Um exemplo de homem trabalhador.

À minha mãe, Magaly Soares José, minha maior incentivadora. Meu pilar na fé. A grande responsável por eu ser médico. Uma guerreira, vencedora em todas as batalhas que enfrentou pelo caminho. Um exemplo de força, apesar de sua fragilidade. Um exemplo de riqueza de alma, com toda sua simplicidade.

Aos meus queridos filhos, Guilherme (meu “Guiga”) e Henrique (meu “Rico”). Minha grande razão de viver e amar a vida. Sentido da minha existência. Meus eternos parceiros.

AGRADECIMENTOS

Às minhas irmãs Simone e Wanderly, meu muito obrigado pelo carinho e ensinamentos.

À Isabela Bernasconi, minha companheira há anos. Mãe dos meus filhos. Meu suporte nesses 2 anos de mestrado.

À minha querida XXV turma de Medicina Puccamp. Minha família durante 6 anos. Meus amigos e irmãos, com quem tive o privilégio de conviver maravilhosamente.

Aos meus professores da graduação da PUC-Campinas que, sem a dedicação de todos, hoje eu não poderia ser médico.

Meu agradecimento, mais que especial ao Prof. Dr. Antonio Gugliotta. Meu mestre. Minha inspiração por ter escolhido a Urologia como especialidade.

Aos meus colegas de mestrado. Um grupo heterogêneo, mas ao mesmo tempo unido pelo mesmo objetivo. Obrigado pelos exemplos de esforço, superação, paciência e resiliência, nesses últimos 2 anos.

Aos professores do mestrado. Obrigado pelo carinho de todos. Obrigado pela compreensão, quando por vezes, naquelas longas tardes de terça-feira, foram capazes de nos encorajar.

Ao meu amigo e companheiro de trabalho Dr. Guilherme Becker Burmeister. Meu parceiro há 10 anos. Meu suporte profissional. Um verdadeiro amigo que não me poupa de críticas ou elogios, sendo sempre justo e imparcial.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Monti, radioterapeuta responsável pelo Radium – Instituto de Oncologia de Campinas. Obrigado por ter aberto as portas do Instituto e ter me ajudado a entender um pouco desse universo da radioterapia.

Por fim, meu agradecimento ao Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis, meu orientador nessa dissertação de mestrado. Obrigado pelo convite, mostrando-me a importância de aceitar novos desafios. Obrigado por ter acreditado em mim.

Sinto muito, mas não pretendo ser um imperador. Não é esse o meu ofício. Não pretendo governar ou conquistar quem quer que seja. Gostaria de ajudar - se possível - judeus, o gentio ... negros ... brancos.

Todos nós desejamos ajudar uns aos outros. Os seres humanos são assim. Desejamos viver para a felicidade do próximo - não para o seu infortúnio...

Lutemos por um mundo de razão, um mundo em que a ciência e o progresso conduzam à ventura de todos nós. Soldados, em nome da democracia, unamo-nos...

O sol vai rompendo as nuvens que se dispersam! Estamos saindo da treva para a luz! Vamos entrando num mundo novo - um mundo melhor, em que os homens estarão acima da cobiça, do ódio e da brutalidade. Ergues os olhos, Hannah! A alma do homem ganhou asas e afinal começa a voar. Voa para o arco-íris, para a luz da esperança. Ergue os olhos, Hannah! Ergue os olhos.

Charles Chaplin ("O último discurso")

RESUMO

JOSÉ JUNIOR, Vanderlei. *Associação da Radioterapia externa (RTe) com braquiterapia de alta taxa de dose (BTATD), no tratamento do câncer de próstata (CaP)*. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2017.

Introdução: O câncer de próstata é uma das doenças mais prevalentes na população masculina, ocupando a segunda posição entre as neoplasias malignas. Há várias opções terapêuticas para o tratamento do câncer de próstata localizado, podendo variar de condutas conservadoras à tratamentos intervencionistas como a prostatectomia radical ou a radioterapia externa, associada ou não à braquiterapia. **Objetivo:** Identificar os fatores que possam prever recidiva bioquímica e avaliar a toxicidade do tratamento. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo e longitudinal, com 162 pacientes diagnosticados com câncer de próstata, tratados com radioterapia externa conformacional associada à braquiterapia de alta taxa de dose (BATD), entre 2005 e 2014. Utilizou-se o banco de dados do Radium - Instituto de Oncologia de Campinas, coletados prospectivamente. **Resultados:** O tempo médio de seguimento foi de 57 meses. Não foi observada toxicidade tardia grau 3 no trato gastrointestinal, sendo apenas 1 paciente (0,6%) trato genitourinário. A única variável categórica que apresentou significância estatística para recidiva bioquímica foi o PSA Nadir <1 ng/ ml ($p = 0,018$). A taxa de recidiva bioquímica encontrada foi de 96,3%, baseando-se nos critérios de Phoenix (PSA nadir + 2 ng/ml). **Conclusões:** Esse estudo demonstrou que, no tratamento de câncer de próstata localizado, a associação de radioterapia externa com BATD é uma opção terapêutica segura, com baixa taxa de toxicidade tardia grau 3 e recidiva bioquímica de apenas 3,7% (com I.C = 95%).

Palavras-chave: Radioterapia externa. Braquiterapia de alta taxa de dose. Câncer de próstata. Recidiva bioquímica. Toxicidade. Eficácia.

ABSTRACT

JOSÉ JUNIOR, Vanderlei. Association of External Radiotherapy (RTe) with high dose rate brachytherapy (BTATD) in the treatment of prostate cancer (CaP). Dissertation (Master degree) - Stricto Sensu Post-Graduation Program in Health Sciences, Pontifical Catholic University of Campinas, Campinas, 2017.

Introduction: Prostate cancer is one of the most prevalent diseases in the male population, occupying the second position among malignant neoplasms. There are several therapeutic options for the treatment of localized prostate cancer, ranging from conservative behaviors to interventional treatments such as radical prostatectomy or external radiotherapy, associated or not with brachytherapy. Objective: To identify the factors that can predict biochemical recurrence and to evaluate treatment toxicity. METHOD: This is a retrospective and longitudinal study of 162 patients diagnosed with prostate cancer treated with conformational external radiotherapy associated with high dose rate brachytherapy (BTATD) between 2005 and 2014. The database was used of the Radium - Campinas Oncology Institute, collected prospectively. Results: The mean follow-up time was 57 months. No grade 3 late toxicity was observed in the gastrointestinal tract, with only 1 patient (0.6%) genitourinary tract. The only categorical variable that presented statistical significance for biochemical relapse was the Nadir PSA <1 ng / ml ($p = 0.018$). The biochemical recurrence rate found was 96.3%, based on the Phoenix criteria (PSA nadir + 2 ng / ml). Conclusions: This study demonstrated that in the treatment of localized prostate cancer, the association of external radiotherapy with BATD is a safe therapeutic option, with a low degree 3 late toxicity and a biochemical recurrence of only 3.7% (with HF = 95 %).

Keywords: External radiotherapy. High dose rate brachytherapy. Prostate cancer. Biochemical relapse. Toxicity. Efficiency.

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Figura 1 Escore de Gleason	21
Figura 2 Desenho do estudo	30
Figura 3 Distribuição de pacientes conforme o número de frações de BTATD.	33
Figura 4 Pacientes submetidos a uma fração de BTATD.	33
Figura 5 Pacientes submetidos a duas frações de BTATD	34
Figura 6 Distribuição por faixa etária.	37
Figura 7 Incidência de recidiva bioquímica.	38
Figura 8 Estadiamento TNM.	38
Figura 9 Quantidade de pacientes segundo escore de Gleason.	39
Figura 10 Toxicidade tardia grau 3	39

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1	23
Classificação Tumor Nodo Metástase (TNM) para câncer de próstata.	
Tabela 2	27
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline 2016</i>	
Tabela 3	35
Análise descritiva das variáveis categóricas.	
Tabela 4	36
Análise descritiva das variáveis numéricas (contínuas)	
Tabela 5	37
Classificação de risco de D´Amico	
Tabela 6	38
Características clínicas dos pacientes	
Tabela 7	41
Comparação das principais variáveis entre recidiva bioquímica	
Tabela 8	45
Comparação de estudos realizados	

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

CaP	=	Câncer de Próstata
BT	=	Braquiterapia
BATD	=	Braquiterapia de alta Taxa de Dose (de radiação)
BBTD	=	Braquiterapia de Baixa Taxa de Dose (de radiação)
Gy	=	Unidade de dose de radiação (Gray)
HPB	=	Hiperplasia Prostática Benigna
NIP	=	Neoplasia intraepitelial prostática
PR	=	Prostatectomia Radical
USTR	=	Ultrassonografia Transretal
RT	=	Radioterapia (externa)
RTC	=	Radioterapia Externa Conformacional
RNMP	=	Ressonância nuclear multiparamétrica
TNM	=	Tumor Nodo Metástase
TR	=	Toque retal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Determinação dos fatores de riscos para o CaP	14
1.2 Diagnósticos de CaP	15
1.3 Grupos de risco	18
1.4 Tipos de terapias	18
1.4.1 Vigilância Ativa	22
1.4.2 Prostatectomia Radical (PR)	22
1.4.3 Radioterapia Externa (RT) Conformacional	23
1.4.4 Braquiterapia	23
1.4.5 Bloqueio Hormonal	24
1.5 Estratificação de risco	25
2 OBJETIVO	27
2.1 Geral	27
2.2 Específicos	27
3 MÉTODOS	28
3.1 Métodos de tratamentos	31
3.2 Análises estatísticas e seguimento (follow-up)	34
4 RESULTADOS	37
5 DISCUSSÃO	42
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
7 CONCLUSÃO	51
8 REFERÊNCIAS	52
APÊNCICE	
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA PARA PESQUISA (CEP)	60

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a segunda neoplasia maligna mais prevalente entre os homens, sendo superado apenas para os tumores de pele. A taxa anual de neoplasia maligna, para cada 100 mil habitantes, é de 65,17 para tumores de pele e 62,54 para neoplasias de próstata (BRASIL, 2008).

No Brasil houve avanços ao combate dessa doença, por meio de adoção de políticas de detecção precoce (rastreamento), melhorando os métodos diagnósticos e terapêuticos. No entanto, a maioria dos países da América Latina não tem seguido esses avanços, muitas vezes pelas dificuldades em ter acesso aos sistemas de informação e divergências na adoção dos protocolos de triagem (TOURINHO-BARBOSA; POMPEO; GLINA, 2016).

No mundo, a neoplasia maligna da próstata é o segundo câncer mais prevalente nos homens, excluindo o câncer de pele, principalmente após os 65 anos de idade. Aproximadamente 1,1 milhão de casos novos foram identificados em 2012, correspondendo a 15% dos casos de câncer no homem. Nesse mesmo ano, cerca de 307 mil homens morreram, sendo a quinta causa de morte entre os homens, com índices maiores em países subdesenvolvidos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Na Europa, a incidência estimada em 2012 foi de 399.964 novos casos, variando de 202 casos em Malta a 68.262 na Alemanha, sendo a mortalidade estimada de 92.247 homens (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Nos Estados Unidos, estima-se em 2017, uma incidência de 161.360 casos novos e 26.730 óbitos (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017).

Dados do DATASUS de 2014 demonstraram que 13.965 homens morreram devido a essa doença no Brasil. Somente no Estado de São Paulo foram 2.727 óbitos. Em 2016, cerca de 61.200 brasileiros receberam o diagnóstico da doença, sendo a segunda causa de morte por câncer entre homens, ficando atrás apenas no câncer de pulmão. Desses homens, cerca de 88% tinham idade superior a 65 anos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2016). O desenvolvimento do câncer de próstata é lento, na maioria dos casos.

1.1 Determinação dos fatores de riscos para o CaP

Os fatores de risco que determinam o desenvolvimento do CaP não são muito bem conhecidos, mas quatro fatores foram bem identificados para o desenvolvimento da doença: aumento da idade, raça, histórico familiar e causas externas (obesidade, tabagismo, etilismo e diabetes Mellitus).

Raramente o CaP é descoberto em homens com idade inferior a 50 anos, sendo que 85% dos casos são diagnosticados após os 65 anos com pico de incidência ocorrendo entre os 70 e 74 anos (YANCIK; RIES, 2004).

Estima-se que, se houver um familiar de primeiro grau com CaP o risco dobra para seus descendentes. Porém, se houver dois ou mais pessoas de primeiro grau com CaP, esse risco aumenta de 5 a 11 vezes, em comparação com a população geral (BRATT, 2002). O câncer hereditário corresponde a aproximadamente 7% dos casos. Essa taxa aumenta bastante na presença de doença diagnosticada antes dos 50 anos (ALBERTI, 2010).

Conforme dados da Universidade de Harvard, sabe-se que os negros americanos apresentam a maior incidência de câncer de próstata no mundo, com uma incidência relativa de 1,6 comparado com homens brancos nos Estados Unidos e 2,6 quando comparado com asiáticos americanos (HARVARD MEDICAL SCHOOL, 2009-2011). Além disso, a mortalidade relativa câncer-específica é de 2,4 vezes maior nos negros quando comparada com os brancos. No Brasil, estudos demonstram resultados semelhantes (ROMERO *et al.*, 2012).

Estilo de vida é outro importante fator de risco para o desenvolvimento do CaP, com vários estudos relacionando-o com o hábito alimentar. O consumo de gordura altamente saturada, presente em carne vermelha e alguns produtos lácteos, parece ser um fator importante no desenvolvimento do tumor, assim como uma dieta pobre em vegetais, pode ser outro fator de risco (COHEN; KRISTAL; STANFORD, 2000; RICHMAN *et al.*, 2013).

A maioria dos casos de CaP são diagnosticados graças ao rastreamento, em pacientes geralmente assintomáticos. Quando apresentam alguma sintomatologia, essa é inespecífica, podendo ser confundida com a hiperplasia prostática benigna (HPB) (ZELEFSKY *et al.*, 2011).

1.2 Diagnósticos de CaP

Os principais métodos para o diagnóstico de CaP são: toque retal (TR), PSA sérico e biópsia prostática guiada por Ultrassom transretal (USTR). Dezoito por cento dos casos de CaP são descobertos apenas por alteração do TR, independentemente do nível de PSA (CARVALHAL *et al.*, 1999). Um conceito muito utilizado é a relação PSA livre e PSA total (l/t). Em 2007, Ilic *et al.* (2011) verificaram que 56% de pacientes com biópsia positiva para CaP apresentaram uma relação (l/t) $<0,10$ e apenas 8% de homens com $l/t > 0,25$. Dados esses confirmados, no ano seguinte, por outros autores, mas em pacientes com níveis de PSA entre 2.1 a 10 ng/ml (KOBORI *et al.*, 2008).

Desde a sua descoberta em 1979, até sua aplicação clínica no final dos anos 1980, atravessando década de 1990, o PSA tem sido utilizado como uma importante ferramenta para detecção, estadiamento e monitoramento em homens diagnosticados com CaP (SENSABAUGH, 1978; STAMEY *et al.*, 1987; WANG *et al.*, 1979). O PSA é um marcador órgão-específico e não doença específica, já que em algumas condições patológicas (HPB, prostatite, infarto prostático, entre outras), essa proteína pode ser encontrada em valores aumentados.

Entende-se por PSA nadir o menor valor de PSA encontrado após o tratamento do CaP. O PSA nadir é um parâmetro importante para o seguimento da doença, uma vez que seu aumento pode significar uma recidiva tumoral (recidiva bioquímica). (CRITZ *et al.*, 1999)

Frequentemente nos deparamos com casos de aumento de valores de PSA nos primeiros anos pós-radioterapia. Com o objetivo de avaliar o significado prognóstico a longo prazo do aumento dos níveis de PSA, particularmente com foco na sobrevivência global, um estudo concluiu que o aumento dos níveis de PSA nos dois primeiros anos geralmente pode ser classificado como “um salto benigno” de PSA, com taxas de sobrevida favoráveis e sem recorrência. O tempo de duplicação de PSA é um importante preditor de sobrevida global após o diagnóstico de recorrência. (FREIBERGER *et al.*; 2017)

O método mais comum, para a confirmação do diagnóstico de CaP, é a biópsia transretal guiada por USTR. Geralmente são retirados de 8 a 12 fragmentos de diferentes regiões da glândula. Mais de 12 fragmentos não mostram resultados mais conclusivos (EICHLER *et al.*, 2006).

Uma vez confirmado o diagnóstico de CaP, o próximo passo é fazer o estadiamento da doença nesse paciente. Vários exames estão disponíveis, no entanto, nem todos os doentes deverão ser submetidos a eles. São exames feitos somente na suspeita de metástases a distância: pacientes com dores ósseas; PSA >20 ng/ml e/ou Gleason >7; suspeita de lesão extra capsular ao toque retal digital.

- **Cintilografia Óssea:** é um exame reservado para pacientes com dores ósseas, PSA >20 ng/ml, score de Gleason ≥ 8 ng/ml e doença localmente avançada (ABUZALLOUF; DAYES; LUKKA, 2004). É o exame de escolha para a avaliação de metástases ósseas (O'SULLIVAN; COOK, 2002). Em um trabalho publicado recentemente, os autores apresentaram resultados que demonstram uma baixa proporção de exames de cintilografia óssea positivos em pacientes com CaP com PSA ≤ 20 e escore de Gleason ≤ 7 (SUH *et al.*, 2017).

- **Ressonância Nuclear Magnética (RNM):** A Ressonância Nuclear Magnética fornece a maior resolução espacial entre as modalidades de imagem atualmente disponíveis e permite a melhor descrição anatômica da zonal interna da próstata bem como seus contornos, podendo ser usada no CaP para detecção e estadiamento (FÜTTERER; BARENTSZ; HEIJMIJNK, 2009). A RNM multiparamétrica (RNMMP) é um exame recentemente utilizado para avaliar a próstata com maior precisão e melhor caracterização de lesões cancerosas tornando-se uma ferramenta importante para melhorar o tratamento do CaP. A RNMMP pode, com mais precisão, excluir PCa clinicamente significativo em homens que decidem entre vigilância e tratamento definitivo. É uma ferramenta com duas utilidades: a) no seguimento de homens em Vigilância Ativa, reduzindo a necessidade de biópsias em série (JOHNSON; REITER, 2017); b) em pacientes com biópsias prévias negativas, mas com elevações seguidas dos níveis de PSA (TRUONG; FRYE, 2017).

- **Ultrassom Transretal (USTR):** Um procedimento padrão, realizado na suspeita de CaP, com a finalidade de obter espécimes para o exame

histopatológico, é a biópsia realizada com imagem ultra-sonográfica transrectal (TYLOCH; WIECZOREK, 2016). Não se mostrou superior ao toque retal para detecção de lesão extra capsular ou invasão de vesículas seminais (SMITH *et al.*, 1997). Dentre as indicações para o USTR da próstata estão as alterações encontradas no toque retal, elevações do PSA e em pacientes candidatos à cirurgias (HPB).

- **Tomografia Computadorizada (TC):** Apesar dos recentes desenvolvimentos tecnológicos, a TC ainda tem um papel muito limitado na detecção e estadiamento do CaP (TURKBEY *et al.*, 2009). Apresenta resolução limitada de contraste em tecidos moles que a torna insuficiente para distinguir a anatomia prostática das estruturas adjacentes (músculo, ligamentos e parede da bexiga); geralmente é impossível identificar tumores intra-prostáticos, a menos que esses sejam maiores. Apesar da alta especificidade (80-89%), a sensibilidade da TC é muito baixa (26-29%) no local estadiamento, também em pacientes planejados para serem tratados com radioterapia (BURCOMBE *et al.*, 2000; YU; HRICAK, 2000). A CT não tem utilidade para avaliar clinicamente CaP localizado, exceto para pacientes de alto risco com evidências clínicas de doença localmente avançada (doença extracapsular, invasão perineural ou invasão das estruturas circundantes, incluindo bexiga, reto, músculo elevador ou assoalho pélvico) (RAVIZZINI *et al.*, 2009).

- **PET/TC de PSMA:** é um exame de imagem, resultado da fusão de dois exames conhecidos: um *PET Scan* (tomografia por emissão de pósitrons) com uma Tomografia Computadorizada (TC). É realizado com a injeção de um rádio fármaco, sendo o mais utilizado o FDG, uma molécula de glicose marcada com uma substância emissora de um sinal, captado pelo equipamento de *PET Scan*. Essa molécula é absorvida por células cancerosas, concentrando-se mais em áreas tumorais. Assim, após a injeção, é feito um rastreamento de todo o corpo do paciente com o intuito de identificar a localização de um possível câncer. Cada vez mais surgem inúmeros novos radio traçadores (cada vez mais específicos para determinados tipos de tumor). Um deles se mostrou bastante útil no CaP: o PET/TC de PSMA. Esta molécula é composta de um átomo do elemento químico gálio⁶⁸ marcada com uma molécula que se liga ao PSMA (antígeno prostático específico de membrana). O PSMA é uma proteína “próxima”

do PSA encontrado no sangue, mas localizada na membrana das células cancerosas prostáticas. Tem a capacidade de se concentrar em áreas onde o CaP está presente, mesmo em locais distantes (as metástases), detectando locais potenciais de recorrência em uma média de 51,5% dos pacientes quando o nível de PSA é <1,0 ng/mL, 74% dos pacientes quando o nível de PSA é de 1,0 a 2,0 ng /mL e 90,5% dos pacientes quando o nível de PSA é >2,0 ng/ml (EVANS *et al.*, 2017).

1.3 Grupos de risco

Para simplificar a interpretação dos dados antes do tratamento e também para prever a resposta à terapêutica das modalidades empregadas, D'Amico propôs a estratificação de grupos de risco em categorias, como mostra a Tabela 5. (D'AMICO *et al.*; 1998)

Tabela 5 - Classificação de risco de D'Amico

Grupo de Risco	Estadiamento Clínico	Escore de Gleason	PSA
Baixo	<T2b	<7	<10
Intermediário	T2b	7	10 a 20
Alto	>T2b	>7	>20

Fonte: D'Amico *et al.* Câncer 2002; 95:281-6.

1.4 Tipos de terapias

A escolha do tratamento para pacientes com CaP depende de vários fatores, chamados de fatores prognósticos:

- Extensão tumoral: quanto maior, pior o prognóstico.
- Grau histológico do tumor: quanto mais indiferenciado, maior chance de metástases a distância.
- Idade e condições clínicas: expectativa de vida inferior a 10 anos e idade avançada devem ser consideradas no momento da decisão terapêutica.

- Nível de PSA: quanto maior, maior chance de doença extra prostática e metástases a distância.

A capacidade de classificar os pacientes com base na agressividade do câncer é muito importante para facilitar as decisões futuras. Dessa maneira, estas orientações para o tratamento do CaP localizado são elaboradas primeiro, para fornecer uma estrutura clínica estratificada pela gravidade do câncer (ou grupo de risco), facilitando, assim, as decisões terapêuticas e, em segundo lugar, orientar os pacientes quanto as particularidades das opções possíveis.

Muitos tumores de próstata são indolentes e, se não forem tratados, provavelmente não causarão morte ou morbidade na vida de um homem. Com o advento do PSA, mais casos estão sendo identificados, gerando preocupações com diagnósticos e tratamentos “exagerados”. Para atenuar os riscos associados ao “sobretreamento” (ou seja, terapias invasivas que podem causar danos ao paciente sem benefício concreto), abordagens como a vigilância ativa são agora preferidas para muitos homens com CaP localizado de baixo risco (T1 ou T2a; PSA ≤ 10 ng/mL e score de Gleason ≤ 6). Um estudo canadense avaliou homens com diagnóstico de CaP entre 2010 e 2013 e, concluiu que, tendências de tratamento ao longo do tempo sugerem um uso crescente da vigilância ativa. No entanto, isso promove uma discussão sobre o cuidado complexo do CaP e identificar oportunidades de melhoria na prática clínica (SANDOVAL *et al.*, 2015).

O CaP tem sido classificado, histologicamente, em diversos sistemas, entre eles o escore de Gleason. Donald Gleason, um médico patologista da Universidade de Indiana, classificou a diferenciação tumoral em 5 níveis (1,2,3,4 ou 5). Sendo o grau 1 o tumor mais bem diferenciado e o grau 5 o mais indiferenciado e com pior prognóstico. A somatória desses dois grupos dá o Escore de Gleason, que pode variar de 2 a 10. Quanto maior o Escore de Gleason pior são as características daquela neoplasia. (GLEASON; MELLINGER, 1974; TAN *et al.*, 2011).

No último consenso sobre o grau de Gleason, em Chicago, 2014, todas as estruturas cribriformes foram consideradas padrão 4. Já foram feitas 3 atualizações no sistema de graduação de Gleason, o que o faz atualmente relativamente distinto da proposição original. Este fato levou a *International*

Society of Urological Pathology (ISUP) a propor uma nova nomenclatura para este sistema, reconhecida pela OMS desde 2016.(EPSTEIN et al., 2016)

O novo sistema de classificação para câncer de próstata tem benefícios óbvios:

- 1) Estratificação de grau mais precisa do que o atual sistema Gleason.
- 2) Sistema de classificação simplificado de 5 em oposição a várias pontuações possíveis, dependendo de várias combinações de padrão Gleason.
- 3) A nota mais baixa é 1 em oposição à prática atual do score 6 de Gleason, com potencial para reduzir o tratamento excessivo do câncer de próstata indolente.

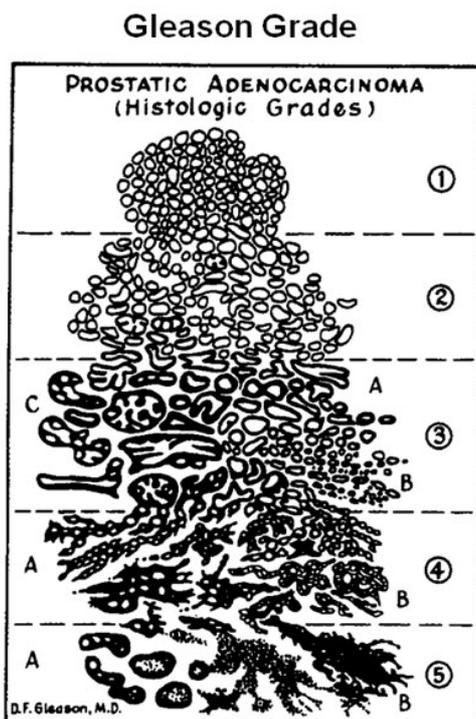


Figura 1. Escore de Gleason.

Fonte: www.auanet.org

O estadiamento tem como objetivo definir a melhor forma de tratamento para o paciente. Atualmente, o estadiamento para CaP segue a classificação internacional TNM, na qual o T corresponde ao acometimento tumoral, N refere-se ao acometimento linfonodal e M a presença de metástases (Tabela 1).

A decisão terapêutica para pacientes com CaP, mesmo nos casos de tumores localizados, tem se tornado cada vez mais complexa devido à uma gama variável de opções para cada estágio da doença. Essas opções terapêuticas vão desde a vigilância ativa, passando por prostatectomia radical (convencional, via laparoscópica ou robótica), radioterapia, braquiterapia, hormonioterapia e, até mesmo, uma combinação entre elas, também conhecida como terapia multimodal (GOMEZ *et al.*, 2004).

Tabela 1 - Classificação Tumor Nodo Metástase (TNM) para câncer de próstata.

T - Tumor primário		
T1	Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
	T0	Sem evidência do tumor primário
	Tumor clinicamente não palpável ou visível por método de imagem	
	T1a	Tumor incidental - achado histopatológico em $\leq 5\%$ do tecido de ressecção
	T1b	Tumor incidental - achado histopatológico em $> 5\%$ do tecido de ressecção
	T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (PSA elevado)
	T2	Tumor confinado à próstata
T2a		Tumor engloba metade de um dos lobos ou menos
T2b		Tumor engloba mais da metade de um lobo, mas não os dois lobos
T2c		Tumor engloba ambos os lobos
T3	Tumor além da cápsula prostática	
	T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
	T3b	Tumor que envolve a vesícula seminal (uma ou ambas)
T4	Tumor fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica	
N - Envolvimento linfonodal regional		
	Nx	Linfonodos regionais não avaliados
	N0	Sem metástases para linfonodos regionais
	N1	Metástase linfonodais regionais
M - Metástases a distância		
	Mx	Metástases a distância não avaliadas
	M0	Ausência de metástase a distância
	M1	Metástases a distância
		M1a - Linfonodos não regionais

	M1b - Ossos
	M1c - Outros órgãos

Fonte adaptada: 7 edições da *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) 2009.

1.4.1 Vigilância Ativa

A Vigilância Ativa, também conhecida como *Active Surveillance*, é uma opção cuja finalidade é reduzir a taxa de tratamentos além do necessário em pacientes com CaP clinicamente localizados de baixo risco. É realizada uma biópsia anualmente, afim de detectar uma possível progressão da doença. A VA é embasada por vários estudos, dentre eles, um estudo americano com homens do estado Connecticut, região da Nova Inglaterra, demonstrou uma taxa de sobrevida, doença-específica, de 80% a 90% em 20 anos (ALBERTSEN *et al.*, 1998). Em 2010, Klotz (2010) publicou uma revisão, definindo critérios para eleger os pacientes candidatos à VA:

- Tumores clinicamente confinados à próstata (T1-T2)
- Score de Gleason ≤ 6
- Fragmentos positivos (na biópsia) ≤ 3
- PSA < 10 ng/ml

A VA difere do *Watchfull Waiting* (WW), pelo fato desse último ser indicado para pacientes que não apresentam condições clínicas para serem submetidos a um tratamento agressivo no momento do diagnóstico. Esses pacientes serão tratados de maneira paliativa. Já os pacientes da VA serão tratados de maneira curativa.

1.4.2 Prostatectomia Radical (PR)

É o único tratamento para tumores localizados, que tem demonstrado um benefício na sobrevida câncer-específica quando comparada com WW (BILL-AXELSON *et al.*, 2008). Em tumores de baixo risco, a chance de acometimento linfonodal é pequena, tornando-se controverso a necessidade de linfadenectomia pélvica, diferentemente dos tumores de risco intermediário e alto risco, onde uma linfadenectomia estendida deve ser sempre realizada (BRIGANTI *et al.*, 2006). Recentemente, tem se tornado cada vez mais popular para casos de CaP de alto risco, principalmente devido ao fato de a cirurgia laparoscópica e, mesmo a robótica, estarem sendo amplamente difundidas.

1.4.3 Radioterapia Externa (RT) Conformacional

Para tumores de baixo risco, a dose recomendada é de 74 Gy por apresentar uma menor taxa de recidiva bioquímica quando comparada com doses de 72 Gy ($p=0,046$) (KUPELIAN *et al.*, 2005). A RT pode ser ou não associada à hormonioterapia (bloqueio androgênico). Um estudo francês de 2012, concluiu que em pacientes com tumores de alto risco, a terapia combinada mostrou resultados melhores, quando comparada com a RT pura, nos quesitos sobrevida livre de progressão ($p=0,001$), progressão loco-regional ($p=0,0002$) e progressão metastática ($p=0,018$) (MOTTET *et al.*, 2012).

Quando comparada à PR, a RT apresenta a vantagem de não submeter o paciente à cirurgia, bem como à anestesia, sendo uma ótima indicação em indivíduos de maior risco cirúrgico (idosos, cardiopatas e/ou pneumopatas graves, imunodeprimidos, etc.). Permite um controle da doença muito similar à PR, com índices de complicações menores, a curto e médio prazo. Segundo Eade *et al.* (2007), a dose empregada para os casos de CaP, deve ser em torno de 80Gy.

A radioterapia externa apresenta como principais complicações a retite e cistite actínica, porém com taxas de impotência menores quando comparadas com a PR. A incontinência urinária acomete menos de 2% dos pacientes (HAAB *et al.*, 2010). Considera-se recidiva bioquímica quando o PSA atingir um valor de 2 ng/ml acima do PSA nadir, segundo o consenso de Phoenix (ROACH *et al.*, 2006).

1.4.4 Braquiterapia

É um método efetivo de radiação, com altas concentrações dentro da próstata e baixos índices de complicações como impotência (5-15%) e incontinência urinária (5%) (SKOWRONEK, 2013). Existem duas modalidades de Braquiterapia (BT), com baixa taxa de dose (BTBTD) e com alta taxa de dose (BTATD).

A BTBTD foi introduzida em 1985. Consiste na aplicação permanente de sementes radioativas na próstata, sendo uma alternativa de tratamento

curativo em pacientes com CaP localizado (ASH *et al.*, 2000). As melhores indicações são para pacientes com idade avançada e com carcinoma prostático de baixo risco, não sendo recomendada em casos de risco intermediário ou alto (DAVIS *et al.*, 2012). Pode ser usada como monoterapia ou associada à RT. Com a evolução dos métodos de imagem, tem se tornado uma opção atraente devido à menor taxa de toxicidade nos órgãos adjacentes à próstata, sobretudo bexiga e reto (TROJAN *et al.*, 2007).

Posteriormente, uma nova modalidade de braquiterapia foi desenvolvida. Trata-se da BTATD, um tipo de BT temporária, onde uma fonte (cateteres) com alta dose de radiação (Iridium 192 ou Cobalto 60) é colocada na glândula, resultando em uma maior concentração de radiação no alvo (MATE *et al.*, 1998). Sua aplicação se faz através de cateteres ou agulhas radioativas, inseridas por via perineal, transmitindo altas taxas de radiação por um período de minutos e, então, são retirados do paciente, diferindo assim da BTBTD. Sua indicação se faz para casos de risco intermediário ou alto, associados ou não com a radioterapia externa (PELLIZZON *et al.*, 2008; ZAMBOGLOU *et al.*, 2013).

A BTATD pode ser aplicada como monoterapia ou associada à RT como um “impulso” (*boost*), provando ser um método seguro e eficaz (DEMANES *et al.*, 2005). A BTATD associada à RT apresenta uma alta taxa de controle do CaP de intermediário e alto risco, além ser bem tolerada pelos pacientes e, ainda, apresentar excelentes taxas de controle a longo prazo (MORTON, 2014).

1.4.5: Bloqueio Hormonal

O papel do bloqueio hormonal está bem definido para casos de CaP de alto risco, porém, permanece controverso para os casos de risco intermediário (SAVDIE *et al.*, 2012).

Em 2011, numa análise de subgrupos, o estudo randomizado RTOG 9408 comparou RT apenas contra RT associada a 4 meses de terapia hormonal. Não demonstrou nenhum benefício para a terapia combinada nos pacientes de baixo risco em termos de sobrevida global. Sendo assim, a terapia hormonal deve ser sempre evitada nestes pacientes (JONES *et al.*, 2011).

As indicações das diversas opções terapêuticas, de acordo com o grau de risco de evolução da doença, podem ser vistas na Tabela 2.

Tabela 2 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline 2016.*

Indicações	Opções de tratamento		
	BTATD / BTBTD	RT externa	PR
Baixo risco	Monoterapia	Monoterapia	Monoterapia
Risco intermediário	Monoterapia ou <i>boost</i>	Monoterapia ou <i>boost</i>	Monoterapia
Alto risco	<i>Boost</i> (preferencialmente) / monoterapia	<i>Boost</i> preferencialmente) / monoterapia	Monoterapia
Após PR	Raramente realizado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adjuvante: pT3 com margens positivas ▪ “Salvamento”: suspeita de recorrência local 	Não se aplica

Nota: BTATD: Braquiterapia de alta Taxa de Dose (de radiação); BTBTD: Braquiterapia de Baixa Taxa de Dose (de radiação); RT: Radioterapia (externa); PR: Prostatectomia Radical.

1.5 Estratificação de risco

De acordo com o último “*Guideline*” em RT para CaP realizado pela *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, algumas recomendações foram atualizadas (CHIN; RUMBLE; LOBLAW, 2017), estratificando os pacientes, conforme a classificação de risco:

Baixo risco: vigilância ativa, *watchfull waiting* (expectativa de vida <5 anos), braquiterapia de baixa dose, radioterapia externa ou prostatectomia radical.

Risco intermediário: Radioterapia externa (com ou sem bloqueio hormonal), podendo ser isolada ou associada com braquiterapia (baixa ou alta taxa de dose).

Alto risco: Radioterapia externa com bloqueio hormonal, isolada ou associada com braquiterapia (baixa ou alta taxa de dose).

Recentemente, Hannoun-Levi (2017) revisou estudos randomizados publicados na base *MedLine*. O objetivo foi relatar e analisar as indicações já validadas, e outras ainda promissoras, desta técnica para situações clínicas específicas. Concluíram que, para casos de baixo risco, a BTBTD isolada deve ser indicada. Para pacientes de risco intermediário, a BTBTD como monoterapia pode uma boa indicação. Já nos casos de alto risco, deve-se proceder a RT externa com bloqueio hormonal associada à BTBTD ou BTATD. BTATD como monoterapia, é uma opção para casos selecionados de baixo risco (dose única) ou risco intermediário (várias doses), assim como para casos de terapia de resgate em casos de recorrência local.

1 OBJETIVO

2.1 Geral

O objetivo desse estudo foi avaliar os resultados de uma modalidade terapêutica específica (RT + BTATD) aplicada no tratamento de pacientes com CaP localizado

2.2 Específicos

- Avaliar a morbidade (toxicidade) do tratamento.
- Identificar os fatores preditivos para recidiva bioquímica.

3 MÉTODOS

A pesquisa é sustentada por um estudo retrospectivo e longitudinal, utilizando-se de banco de dados colhidos prospectivamente, em prontuários de pacientes com diagnóstico de CaP, confirmados histologicamente através de biópsias.

Entre janeiro de 2005 a janeiro de 2014, 186 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata (CaP) de baixo, intermediário e alto risco (de acordo com a classificação de D'Amico) foram tratados com radioterapia externa (RT) associada à braquiterapia de altas taxas de dose de irradiação (BTATD), em uma única instituição médica localizada na cidade de Campinas –SP (Radium – Instituto de Oncologia de Campinas). Destes, 24 pacientes foram excluídos do trabalho por perda do seguimento ou foram submetidos a outras modalidades terapêuticas. Portanto, 162 pacientes foram incluídos. O desenho do estudo está demonstrado na Figura 2.



Figura 2 - Desenho do estudo.

Todos os pacientes foram submetidos a exames físicos completos (inclusive toque retal), exames laboratoriais (hemograma completo, provas de funções renais e hepática). Metástases à distância foram excluídas através da realização de tomografia computadorizada de abdome total, RX de tórax e cintilografia óssea (caso o PSA >20 ng/ml). O estágio clínico foi definido de acordo com o sistema TNM de 2009 (EDGE; COMPTON, 2010). Os pacientes foram divididos em grupo de riscos de acordo com a classificação de D'Amico (D'AMICO, 1998).

Utilizou-se como critérios de inclusão, pacientes diagnosticados com CaP, confirmados através de biopsias guiadas por ultrassonografia transretal, tratados no Radium – Instituto de Oncologia de Campinas. Foram excluídos pacientes submetidos a outras modalidades terapêuticas, pacientes que perderam o seguimento no serviço, além de dois casos que já apresentavam doença avançada (tratados de forma paliativa). A decisão para a escolha dessa modalidade terapêutica - RT externa + BTATD - foi feita em conjunto com os pacientes. Todos foram informados quanto aos métodos de tratamento possíveis, seus riscos e benefícios, efeitos adversos e complicações, dando-lhes total liberdade para a escolha da terapia.

3.1 Métodos de tratamentos

Bloqueio hormonal / terapia de privação androgênica

O tratamento neoadjuvante foi realizado em 28,4% dos pacientes, tendo sido reservado para pacientes com volumes prostáticos superiores a 40 g, confirmados por exame ultrassonográfico. Já, a terapia adjuvante foi realizada em 19 pacientes (11,7%), principalmente em pacientes de alto risco de progressão da doença. A duração média do tratamento foi de 6 a 18 meses.

RT externa

Todos os pacientes foram submetidos a RT externa com energia de fótons gerados por um acelerador linear de partículas. A técnica de planejamento foi tridimensional (3D) ou conformacional, e planejamento por tomografia computadorizada em todos os pacientes. A área alvo incluía a próstata, vesículas seminais e, nos casos de alto risco, os linfonodos pélvicos.

Os pacientes ficavam em decúbito dorsal e com sistema de fixação pélvica. A duração do tratamento da radioterapia externa foi de 5 a 6 semanas, conforme o esquema da BT. Na RT externa a dose foi de 50 Gy em frações de 2,0 Gy (cinco vezes por semana), quando o esquema da braquiterapia foi de duas inserções. Quando o esquema da braquiterapia foi de uma inserção a radioterapia externa recebeu dose de 60 Gy na próstata, 50 Gy nas vesículas seminais e nos casos de radioterapia em linfonodos a dose foi de 50 Gy.

Todos pacientes foram irradiados no acelerador linear, Marca Varian, modelo 6EX Multileaf 120 lâminas (imagem 1) e sistema de planejamento computadorizado Eclipse- Varian, versão 11.0.(imagem 2)



Imagem 1

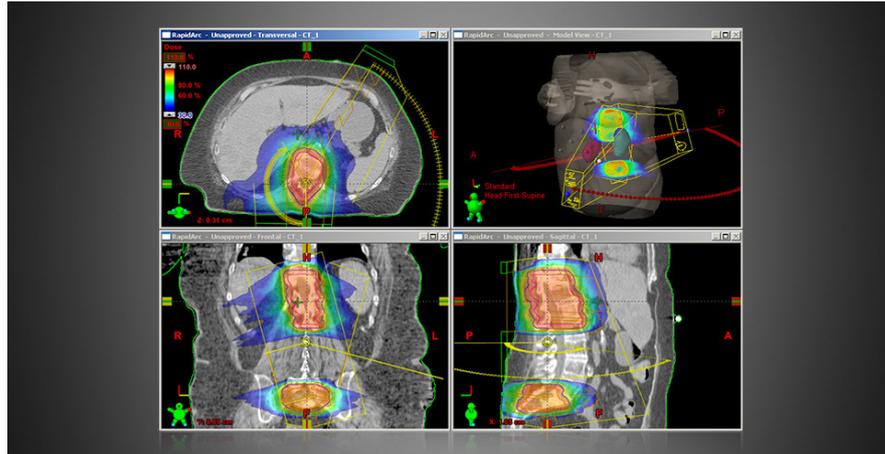


Imagem 2

Braquiterapia

Os pacientes foram tratados em posição de litotomia (decúbito dorsal sobre pernas), sob raquianestesia ou anestesia geral. Uma sonda Foley era utilizada para encher a bexiga com água destilada. Introduzia-se o US transretal, visualizando-se a próstata, vesículas seminais, uretra, bexiga e reto, preparando-se assim, para a introdução das agulhas. O probe do US era então fixado em um sistema próprio. Todo o volume prostático era definido como o alvo para a BTATD. A dose máxima para a uretra e reto foi definida como sendo menor de 120% e 7 Gy, respectivamente. As agulhas (em média 20) eram introduzidas na próstata, guiadas por ultrassonografia transretal, seguindo o planejamento prévio. Basicamente, os primeiros 45 pacientes receberam 2 frações de 8 Gy, através de HDR 192-Ir, marca *Varian Gammamed* (Imagem 3) e sistema de planejamento Vitesse Varian (Imagem 4) Os outros 117 pacientes receberam uma única fração de 10 Gy (Figuras 3, 4 e 5).



Imagem 3

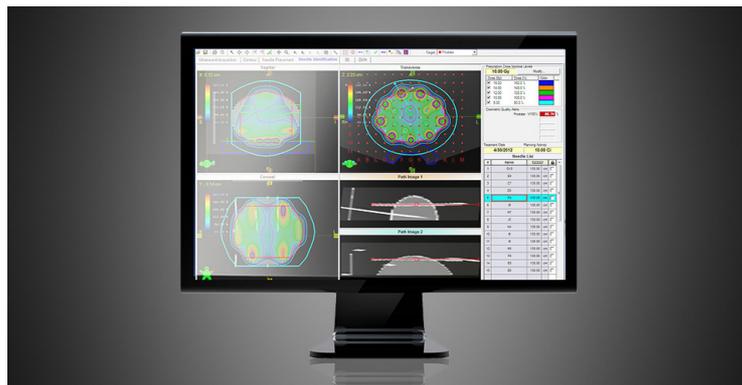


Imagem 4

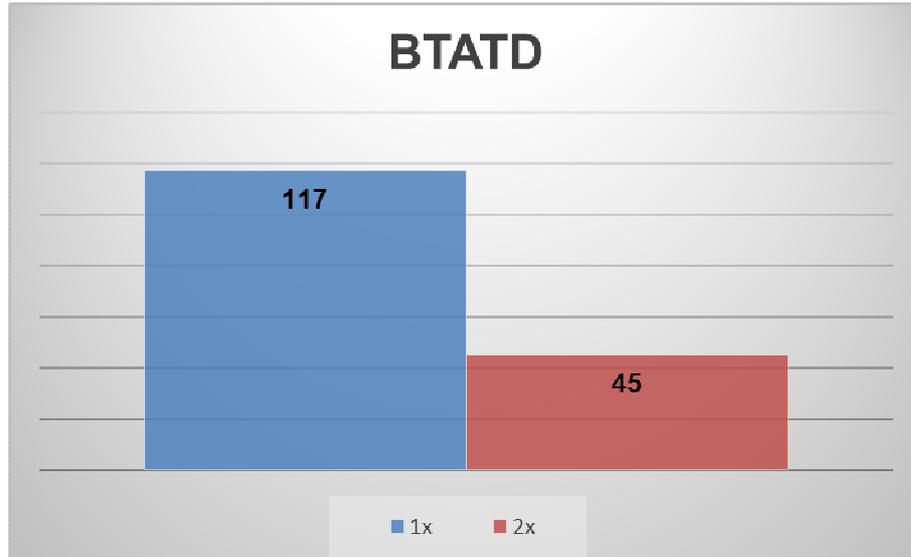


Figura 3 - Distribuição de pacientes conforme o número de frações de BTATD.

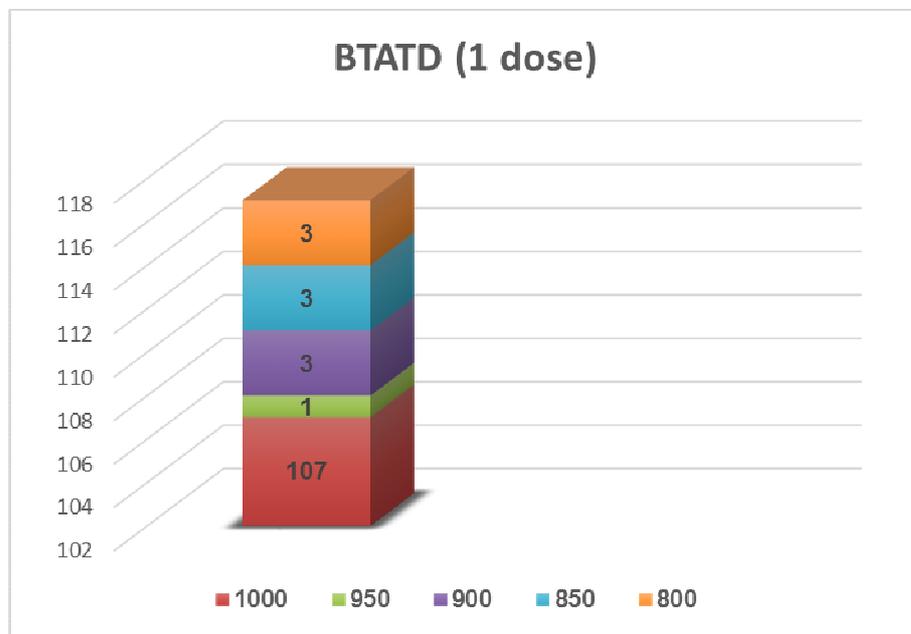


Figura 4 - Pacientes submetidos a uma única fração de BTATD.

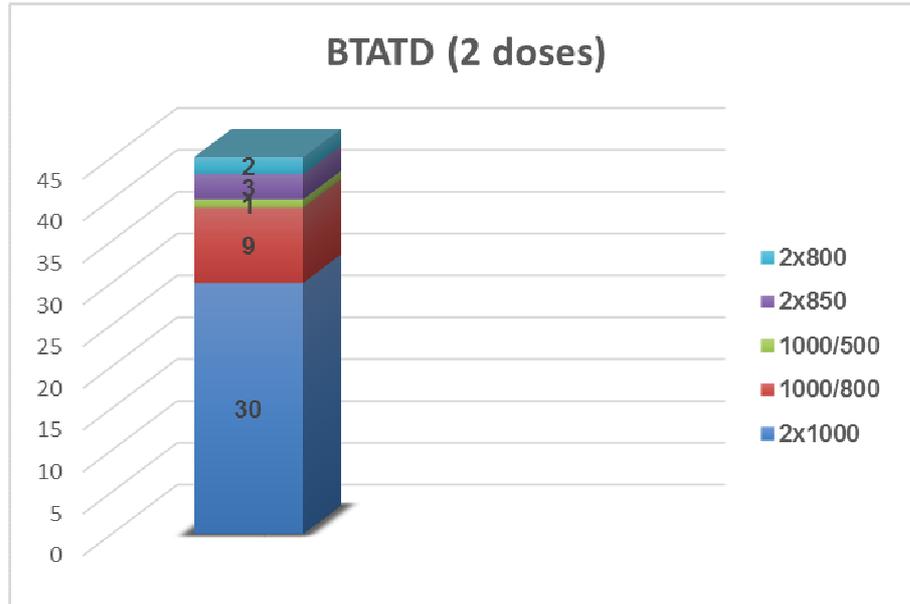


Figura 5 - Pacientes submetidos a duas frações de BTATD.

A BATD foi realizada após a RT externa, com intervalo de tempo de 2 a 3 semanas.

3.2 Análises estatísticas e seguimento (*follow-up*)

O tempo de seguimento médio foi de quase 57 meses (4,2 – 163).

Os pacientes eram avaliados trimestralmente nos 2 primeiros anos, semestralmente no terceiro e, a partir de então, anualmente. Níveis de PSA pós-tratamento foram analisados utilizando-se o método Immulite validado ® PSA *kit*.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (Tabela 3), com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%). Foram ainda analisadas estatísticas descritivas das variáveis contínuas (Tabela 4), com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Tabela 3 - Análise descritiva das variáveis categóricas.

1 de 2

	Frequência	Porcentagem	Freq. Cumulativa
PSA inicial			
<10	111	68,52	111
10-20	30	18,51	141
>20	21	13,13	162
Gleason			
6	58	35,80	58
7	69	42,59	127
8	19	11,73	146
9	13	8,02	159
10	3	1,85	162
Grupo de risco			
Baixo	26	16,05	26
Médio	79	48,77	105
Alto	57	35,19	162
TNM			
T1	41	25,31	41
T2	99	61,11	140
T3	22	13,58	162
Hormonioterapia Pré			
Não	116	71,60	116
Sim	46	28,40	162
Hormonioterapia Pós			
Não	143	88,27	143
Sim	19	11,73	162
PSA nadir			
<1	121	96,03	121
≥1	5	3,97	126 **
Invasão perineural			
Não	142	87,65	142
Sim	20	12,35	162
Recidiva bioquímica			
Não	156	96,30	156
Sim	6	3,70	

Nota: TNM: Tumor Nodo Metástase.

Tabela 4 - Análise descritiva das variáveis contínuas.

	n	Média	D.P	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
Idade	162	66,21	8,51	39,00	60	67,50	72,00	86,00
PSA inicial	160	11,63	17,19	1,06	4,98	7,40	11,40	189,00
PSA pós	135	0,60	2,15	0,00	0,03	0,10	0,35	22,23
RT dose (Gy)	162	56,20	71,47	30,00	48,00	60,00	61,20	67,00
Nº de agulhas	147	20,62	6,41	10,00	15,00	19,00	24,00	48,00
IPSS	121	14,04	8,61	0,00	7,00	13,00	22,00	35,00
Nº de fragmentos	125	15,67	7,19	6,00	12,00	14,00	16,00	69,00
PSA nadir	126	0,20	0,44	0,00	0,01	0,04	0,21	3,51
Tempo de seguimento (meses)	147	56,92	31,58	4,17	32,43	53,49	79,70	163,65

Nota: DP: Desvio-Padrão; RT: Radioterapia (externa).

Para comparação das variáveis categóricas: (i) faixa etária, (ii) escore de Gleason (<7 vs. >=7), (iii) PSA pré-tratamento (<10 vs. >=10 ng/ml), (iv) classificação de risco de D'Amico (baixo, médio e alto risco), (v) invasão perineural (positiva ou negativa) e (vi) estadiamento TNM, entre os grupos, foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher, quando necessário.

Para comparação das variáveis numéricas: (i) idade, (ii) PSA antes do tratamento, (iii) PSA-Nadir após 12 meses, (iv) número de agulhas utilizadas, (v) dose empregada de radiação, (vi) número total de fragmentos e de fragmentos positivos na biopsia, (vii) porcentagem de fragmentos positivos na biopsia e (viii) tempo de seguimento, entre dois grupos, foi aplicado o teste de Mann-Whitney, devido à ausência de distribuição normal das variáveis.

Considerou-se como recidiva bioquímica, qualquer aumento de PSA superior a 2 ng/ml acima do PSA nadir, seguindo a definição do Consenso de Phoenix (ROACH *et al.*, 2006).

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou se já, $p < 0,05$. Foi utilizado o software SAS para Windows (*Statistical Analysis in System*), versão 9.4 (SAS Institute Inc, 2002-2012, Cary, NC, USA).

4 RESULTADOS

A idade média encontrada foi de 66 anos, variando de 39 a 86 anos (Figura 6), sendo a média de PSA inicial de 11,6 ng/ml (1,06 – 189). O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 57 meses (4 a 163). Quanto ao PSA nadir, a média foi de 0,20 ng/ml (0,0 – 3,51). As características clínicas dos pacientes são mostradas na Tabela 6.

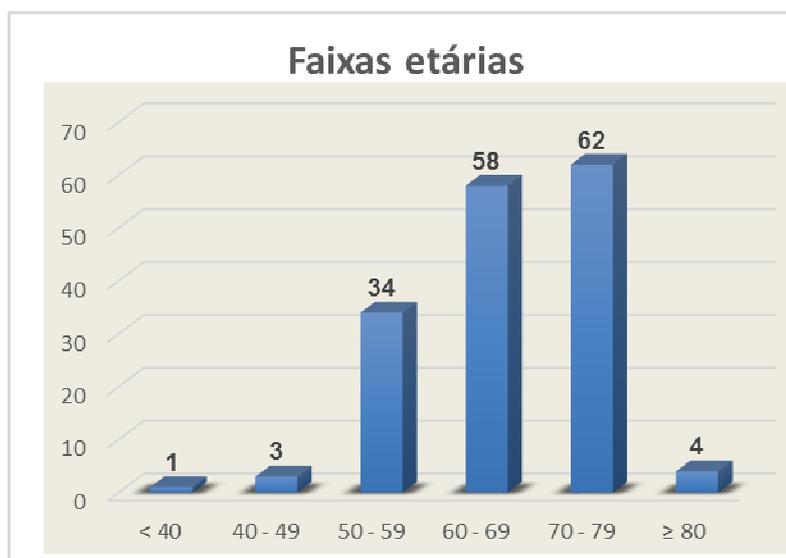


Figura 6 - Distribuição por faixa etária.

Tabela 6 - Características clínicas dos pacientes.

Características	N (%)
<i>Idade (anos)</i>	
<65	63 (38,9)
≥65	99 (61,1)
<i>Score de Gleason</i>	
6	58 (35,8)
7	69 (42,6)
8	19 (11,7)
9	13 (8,0)
10	3 (1,9)
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	
<10	111 (68,5)
10 – 20	30 (18,5)
>20	21 (13)
<i>Estadio</i>	
T1 – T2a	62 (38,3)
T2b – T2c	77 (47,5)
T3a – T3b	23 (14,2)

A recidiva bioquímica ocorreu em apenas 3,7% (n=6), com intervalo de confiança de 95% (Figura 7). Quanto ao estadiamento, cerca de 2/3 dos pacientes apresentavam estágio T2NxMx, seguidos por 25% de casos T3NxMx (Figura 8). Quase metade dos homens apresentavam grau de risco intermediário. Apenas 26 pacientes (16%) eram de baixo risco. Cento e trinta e seis pacientes (84%) tinham na biópsia prostática um escore de Gleason ≥ 7 ng/ml (Figura 9).

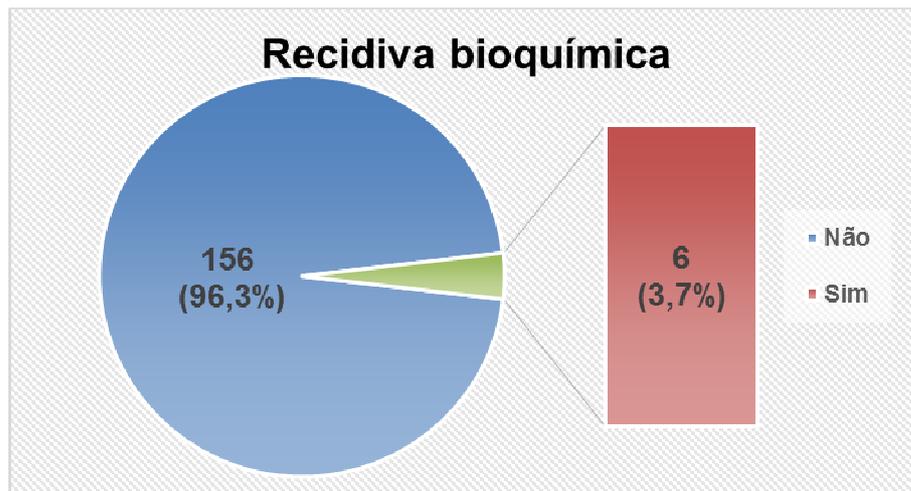


Figura 7 - Incidência de recidiva bioquímica.

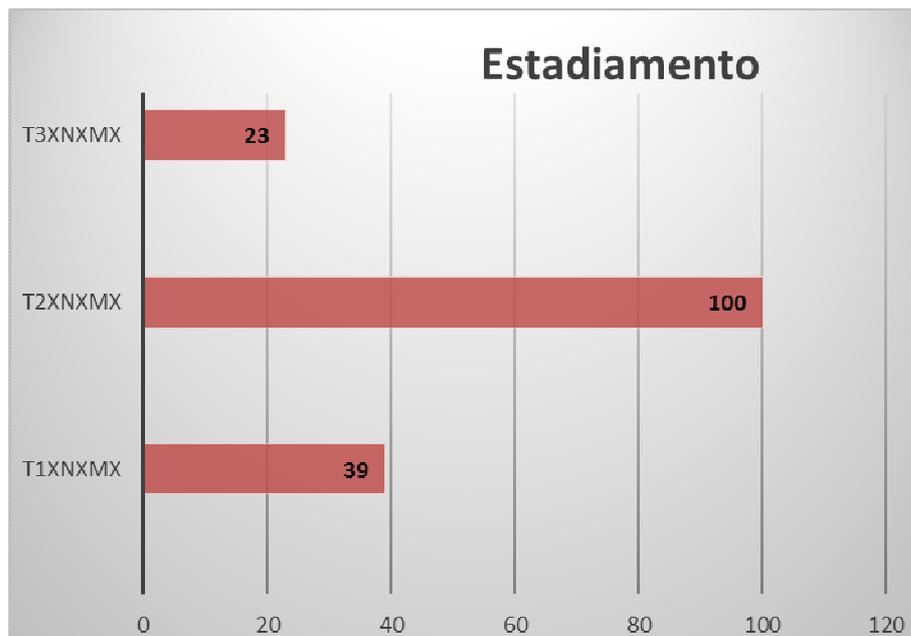


Figura 8 - Estadiamento TNM.

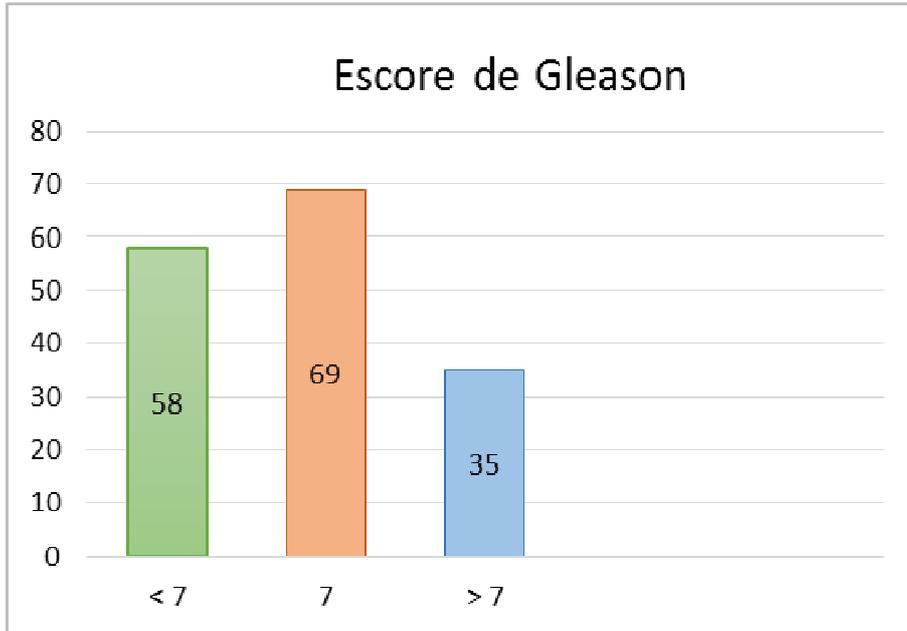


Figura 9 - Quantidade de pacientes segundo escore de Gleason.

A toxicidade gastrointestinal grau 3 não foi encontrada em nenhum caso e, apenas um paciente (0,6%) foi encontrada uma toxicidade grau 3 geniturinária (estenose de uretra). (Figura 10)

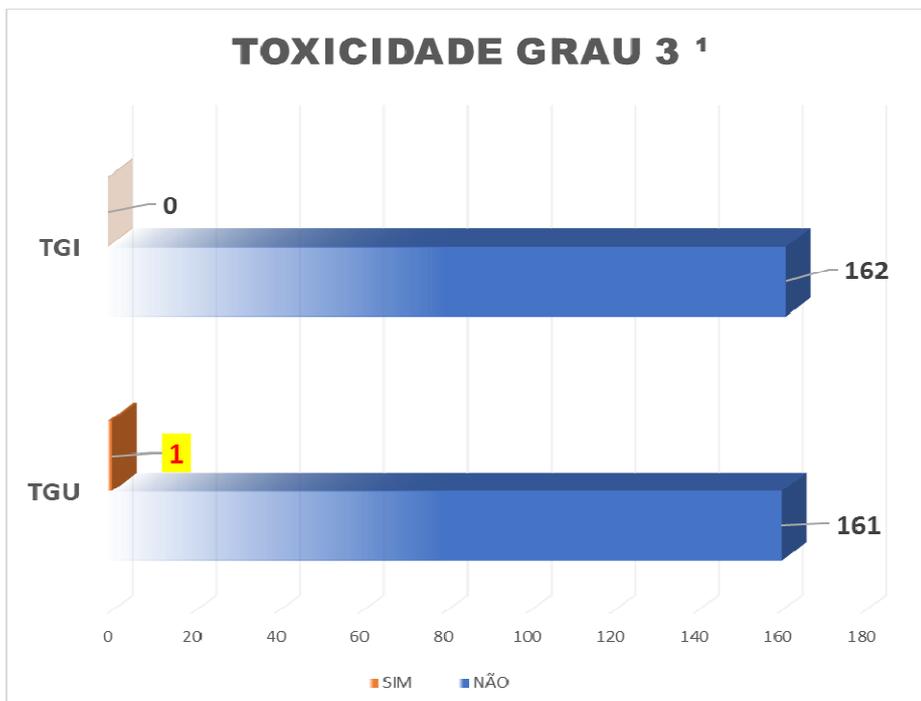


Figura 10: Toxicidade tardia

Tabela 7.1 - Comparação entre as principais variáveis contínuas clínico-patológicas e recidiva bioquímica. 1 de 2

Variáveis	Sem recidiva bioquímica (n=156)	Com recidiva bioquímica (n=6)	P-Value
Idade (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	66,4 ± 8,5 (N= 156) 68,0 (39,0 - 86,0)	61,5 ± 9,3 (N= 6) 63,0 (49,0 - 72,0)	0,20
PSA inicial (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	11,5 ± 17,3 (N= 154) 7,4 (1,1 - 189,0)	14,5 ± 13,6 (N= 6) 9,1 (4,9 - 40,5)	0,41
RT dose (Gy) (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	5606,7 ± 722,9 (N= 156) 6000,0 (3000,0 - 6700,0)	5970 ± 309,3 (N= 6) 6040 (5580,0 - 6400,0)	0,43
Nº de agulhas (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	20,8 ± 6,4 (N= 141) 20,0 (10,0 - 48,0)	16,2 ± 4,3 (N= 6) 14,5 (13,0 - 24,0)	0,62
IPSS (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	14,0 ± 8,6 (N= 117) 13,0 (0,0 - 35,0)	14,0 ± 9,9 (N= 4) 13 (3,0 - 27,0)	0,98
Nº de fragmentos (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	15,8 ± 7,3 (N= 120) 14,0 (6,0 - 69,0)	13,6 ± 1,7 (N= 5) 14,0 (12,0 - 16,0)	0,67
Nadir (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	0,2 ± 0,3 (N= 120) 0,0 (0,0 - 2,2)	1,1 ± 1,3 (N= 6) 0,6 (0,1 - 3,5)	0,0009
PSA pós (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	0,4 ± 2,0 (N= 129) 0,1 (0,0 - 22,2)	4,4 ± 2,3 (N= 6) 4,3 (2,3 - 8,6)	<0,0001
Temposeg (média ± DP (N)) (mediana (mín-máx))	56,6 ± 31,9 (N= 141) 53,6 (4,2 - 163,6)	63,4 ± 22,3 (N= 6) 52,4 (44,8 - 96,8)	0,49

Tabela 7.2 - Comparação entre as principais variáveis categóricas clínico-patológicas e recidiva bioquímica. 2 de 2

Variáveis	Sem recidiva bioquímica (n=156)	Com recidiva bioquímica (n=6)	P-Value
PSA inicial			
<10	107 (69,5%)	3 (50,0%)	0,33
10 a 20	27 (17,5%)	2 (33,3%)	
>20	20 (13%)	1 (16,7%)	
Gleason			
7	67 (42,9%)	2 (33,3%)	0,76
<7	56 (35,9%)	2 (33,3%)	
>7	33 (21,2%)	2 (33,3%)	
IPSS			
11 a 20	39 (33,3%)	2 (50%)	0,83
≤10	47 (40,2%)	1 (25,0%)	
>20	31 (26,5%)	1 (25,0%)	
PSA nadir			
<1	117 (97,5%)	4 (66,7)	0,018
≥1	3 (2,5%)	2 (33,3%)	
Estadio			
1	25 (16%)	1 (16,7%)	1,00
2	76 (48,7%)	3 (50,0%)	
3	55 (35,3%)	2 (33,3%)	
Invasão perineural			
Não	137 (87,8%)	5 (83,3%)	0,55
Sim	19 (12,2%)	1 (16,7%)	
Hormonioterapia Pré			
Não	111 (71,2%)	5 (83,3%)	0,68
Sim	45 (28,8%)	1 (16,7%)	
Hormonioterapia Pós			
Não	137 (87,8%)	6 (100%)	1,00
Sim	19 (12,2%)	0 (0,0%)	

5 DISCUSSÃO

Em 2006, a pesquisa chefiada pelo Dr. Sérgio Carlos Barros Esteves, avaliou 46 pacientes com estágio de T1 a T3 tratados com RT + BTATD entre fevereiro de 1998 e junho de 2001, com seguimento variando de 6 a 43 meses. Dentre as variáveis analisadas, nenhuma se mostrou estatisticamente significativa em relação ao controle bioquímico significativa (ESTEVES *et al.*, 2006).

O último trabalho brasileiro publicado sobre o assunto foi realizado por uma equipe do Hospital AC Camargo, em São Paulo. Foram analisados 39 pacientes com CaP localizado e localmente avançado. A média de idade foi de 69 anos (58 a 80 anos). Os pacientes foram submetidos a RT externa (45 Gy) associada com BTATD (4 frações de 7.5Gy), totalizando 75 Gy com seguimento médio de 42 meses. Três fatores tiveram diferenças estatisticamente significativas em relação à toxicidade adjacente: número de agulhas, volume prostático e dose peri-uretral. Os autores concluíram que a associação de BTATD com RT externa é bem tolerada a curto e médio prazo. A toxicidade aguda foi mínima, com resultados ainda melhores a longo prazo, usando-se pelo menos 11 agulhas e volume prostático não superior a 45cc. A dose máxima peri-uretral deve ser mantida abaixo de 130% da dose prescrita (PELLIZZON *et al.*, 2011).

O melhor tratamento para pacientes com CaP localizado continua controverso. No entanto, dados clínicos significativos estão disponíveis demonstrando que os pacientes tratados com radiação (RT e/ou BT) alcançam resultados significativamente melhores à medida que a dose para a glândula é aumentada. O que continua discutível, no entanto, é como melhorar a oferta dessas doses mais elevadas de radiação, sem aumentar significativamente a morbidade em tecidos normais adjacentes. A BTATD representa um método alternativo de liberação precisa de doses que oferecem efeitos tumorocidas semelhantes à RT externa ou aos implantes permanentes de sementes na próstata (BTATD), com potenciais vantagens adicionais. Na BTATD é possível controlar o tempo em que a fonte radioativa age em cada posição ao longo do comprimento de cada cateter, aumentando ainda mais a conformidade da dose. Além disso, dados radiobiológicos recentes sobre o tratamento do CaP, sugerem que a BTATD deve produzir controle tumoral e efeitos colaterais tardios que são,

pelo menos, tão bons quanto alcançados com o fracionamento convencional, com a possibilidade adicional de que os efeitos colaterais agudos possam ser reduzidos.

Os dados publicados de vários grupos que realizam BTATD como impulsos (*boost*) em pacientes com doença localmente avançada suportaram esses pressupostos. Combinado com as vantagens físicas discutidas acima, a BTATD deve fornecer controle tumoral semelhante a RT externa conformacional em 3D com as vantagens adicionais de tempos de tratamento reduzidos, menor toxicidade aguda e sem requisitos tecnológicos adicionais para contabilizar e corrigir as incertezas da instalação do tratamento e o movimento do órgão. Devido ao sucesso da BTATD como tratamento de reforço em doenças localmente avançadas, esta forma de tratamento de radiação foi aplicada a pacientes com CaP de baixo risco, como técnica de BT alternativa à implantação permanente de semente intersticial. As vantagens nesta configuração incluem uma excelente capacidade para definir e entregar a dose prescrita, um esquema de tratamento significativamente encurtado comparado à RT externa, além do fato de os pacientes não serem radioativos após a implantação (VICINI *et al.*, 2003).

A associação de RT externa com BT (alta ou baixa dose) foi inicialmente proposta a fim de combinar as vantagens de cada técnica. Se por um lado, a RT externa permite uma radiação mais ampla podendo assim tratar possíveis invasões tumorais nas vesículas seminais e cápsula prostática, a BT oferece uma dose de radiação intraprostática, superior àquela ofertada pela RT externa. Vários estudos têm demonstrado a viabilidade dessa combinação (DATTOLI *et al.*, 2010; HURWITZ *et al.*, 2011; MARTINEZ *et al.*, 2011).

Há décadas, a BT tem sido apresentada como a técnica de radiação mais inteligente para “entregar” uma alta dose (permitindo alcançar um excelente controle local) em um pequeno volume (diminuindo a propagação de radiação para órgãos próximos). Devido ao fato da próstata ser um órgão facilmente acessível por via transperineal (com auxílio da ultrassonografia endorectal), desde o início do século XX a BT surgiu como um tratamento muito atrativo para o CaP (HANNOUN-LEVI *et al.*, 2012).

A BT isolada (monoterapia) é um tratamento de referência nos casos de CaP de baixo risco de progressão conforme a classificação de D’Amico

(MOHLER *et al.*, 2016). A quantidade de radiação ao redor da glândula prostática oferece boa tolerância, principalmente no plano sexual (KEYES *et al.*, 2015). Em casos mais avançados (intermediário e alto risco), a BT isolada apresenta resultados mais pobres em termos de taxa de controle bioquímico, provavelmente em função do risco de extensão extra capsular ou invasão de vesículas seminais (COSSET *et al.*, 2016).

Chapet *et al.* propuseram fazer uma revisão sobre a associação de RT externa + BT, no tratamento de CaP localizado, de riscos intermediário e altos. Concluíam que essa associação é uma opção viável, ressaltando a importância do bloqueio hormonal nos casos de alto risco. Tanto a BTBTD quanto a BTATD podem ser usadas como um *boost* (impulso) à RT externa, sendo que a primeira tem a vantagem de ser mais simples de se realizar, além de ter um maior número de serviços aptos. Já a BTATD parece apresentar melhores resultados em termos de tolerância urinária (CHAPET *et al.*, 2017).

Tabela 8 - RT + BTATD em CaP localizado (baixo, intermediário e alto risco): Comparação de estudos realizados.

Estudo	Tipo	n	BT (Gy)	Gy/fração	RT (Gy)	Follow-up (anos)	Livres de recidiva (%)			Toxicidade tardia graus 3 – 4 (%)		Preservação da ereção (%)
							B	I	A	TGU	TGI	
Borghede (1997)	Prospectivo	50	10	5	50	1,5	97	97	92	2	0	74
Demanes (2005)	Prospectivo	209	23	6	36	7,3	90	87	69	7,7	0	67
Kalkner (2007)	Fase I / II	154	20	10	50	6,1	97	83	83	5	1	NR
Pellizon (2008)		209	20	10	45	5,3	92	90	89	NR	NR	
Demanes (2009)	Prospectivo	200	23	6	36	6,4	92	87	63	0	0	NR
		211	23	6	36	6,4	92	87	63	0	0	NR
Liu (2016)	Prospectivo	156	18	9	39	3,1	100	100	96,9	2,6	0	NR
Este estudo	Retrospectivo	162	8 – 20	8 - 10	45 - 66	4,75	96,5	96,2	96,2	0,6	0	NR
MEDIA		170				5,1						

Nota: RT: Radioterapia (externa); BTATD: Braquiterapia de alta Taxa de Dose (de radiação); BT: Braquiterapia; Gy: Unidade de dose de radiação (Gray); TGU: Trato gênito-urinário; TGI: Trato gastrointestinal.

Fonte: Borghede *et al.* (1997); Demanes *et al.* (2005); Demanes *et al.* (2009); Kalkner *et al.* (2007); Liu *et al.* (2016); Pellizon *et al.* (2008)

Já em 2012, Hoskin Póse et al, publicou um estudo de fase III randomizado, comparando a RT (monoterapia) com RT combinada com aumento de braquiterapia de alta dose (BTATD) em adenocarcinoma de próstata localizado. Nesse estudo, foram incluídos 218 pacientes tratados entre dezembro de 1999 e agosto de 2005, estadio de T1 a T3. O tempo médio de seguimento foi de 85 meses. Os autores concluíram que o tratamento combinado (RT + BTATD) resultou em uma melhora significativa na taxa de recidiva bioquímica, em comparação com RT isolada, com uma redução de 31% no risco de recorrência ($p = 0,01$), redução da morbidade aguda e similar incidência de toxicidade grave tardia nos tratos geniturinário e gastrointestinal e retal (HOSKIN et al., 2012).

Em um trabalho publicado em 2013, Kotecha et al. relataram resultado quanto a sobrevida livre de recidiva (PSA *relapse-free survival*) e morbidade (toxicidade) em 229 pacientes com CaP localizado, tratados com RT + BTATD, no período entre 1998 e 2010. A taxa de PSA *relapse-free survival* foi de 95%, 90% e 57% para baixo risco, intermediário e alto risco respectivamente. Cento e quarenta e dois pacientes (69%) apresentaram níveis de PSA < 0,2 ng/ml. Em relação à toxicidade grau 3 no TGU, aguda (retenção urina) foi de 3,9% e tardia (estenose de uretra) (3,1%). Concluíram que a RT + BTATD proporciona uma alta taxa de radiação para a próstata e está associada com boas taxas de controle tumoral (KOTECHA et al., 2013).

A radioterapia, como modalidade de tratamento de CaP evoluiu de maneira significativa nas últimas décadas, com as melhores taxas de sobrevida livre de doença. Recentemente, uma pesquisa avaliou a associação entre as taxas de sobrevida e as morbidades com radiação ≥ 75.6 Gy em homens com CaP de médio e alto risco. Exemplos de técnicas de radiação melhoradas são RT guiada por imagem, RT modulada por intensidade, terapia com arco modulado volumétrico e RT ablativa estereotáxica, o que poderia facilitar uma maior escalada da dose. A BT é uma forma interna de RT que também se desenvolveu vastamente. Novos dispositivos, como espaçadores de reto e balões, foram desenvolvidos para minimizar os riscos de lesões em estruturas adjacentes (reto e bexiga principalmente). Além disso, fornece uma visão geral de um importante

problema de discussão no tratamento do CaP entre urologistas e radioterapeutas: a comparação entre PR e RT.

As modalidades têm taxas de cura semelhantes, porém com padrões de toxicidade diferentes. Recomenda-se propor as diferentes modalidades de tratamento ao paciente, ressaltando suas próprias vantagens e efeitos colaterais, de maneira individualizada. Médico e paciente devem tomar a decisão de maneira compartilhada (VANNESTE *et al.*, 2016).

Recentemente, Shahid *et al.* Publicaram um estudo com pacientes com CaP intermediário, tratados com RT (37,5Gy) e apenas 1 dose de BT (15Gy). Encontrou toxicidade tardia grau 3 no TGI = 0% e no TGU=4% (SHAHID *et al.*, 2017).

Tsumura *et al.* (2016) avaliaram o valor prognóstico do PSA nadir após a BTATD em pacientes com CaP clinicamente não metastáticos. Foram analisados dados de 216 pacientes com CaP alto risco ou localmente avançados, submetidos a BTATD associada à RT externa com terapia de privação de andrógenos de longa duração (bloqueio hormonal) entre 2003 e 2008. Um valor de PSA nadir pós-radioterapia de $\leq 0,02$ ng/mL foi associado a um melhor controle bioquímico a longo prazo.

Esses dados também puderam ser confirmados na presente pesquisa, em que pacientes que apresentaram PSA nadir $0,2 \pm 0,3$ (n = 120) não tiveram recidiva bioquímica, ao contrário dos 6 pacientes que apresentaram essa evolução ($p = 0,009$).

Um estudo australiano publicado em julho de 2017 avaliou, retrospectivamente, os resultados (recidiva bioquímica e incidência de estenose de uretra), em 507 pacientes com CaP de risco intermediário e alto risco, tratados com RT + BTATD, no período de agosto de 2000 a dezembro de 2009. Todos receberam bloqueio hormonal neoadjuvante (6 meses), sendo que apenas 11 (2,1%) necessitaram de tratamento adjuvante (todos de alto risco). Realizadas 3 doses de BTATD (a primeira no dia do implante das agulhas e as outras duas no dia seguinte, com intervalo mínimo de 6 horas) com dose de 6,6 Gy cada uma. A dose de RT foi de 46Gy (divididas em 23 sessões). Com seguimento médio de 124 meses (10,3 anos), os autores concluíram que, com a associação de RT +

BTATD, os resultados foram melhores em termos de recidiva bioquímica quando comparado com resultados anteriores da mesma instituição (somente RT externa). A taxa de recidiva bioquímica foi de 93,3% e 74,2% em 5 anos e de 86,9% e 56,1% em 10 anos, para casos de risco intermediário e alto risco, respectivamente. A taxa de estenose de uretra foi de 28,9% antes de 2005 e 4,2% após 2005 (YAXLEY *et al.*, 2017).

Dados de 3.424 pacientes tratados com RT externa + BTATD, entre 1997 e 2014 foram coletados de 16 hospitais asiáticos (Japão e Singapura), usando banco de dados padronizado. A categoria de riscos foi definida como baixo, intermediário, alto e muito alto risco, conforme os critérios da NCCN (www.nccn.org). Dose média de BTATD foi de 18 Gy e de RT externa de 39 Gy. 27,7% receberam neoadjuvância e 49,5% receberam ambas; seguimento médio de 66 meses (1-250). Controle bioquímico em 5 anos foi de 90,6% e 81,4% em 10 anos. Alto risco foi detectada como fator preditor de recidiva bioquímica. Concluíram que, para casos de muito alto risco, o tempo de ADT deve ser prolongado, mesmo usando a BTATD, além de ser útil para suprimir toxicidade tardia (ISHIYAMA *et al.*, 2017).

A presente pesquisa é o quarto estudo realizado no Brasil, sendo o primeiro do interior do país, referindo especificamente ao tratamento de CaP localizado, utilizando-se a associação de RT externa + BATD como modalidade terapêutica. O primeiro foi publicado em 2006 com Esteves *et al.* no Hospital Beneficência Portuguesa – São Paulo (SP), com 46 pacientes, seguidos por mais dois artigos publicados por Pellizzon *et al.* em 2008 (209 pacientes) e 2011 (39 pacientes) no Hospital AC Camargo – São Paulo (SP).

Os pacientes foram tratados com 1 ou 2 frações de BATD, sendo que de 2005 a meados de 2007, quase a totalidade dos pacientes receberam 2 frações de BTATD, a maioria 2 x 10 Gy. A partir de então, até o final do primeiro semestre de 2008 houve uma diversificação do tratamento, ora 1 dose de 10 Gy, ora 2 doses variando de 16 a 20 Gy. A partir de agosto de 2008, todos os pacientes foram submetidos à uma única dose de BATD de 10 Gy. Essa tendência foi demonstrada por Falk *et al.* (2017) e Hoskin *et al.* (2017), cuja conclusão

foi que a fração única para CaP produz resultados similares em termos de controle bioquímico e toxicidade tardia em comparação com esquemas de duas ou três frações, sendo aceitável para reforçar a RT externa definitiva apresentando taxas semelhantes de morbidade tardia e controle bioquímico em comparação com 2 e 3 frações.

Em nossa casuística, a incidência de toxicidade tardia grau 3 no TGU foi de apenas 0,6 %, não tendo havido nenhum caso de complicações severas no TGI. Reconhecemos que, em comparação com o trabalho de Yaxley *et al.* (2017), o número de participantes em nosso trabalho foi bem menor, assim como o tempo de seguimento.

Quando comparamos com trabalhos anteriormente publicados sobre o mesmo esquema terapêutico (RT + BATD) no tratamento de CaP localizado (Tabela 8), observamos que o número de participantes (n=162) no presente estudo pode ser considerado bom, com um *follow-up* médio de 4,75 anos, dentro dos padrões encontrados na literatura (5,1 anos). Os resultados apresentados são comparáveis a outras séries publicadas, em termos de controle da doença e efeitos colaterais (toxicidade).

Reconhecemos as limitações desse trabalho por se tratar de um estudo retrospectivo, realizado em único Centro de Referência. Além disso, foram usados esquemas diferentes de BATD (1 ou 2 frações) ao longo dos anos. Mas essas limitações também são encontradas na literatura, como pôde verificar Zaorsky *et al.* (2014) em uma revisão sistemática publicada em 2014, em que o autor conclui que as limitações dos atuais estudos sobre RT + BATD incluem relatórios de experiências de uma única instituição e resultados não refinados em termos de toxicidade ou qualidade de vida do paciente.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após seis anos da última publicação nacional, nosso trabalho vem demonstrar a capacitação de um serviço localizado no interior do país, com uma vasta experiência no tratamento do CaP, utilizando-se de técnicas de radiação de ponta e resultados comparáveis com a literatura mundial.

7 CONCLUSÃO

Esse estudo retrospectivo e unicêntrico demonstrou que a associação de RT externa com BATD é uma opção terapêutica eficaz e segura para o CaP localizado, com baixa taxa de toxicidade.

Apenas três estratificações do PSA mostraram valor estatístico em termos de recidiva bioquímica: 1) PSA nadir <1 ng/ml ($p = 0,018$) – variável categórica; 2) PSA nadir ($p = 0,0009$); 3) PSA pós ($p < 0,0001$) – variáveis contínuas.

8 REFERÊNCIAS

ABUZALLOUF, S.; DAYES, I.; LUKKA, H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. **The Journal of Urology**, v. 171, n. 6 Pt 1, p. 2122–2127, jun. 2004.

ALBERTI, C. Hereditary/familial versus sporadic prostate cancer: few indisputable genetic differences and many similar clinicopathological features. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 14, n. 1, p. 31–41, jan. 2010.

ALBERTSEN, P. C. et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. **JAMA**, v. 280, n. 11, p. 975–980, 16 set. 1998.

ASH, D. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. **Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, v. 57, n. 3, p. 315–321, dez. 2000.

BILL-AXELSON, A. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 100, n. 16, p. 1144–1154, 20 ago. 2008.

BRATT, O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. **The Journal of Urology**, v. 168, n. 3, p. 906–913, set. 2002.

BRIGANTI, A. 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 international**, v. 98, n. 4, p. 788–793, out. 2006.

BURCOMBE, R. J. et al. The role of staging CT scans in the treatment of prostate cancer: a retrospective audit. **Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))**, v. 12, n. 1, p. 32–35, 2000.

CARVALHAL, G. F. et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. **The Journal of Urology**, v. 161, n. 3, p. 835–839, mar. 1999.

CHAPET, O. et al. [Combination external beam radiation and brachytherapy boost for prostate cancer]. **Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique**, v. 21, n. 6–7, p. 473–477, out. 2017.

CHIN, J.; RUMBLE, R. B.; LOBLAW, D. A. Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update Summary. **Journal of Oncology Practice**, v. 13, n. 6, p. 392–394, jun. 2017.

COHEN, J. H.; KRISTAL, A. R.; STANFORD, J. L. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 1, p. 61–68, 5 jan. 2000.

COSSET, J.-M. et al. Long-term results of permanent implant prostate cancer brachytherapy: A single-institution study of 675 patients treated between 1999 and 2003. **Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique**, v. 20, n. 4, p. 261–267, jun. 2016.

- CRITZ, FA et al. Post-treatment PSA =0,2ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology*. 1999;54(6):968-71
- D'AMICO, A. V. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, v. 280, n. 11, p. 969–974, 16 set. 1998.
- DATTOLI, M. et al. Long-term outcomes for patients with prostate cancer having intermediate and high-risk disease, treated with combination external beam irradiation and brachytherapy. *Journal of Oncology*, v. 2010, 2010.
- DAVIS, B. J. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, v. 11, n. 1, p. 6–19, fev. 2012.
- DEMANES, D. J. et al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 61, n. 5, p. 1306–1316, 1 abr. 2005.
- DERAS, I. L. et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *The Journal of Urology*, v. 179, n. 4, p. 1587–1592, abr. 2008.
- EADE, T. N. et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 68, n. 3, p. 682–689, 1 jul. 2007.
- EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, v. 17, n. 6, p. 1471–1474, jun. 2010.
- EICHLER, K. et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of Urology*, v. 175, n. 5, p. 1605–1612, maio 2006.
- EPSTEIN, J. I. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology*, v. 40, n. 2, p. 244–252, fev. 2016.
- EVANS, J. D. et al. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. *Practical Radiation Oncology*, 20 jul. 2017.
- FALK, A. T. et al. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: Comparison of three different fractionation schemes. *Brachytherapy*, v. 16, n. 5, p. 993–999, out. 2017.
- FREIBERGER, C. et al. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on overall survival. *Radiation Oncology (London, England)*, v. 12, n. 1, p. 98, 14 jun. 2017.
- FÜTTERER, J. J.; BARENTSZ, J.; HEIJMIJNK, S. T. Imaging modalities for prostate cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 9, n. 7, p. 923–937, jul. 2009.
- GLEASON, D. F.; MELLINGER, G. T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of Urology*, v. 111, n. 1, p. 58–64, jan. 1974.

GOMEZ, P. et al. Radical retropubic prostatectomy in Hispanic patients. **Cancer**, v. 100, n. 8, p. 1628–1632, 15 abr. 2004.

HAAB, F. et al. [Urinary and sexual disorders following localised prostate cancer management]. **Bulletin Du Cancer**, v. 97, n. 12, p. 1537–1549, dez. 2010.

HANNOUN-LEVI, J.-M. et al. [Evolution of prostate cancer brachytherapy]. **Bulletin Du Cancer**, v. 99, n. 12, p. 1175–1181, dez. 2012.

HANNOUN-LÉVI, J.-M. Brachytherapy for prostate cancer: Present and future. **Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique**, v. 21, n. 6–7, p. 469–472, out. 2017.

HOSKIN, P. et al. Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. **Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, v. 124, n. 1, p. 56–60, jul. 2017.

HOSKIN, P. J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. **Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, v. 103, n. 2, p. 217–222, maio 2012.

HURWITZ, M. D. et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809. **Cancer**, v. 117, n. 24, p. 5579–5588, 15 dez. 2011.

ILIC, D. et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. **BJU international**, v. 107, n. 6, p. 882–891, mar. 2011.

ISHIYAMA, H. et al. Nationwide multi-institutional retrospective analysis of high-dose-rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: An Asian Prostate HDR-BT Consortium. **Brachytherapy**, v. 16, n. 3, p. 503–510, jun. 2017.

JOHNSON, D. C.; REITER, R. E. Multi-parametric magnetic resonance imaging as a management decision tool. **Translational Andrology and Urology**, v. 6, n. 3, p. 472–482, jun. 2017.

JONES, C. U. et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 2, p. 107–118, 14 jul. 2011.

KEYES, M. et al. Effect of aging and long-term erectile function after iodine-125 prostate brachytherapy. **Brachytherapy**, v. 14, n. 3, p. 334–341, jun. 2015.

KLOTZ, L. Active surveillance for prostate cancer: a review. **Current Urology Reports**, v. 11, n. 3, p. 165–171, maio 2010.

KOBORI, Y. et al. Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio contributes to an increased rate of prostate cancer detection in a Japanese population screened using a PSA level of 2.1–10.0 ng/ml as a criterion. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 13, n. 3, p. 229–232, jun. 2008.

KOTECHA, R. et al. Clinical outcomes of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer. **Brachytherapy**, v. 12, n. 1, p. 44–49, fev. 2013.

- KUPELIAN, P. et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 61, n. 2, p. 415–419, 1 fev. 2005.
- MARTINEZ, A. A. et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 79, n. 2, p. 363–370, 1 fev. 2011.
- MATE, T. P. et al. High dose-rate afterloading ¹⁹²Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 41, n. 3, p. 525–533, 1 jun. 1998.
- MOHLER, J. L. et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 14, n. 1, p. 19–30, jan. 2016.
- MORTON, G. C. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. **Journal of Contemporary Brachytherapy**, v. 6, n. 3, p. 323–330, out. 2014.
- MOTTET, N. et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. **European Urology**, v. 62, n. 2, p. 213–219, ago. 2012.
- O’SULLIVAN, J. M.; COOK, G. J. R. A review of the efficacy of bone scanning in prostate and breast cancer. **The quarterly journal of nuclear medicine: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)**, v. 46, n. 2, p. 152–159, jun. 2002.
- PELLIZZON, A. C. et al. Updated results of high-dose rate brachytherapy and external beam radiotherapy for locally and locally advanced prostate cancer using the RTOG-ASTRO Phoenix definition. **International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology**, v. 34, n. 3, p. 293–301, jun. 2008.
- PELLIZZON, A. C. A. et al. High-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate or high risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term urinary toxicity and biochemical control. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 4, n. 1, p. 43–52, 2011.
- RAVIZZINI, G. et al. New horizons in prostate cancer imaging. **European Journal of Radiology**, v. 70, n. 2, p. 212–226, maio 2009.
- RICHMAN, E. L. et al. Fat intake after diagnosis and risk of lethal prostate cancer and all-cause mortality. **JAMA internal medicine**, v. 173, n. 14, p. 1318–1326, 22 jul. 2013.
- ROACH, M. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 65, n. 4, p. 965–974, 15 jul. 2006.
- ROMERO, F. R. et al. The prevalence of prostate cancer in Brazil is higher in Black men than in White men: systematic review and meta-analysis. **International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology**, v. 38, n. 4, p. 440–447, ago. 2012.

- SANDOVAL, C. et al. Treatment patterns among Canadian men diagnosed with localized low-risk prostate cancer. **Current Oncology (Toronto, Ont.)**, v. 22, n. 6, p. 427–429, dez. 2015.
- SAVDIE, R. et al. High-dose rate brachytherapy compared with open radical prostatectomy for the treatment of high-risk prostate cancer: 10 year biochemical freedom from relapse. **BJU international**, v. 110 Suppl 4, p. 71–76, dez. 2012.
- SCHRÖDER, F. H. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 13, p. 1320–1328, 26 mar. 2009.
- SENSABAUGH, G. F. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. **Journal of Forensic Sciences**, v. 23, n. 1, p. 106–115, jan. 1978.
- SHAHID, N. et al. Long-term Toxicity and Health-related Quality of Life after Single-fraction High Dose Rate Brachytherapy Boost and Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Intermediate-risk Prostate Cancer. **Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))**, v. 29, n. 7, p. 412–420, jul. 2017.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 67, n. 1, p. 7–30, jan. 2017.
- SKOWRONEK, J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer - between options. **Journal of Contemporary Brachytherapy**, v. 5, n. 1, p. 33–41, mar. 2013.
- SMITH, J. A. et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. **The Journal of Urology**, v. 157, n. 3, p. 902–906, mar. 1997.
- SUH, C. H. et al. Yield of bone scintigraphy for the detection of metastatic disease in treatment-naive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Radiology**, 25 set. 2017.
- TAN, P. H. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. **Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 24, n. 1, p. 48–57, jan. 2011.
- TOURINHO-BARBOSA, R. R.; POMPEO, A. C. L.; GLINA, S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. **International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology**, v. 42, n. 6, p. 1081–1090, dez. 2016.
- TROJAN, L. et al. [Complications and side effects of low dose rate brachytherapy for the treatment of prostate cancer: data on a 13 year follow-up study from Mannheim]. **Der Urologe. Aug. A**, v. 46, n. 11, p. 1542–1547, nov. 2007.
- TRUONG, M.; FRYE, T. P. Magnetic resonance imaging detection of prostate cancer in men with previous negative prostate biopsy. **Translational Andrology and Urology**, v. 6, n. 3, p. 424–431, jun. 2017.
- TSUMURA, H. et al. Prostate-specific antigen nadir after high-dose-rate brachytherapy predicts long-term survival outcomes in high-risk prostate cancer. **Journal of Contemporary Brachytherapy**, v. 8, n. 2, p. 95–103, abr. 2016.

- TURKBEY, B. et al. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 192, n. 6, p. 1471–1480, jun. 2009.
- TYLOCH, J. F.; WIECZOREK, A. P. The standards of an ultrasound examination of the prostate gland. Part 1. **Journal of Ultrasonography**, v. 16, n. 67, p. 378–390, dez. 2016.
- VANNESTE, B. G. L. et al. Prostate Cancer Radiation Therapy: What Do Clinicians Have to Know? **BioMed Research International**, v. 2016, p. 6829875, 2016.
- VICINI, F. et al. High dose rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. **World Journal of Urology**, v. 21, n. 4, p. 220–228, set. 2003.
- WANG, M. C. et al. Purification of a human prostate specific antigen. **Investigative Urology**, v. 17, n. 2, p. 159–163, set. 1979.
- YANCIK, R.; RIES, L. A. G. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. **Seminars in Oncology**, v. 31, n. 2, p. 128–136, abr. 2004.
- YAXLEY, J. W. et al. Long-term outcomes of high-dose-rate brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer with a median follow-up of 10 years. **BJU international**, v. 120, n. 1, p. 56–60, jul. 2017.
- YU, K. K.; HRICAK, H. Imaging prostate cancer. **Radiologic Clinics of North America**, v. 38, n. 1, p. 59–85, viii, jan. 2000.
- ZAMBOGLOU, N. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 85, n. 3, p. 672–678, 1 mar. 2013.
- ZELEFSKY, M. J. *et al.* Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. **Urology**, v. 77, n. 4, p. 986–990, 2011.