



Câncer da próstata localizado

Melhores evidências para a decisão clínica

Ubirajara Ferreira
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Walter José Koff
Antônio Carlos Lima Pompeo
Marcus Sadi
Francisco Flávio Horta Bretas
Otávio Clark

ÍNDICE

Introdução.....	P.g. 03
Método.....	P.g. 04
Perguntas respondidas.....	P.g. 05
1. Quais os exames de estadiamento necessários para os pacientes com câncer da próstata localizado?.....	P.g. 06
2. H. indicação de tratamento expectante? Se sim, em quais situações?.....	P.g. 08
3. H. indicação de cirurgia? Se sim, para quais pacientes?	P.g. 10
4. H. indicação de tratamento complementar com radioterapia para os pacientes operados? Se sim, em quais situações? Se sim, qual benefício deve-se esperar?.....	P.g. 12
5. Quais os fatores prognósticos que importam para o paciente? Qual a implicação destes na recidiva e na mortalidade?	P.g. 14
6. H. indicação de radioterapia, braquiterapia ou da combinação de ambas? Se sim, para quais pacientes?.....	P.g. 16
Referências.....	P.g. 17
Autores.....	P.g. 22

O câncer da próstata localizado é uma doença de curso arrastado na qual a decisão terapêutica é extremamente complexa e dependente de fatores, como: a idade e estado geral de saúde do paciente. Uma avaliação completa das comorbidades deve ser pesquisada a fim de se selecionar indivíduos candidatos a tratamento cirúrgico, bem como outras modalidades, como observação vigilante ou radioterapia⁽¹⁻³⁾.

O estadiamento do câncer da próstata é também

controverso, encontrando adeptos para a utilização de várias estratégias⁽⁴⁻⁸⁾.

O Comitê Brasileiro de Estudos em Uroncologia reuniu-se, entre os dias 18 e 19 de fevereiro de 2005, para discutir temas relacionados ao câncer da próstata localizado com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU] - Presidente

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Secretário

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Bretas [TiSBU]

Marcus Sadi [TiSBU]

Walter José Koff [TiSBU]

Otávio Clark [Oncologista]

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, do CENTRAL e do DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequado para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente metanálises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão-ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam, foi permitido o uso de outros desenhos. Mais de 2500 referências foram recuperadas pelas estratégias de busca e 112 foram incluídas no texto final.

Para cada questão, foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões. Durante o encontro, cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho e foi feita uma discussão entre os membros, que fizeram as modificações que o grupo julgou pertinentes.

O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros. Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos Níveis de Evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel. Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da

classificação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*⁽⁹⁾, reproduzida nas tabelas, com o correspondente Grau de Recomendação (GR) proposto pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita previamente⁽¹⁰⁾. Para as questões de diagnóstico, foi utilizada a classificação e graus de recomendação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*⁽⁹⁾ (Tabelas). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor, e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

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

O CoBEU pode ser contatado pelo e-mail cobeu@evidencias.com.br. Críticas e sugestões são muito bem-vindas.

Apesar de contarmos com o apoio da indústria farmacêutica, esta não teve qualquer influência sobre as informações apresentadas, nem na discussão, nem na redação do texto, formal ou informalmente.

1. Quais os exames de estadiamento necessários para os pacientes com câncer de próstata localizado?
2. Há indicação de tratamento expectante? Se sim, em quais situações?
3. Há indicação de radioterapia, braquiterapia ou da combinação de ambas? Se sim, para quais pacientes?
4. Há indicação de cirurgia? Se sim, para quais pacientes?
5. Há indicação de tratamento complementar com radioterapia para os pacientes operados? Se sim, em quais situações?
6. Quais os fatores prognósticos que importam para o paciente? Qual a implicação destes na recaída e na mortalidade?

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

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

Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de diagnóstico

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia <u>ou</u> ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado	A
2	Revisão sistemática de estudos de coorte <u>ou</u> ao menos um estudo comparativo duplo-cego	B
3	Estudos de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes	B
4	Estudos de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas	D

1. Quais os exames de estadiamento necessários para os pacientes com câncer da próstata localizado?

Para uma melhor avaliação da extensão tumoral antes do início de qualquer tratamento, diferentes exames de estadiamento têm sido usados. O estadiamento clínico inicial, entretanto, é baseado apenas no toque retal e no PSA sérico, sendo suplementado em alguns casos por outros exames.

Toque Retal (TR)

O TR não é método preciso de estadiamento do Câncer da Próstata (CaP), pois os achados podem variar entre observadores diferentes. A existência de doenças prostáticas associadas como a hipertrofia benigna, prostatite, biópsias ou cirurgias prévias podem tornar o exame menos conclusivo⁽¹¹⁾.

Também seu tamanho ou localização não podem ser aferidos se o tumor não é palpável, como ocorre em grande número de casos. No entanto, o TR é parte integrante de estadiamento clínico, e utilizado amplamente em nomogramas para avaliação de extensão extracapsular e prognóstico^(12, 13)(NE 3). Outro fator importante a se considerar é que a maioria dos tumores de próstata que cursam com PSA < 4,0ng/ml, e que são diagnosticados exclusivamente pelo TR, são em geral de pequeno volume (0,24mm³ a 0,83 mm³) e bem diferenciados (escore de Gleason <7). Entretanto, 16% dos casos podem apresentar doença avançada⁽¹⁴⁾(NE 2).

PSA

Embora o PSA não se constitua classicamente em exame de estadiamento, diversos trabalhos mostram a existência de doença clinicamente localizada em casos de PSA < 10ng/ml^(13, 15, 16). Existe risco aumentado de extensão extracapsular, de vesículas seminais, e de metástases à distância, em casos de PSA total > 10ng/ml⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Se o PSA total é maior que 50ng/ml, a maioria dos pacientes tem metástases em linfonodos pélvicos⁽¹⁷⁾(NE 3).

Ultra-som Transretal (USTR)

Embora seja o instrumento usado para a realização de biópsias, seu valor no estadiamento do CaP é questionável

por ser operador-dependente, não existir adequada correspondência com a microscopia e pelo fato do valor preditivo positivo das lesões hipoeóicas prostáticas em zona periférica representarem câncer em apenas 15% a 41% dos casos^(18, 19). Ultra-sonografistas experientes também não conseguem maior acurácia que o toque retal na detecção de doença extraprostática ou invasão de vesículas seminais⁽¹⁹⁾, o que é corroborado por outros. Alguns autores citam subestadiamento da doença em até 26% dos casos⁽²⁰⁾, enquanto outros referem um valor preditivo positivo de apenas 63% na detecção de extensão extracapsular, em outro estudo prospectivo⁽²¹⁾(NE 2). Um estudo recente utilizando USTR acoplado a doppler vascular em 3D mostrou maior probabilidade de diagnóstico de extensão extracapsular, mas ainda é pequeno o número de pacientes avaliados⁽²²⁾. Outro estudo mostrou um valor preditivo positivo de 90% e valor preditivo negativo de 96% no diagnóstico de lesões T3. A acurácia no estadiamento foi de 94% contra os 72% do USTR convencional. Uma limitação do método é que estes dados foram significativos apenas em lesões hipoeóicas⁽²³⁾.

Tomografia Computadorizada (TC)

A TC como método auxiliar de estadiamento foi avaliada em inúmeros trabalhos, com baixa sensibilidade e especificidade para diagnóstico de doença extracapsular. Há evidências de que não deve ser solicitada em casos de risco baixo de metástases (T1 ou T2a, escore de Gleason 2-6, PSA <10ng/ml) ou intermediário (T2b ou escore de Gleason 7 ou PSA 10-20ng/ml), podendo ser admitido o seu uso em pacientes de alto risco (T2c ou escore de Gleason 8-10 ou PSA > 20ng/ml) para o estadiamento regional (acometimento de linfonodos ilíacos e obturatórios)⁽²⁴⁻²⁹⁾(NE 2). Um estudo prospectivo com 285 pacientes mostrou que a TC associada à biópsia aspirativa de linfonodos aumentados pode apresentar acurácia de 96,5% dos casos⁽³⁰⁾(NE 2). A biópsia aspirativa destes linfonodos pélvicos orientada pela tomografia é uma alternativa às linfadenectomias.

Ressonância Magnética (RM)

Os mesmos critérios de estratificação de risco⁽¹⁶⁾ para utilização da TC aplicam-se à RM, sendo a acurácia do exame ainda influenciada pela experiência do radiologista com o método⁽³¹⁾. Não deve ser realizada em casos de risco baixo ou intermediário de extensão extracapsular ou metástases, podendo ser indicada em pacientes com risco elevado^(32, 33)(NE 2).

Em metanálise da literatura publicada até maio de 2000, demonstrou-se que a RM, mesmo com turbo spin echo, bobina endorretal e contraste, apresenta valor limitado. A acurácia global foi de 71% no estadiamento (T2 vs. T3)⁽³³⁾(NE 2). Isso está de acordo com uma segunda metanálise⁽³⁴⁾ e é similar aos resultados obtidos em estudo prospectivo multiinstitucional com o exame retal (72%) ou com o USTR (69%)⁽¹⁹⁾. Outros autores apresentam dados diferentes com o uso da RM em pacientes de alto risco, e, em análise multivariada de 336 pacientes, observou-se sensibilidade de 50% a 69% e especificidade de 95% na detecção de lesões T3⁽³⁵⁾.

A eficácia da RM na detecção de linfonodos pélvicos metastáticos baseia-se na avaliação de seu tamanho (potencialmente positivos > 1cm em seu menor eixo), e, embora sua especificidade seja de cerca de 90%, sua sensibilidade é inferior a 70%, próxima da TC⁽³⁶⁾ (NE 2). Contudo, um estudo prospectivo controlado recente com 34 pacientes usando-se um método conhecido como RM Linfotrófica, apresentou 98% de sensibilidade e 92% de especificidade na identificação de linfonodos metastáticos, o que ainda aguarda avaliação por outros grupos⁽³⁷⁾.

A RM pode desempenhar papel importante na avaliação óssea de pacientes suspeitos de metástases, documentando lesões incaracterísticas visualizadas na cintilografia óssea⁽³⁸⁾(NE 4).

Cintilografia Óssea (CO)

Atualmente, menos de 5% dos pacientes com tumores localizados apresentam metástases detectadas por métodos de imagem, um quadro diferente dos cerca de

30% vistos há 30 anos. Este grupo de pacientes com tumores T1-T3a tem pequena probabilidade de diagnóstico de lesões com a CO, sendo muito raro encontrar-se um exame positivo com PSA < 8,0ng/ml, e infreqüente se o PSA é < 20,0 ng/ml. Vários estudos retrospectivos prévios analisaram estes achados^(39, 40): em estudo com revisão da literatura até junho de 2002, envolvendo 8.644 pacientes, a positividade da CO foi de 5,3% para pacientes com PSA até 20,0 ng/ml, e de 16,2% para a faixa com PSA de 20,0 a 50,0ng/ml⁽²⁵⁾ (NE 2). Dessa forma, a maioria dos pacientes diagnosticados com tumores localizados não necessita da realização de CO, devendo esta ser realizada quando o PSA for superior a 20ng/ml, ou com escore de Gleason >7, ou em tumores localmente avançados (T3-T4), ou em pacientes com sintomas de doença óssea metastática ou elevação da fosfatase alcalina^(25, 41)(NE 2).

RECOMENDAÇÃO DO CoBEU

O estadiamento clínico inicial do câncer de próstata deve ser feito unicamente com o toque retal e com PSA (NE3; GR B).

A TC de pelve não está indicada em pacientes com doença localizada de baixo risco (NE 3; GR B).

A biópsia aspirativa de linfonodos pélvicos aumentados vizibilizados pela tomografia é uma alternativa à linfadenectomia (NE2; GRA).

A RM não está indicada em pacientes com doença localizada de baixo risco (NE2; GR A).

A RM está indicada em caso de dúvida quanto à presença de metástases na Cintilografia Óssea (NE 4; GR A).

A CO deve ser realizada apenas em casos com alto risco de doença extracapsular ou metastática, ou com sintomas de doença óssea metastática ou elevação da fosfatase alcalina (NE 2; GR A).

2. H. indicaÁ,,o de tratamento expectante? Se sim, em quais situaÁies?

Carcinoma da próstata de bom prognóstico, definido por neoplasia restrita à próstata com PSA < 10 ng/ml e com Gleason < 7, representa cerca de 50% dos tumores diagnosticados na atualidade⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Um grande percentual destes tumores pode ter um comportamento indolente, não alterando a sobrevida do seu portador⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾. Entretanto, até o momento, não existem critérios bem definidos sobre como selecionar adequadamente os pacientes com tumores pouco agressivos^(51, 52).

De maneira geral, a conduta expectante^(42, 53) caracteriza-se por observação de um grupo selecionado de pacientes para determinar qual a melhor época para instituir o tratamento curativo. Esse conceito baseia-se no fato de que, para muitos pacientes com tumores pouco agressivos, existe uma “janela de tempo” após o seu diagnóstico, sem que haja progressão da doença. Muitos destes pacientes não apresentarão doença clínica evolutiva e poderão ser simplesmente observados, enquanto outros, ao longo do tempo, terão progressão tumoral e poderão ser submetidos ao tratamento, sem que tenha se perdido a oportunidade de curá-los.

Uma metanálise de seis estudos sobre tratamento expectante no carcinoma da próstata demonstrou que a sobrevida câncer específica após 10 anos de seguimento foi de 87% para pacientes com tumores bem ou moderadamente diferenciados e a sobrevida livre de metástases ocorreu em 81% e 58% dos casos, respectivamente⁽⁵⁴⁾(NE 2). Outros estudos demonstraram resultados similares⁽⁴³⁾.

Os valores do PSA relacionados com tumores de bom prognóstico são controversos; mas, em geral, são inferiores a 15ng/ml^(42, 55, 56).

O único estudo prospectivo que comparou diretamente a prostatectomia radical com o tratamento expectante na era pós-PSA não demonstrou diferença na sobrevida global entre os pacientes de ambos os grupos após oito anos, embora a sobrevida câncer específica tenha sido maior no grupo tratado com a cirurgia (7.1% versus 13.4%). Os pacientes selecionados tinham PSA < 50 ng/ml⁽⁵⁷⁾(NE 2). Em todos os estudos, o tratamento expectante consistiu somente em oferecer-se tratamento

hormonal quando houve o aparecimento de metástases. Não existem informações sobre a história natural do câncer da próstata diagnosticado por rastreamento populacional, o que poderá aumentar ainda mais o viés de tempo ganho. Estes dados sugerem que os resultados benéficos dos tratamentos radicais são, muitas vezes, superestimados e que, um subgrupo de pacientes com carcinoma da próstata localizado, com tumores de bom prognóstico, pode ser acompanhado sem tratamento curativo inicial, com razoável segurança^(42, 43, 57)(NE 2).

Critérios de seleção uniformes para estes pacientes são inexistentes. As variáveis utilizadas por cinco estudos prospectivos recentes^(55, 56, 58-60) estão demonstradas nas Tabelas 1 e 2 e são diferentes entre si (NE 3).

Todos os pacientes são seguidos com exame digital da próstata e com dosagens seriadas do PSA (Tabelas 1 e 2). Dados do *Baltimore Longitudinal Study of Aging* e outros sugerem existir uma relação importante entre o tempo de duplicação do PSA (TD-PSA) e o comportamento biológico do carcinoma da próstata^(56, 61). Um mínimo de três medidas consecutivas é necessário. TD-PSA < 2-3 anos parece identificar tumores com alto poder agressivo, enquanto que TD-PSA > 2-3 anos sugere um câncer indolente⁽⁵⁶⁾(NE 3). Em uma revisão canadense, 1/3 dos pacientes com conduta expectante apresentou TD-PSA > 10 anos e 20% < 3 anos⁽⁴²⁾(NE 3).

Biópsia transretal da próstata após 12-18 meses é recomendada para avaliar-se uma eventual progressão do grau histopatológico, outro critério comum para iniciar-se o tratamento curativo (Tabelas 1 e 2) (NE 4).

Apesar das limitações existentes, as indicações atuais sugeridas para suspensão da conduta expectante e introdução do tratamento curativo incluem:

1. desejo do paciente (NE 4);
2. progressão clínica local pelo toque retal ou ultra-som transretal da próstata (NE 4);
3. TD-PSA < 2 ou 3 anos (NE 3);
4. piora dos achados histopatológicos nas biópsias subsequentes realizadas a cada 12-18 meses (NE 4).

Os resultados de médio e de longo prazo destes estudos

prospectivos com tratamento expectante e intervenção seletiva ainda não estão disponíveis.

Pacientes idosos e com co-morbidade significativa podem beneficiar-se de conduta expectante seguida por tratamento hormonal à época do aparecimento de metástases^(49, 50, 62). Pacientes com tumores localizados T1-T2 tratados com cirurgia ou radioterapia e com doenças significativas têm uma chance 5,7 maior de morrer pela co-morbidade do que os hígidos⁽⁶³⁾. As estimativas de co-morbidade podem ser avaliadas por classificações já amplamente validadas⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

RECOMENDAÇÃO DO CoBEU

Pacientes idosos e/ou com co-morbidade significativa, portadores de tumores de bom prognóstico, podem beneficiar-se da conduta expectante caracterizada por observação clínica e introdução de bloqueio androgênico quando houver progressão da doença (NE 2; GR B). Pacientes com expectativa de vida maior que 10 anos e portadores de tumores de bom prognóstico podem ser candidatos à conduta conservadora, porém seguidos sob estrita vigilância e tratados com intenção curativa quando houver indícios de progressão da doença. É fundamental que o paciente participe, aceite e compreenda a importância da decisão terapêutica instituída.

Tabela 1. Principais variáveis utilizadas para a seleção de pacientes submetidos a tratamento expectante em estudos prospectivos

Autor	Variáveis para seleção	Nº de pacientes
McLaren et al., 1998 ⁽²²⁾	49-85 anos; T1-T3a; PSA mediano 5.8 ng/ml); G 2-7	113
Koppie et al., 2000 ⁽²⁴⁾	44-87 anos; T1-T2; PSA mediano 7.4 ng/ml); G 2-10	329
Carter et al., 1975 ⁽²⁶⁾	52-72 anos; T1c; G 4-6	81
Choo et al., 1978 ⁽²⁸⁾	49-84 anos; T1b-T2b; PSA mediano 6.5 ng/ml); G 3-7	206
Stephenson et al., 1977 ⁽³⁰⁾	51-86 anos; T1-T3; PSA mediano 7.4 ng/ml); G 2-10	104

Tabela 2. Principais variáveis utilizadas para seguimento de pacientes submetidos a tratamento expectante em estudos prospectivos

Autor	Variáveis para seguimento
McLaren et al., 1998 ⁽²²⁾	Toque, PSA total, TD-PSA a cada 3-6 meses
Koppie et al., 2000 ⁽²⁴⁾	Não-informado
Carter et al., 1975 ⁽²⁶⁾	Toque, PSA total e livre, TD-PSA, PSAV, PSAD a cada seis meses; USTR e BX anual
Choo et al., 1978 ⁽²⁸⁾	Toque, PSA total e livre a cada três meses; USTR semestral; BX após 12-18 meses; mapeamento ósseo anual
Stephenson et al., 1977 ⁽³⁰⁾	Toque, PSA total, TD-PSA a cada 3-6 meses; BX anual; mapeamento "se indicado"

Toque = exame digital da próstata
 TD-PSA = tempo de duplicação do PSA
 PSAV = velocidade do PSA
 PSAD = densidade do PSA
 USTR = ultra-som transretal da próstata
 BX = biópsia transretal da próstata

3. H. indicaÁ,,o de cirurgia? Se sim, para quais pacientes?

Fatores a serem analisados antes da decisão terapêutica:

Idade e Estado Geral de Sa' de

A idade e estado geral de saúde do paciente permanecem criticamente importantes devido ao curso arrastado do Câncer da Próstata.

Alguns pacientes idosos com boas condições físicas têm expectativa de vida maior que a média do seu grupo etário, não devendo a idade cronológica ser o único fator decisivo na escolha do tratamento.

Como a prostatectomia radical envolve morbidade significativa, a avaliação completa das comorbidades do paciente deve ser pesquisada a fim de se excluir indivíduos com alto risco cirúrgico.

Os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem da prostatectomia radical devem ter doença clinicamente órgão-confinada, expectativa de vida relativamente longa (superior a 10 anos), ausência de fatores de risco cirúrgicos significantes e preferência em se submeter à cirurgia⁽¹⁾(NE 3).

Est-dio Clínico

Para os pacientes com tumores considerados "localizados" (T1-T2Nx), o estágio clínico não demonstrou ser um fator prognóstico independente importante⁽²⁾(NE 4).

PSA

No câncer da próstata, o valor do PSA sérico tem sido correlacionado com o volume tumoral, prognóstico, estágio clínico e patológico^(17, 73, 74). Embora os níveis de PSA difiram entre os vários estádios clínicos, há considerável sobreposição.

O PSA menor que 10ng/mL indica baixo risco de doença periprostática e de metástases. Com PSA igual ou superior a 10ng/mL, há aumento no risco de extensão extracapsular, de envolvimento das vesículas seminais e mesmo de metástases distantes. Considera-se pouco provável que os pacientes com PSA superior a 20ng/mL apresentem doença localizada e possam ser curados apenas com a cirurgia, devendo ser cuidadosamente

avaliados para outras opções de tratamento antes da realização da prostatectomia radical⁽¹⁷⁾(NE 2).

O PSA não pode estabelecer definitivamente o estágio tumoral num determinado paciente e não deve ser usado isoladamente como um fator contra-indicativo do tratamento⁽⁷⁵⁾.

GraduaÁ,,o Sistema Gleason

Embora a graduação de Gleason seja um fator prognóstico importante, não pode ser tida como absoluta para determinar o prognóstico ou para justificar a conduta⁽⁷⁵⁾.

Pacientes com pequeno volume tumoral e PSA baixo, mas com Gleason elevado, podem ter resultados aceitáveis com a prostatectomia radical. A sobrevida global foi de 67% entre 407 pacientes com Gleason ≥ 8 ⁽⁷⁶⁾ (NE 4).

A prostatectomia radical deve ser considerada em particular para o grupo de alto risco de progressão (Gleason > 6, estágio T2c ou PSA > 20ng/mL)⁽⁷⁴⁾. Neste grupo de pacientes, a cirurgia pode alcançar taxas de sobrevida global em 10 anos de 67%, sobrevida livre de doença de 36% e sobrevida câncer específica de 85%⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾(NE 4).

Os benefícios potenciais da observação vigilante em pacientes com tumores de baixo grau, baixo volume tumoral, idade avançada e com baixa expectativa de vida são a ausência de complicações comparadas à radioterapia convencional ou à prostatectomia radical, além dos mínimos custos envolvidos^(45, 62, 79).

Efetividade do Tratamento

A prostatectomia radical deve ser reservada para homens com probabilidade de cura e que viverão o suficiente para se beneficiar com a cura da doença (mais de 10 anos)⁽⁸⁰⁾. O tratamento cirúrgico oferece um controle efetivo e durável do câncer prostático. As taxas de sobrevida livre de doença, determinadas pelo PSA, situam-se entre 77% e 97% aos cinco anos e entre 54% a 75% aos 10 anos^(3, 73, 74, 81, 82). Após 15 anos de seguimento, a sobrevida livre de doença situa-se entre

61% e 66%, e a sobrevida câncer específica situa-se entre 82% a 90%^(81, 83)(NE 4).

Em estudo de metanálise de 2758 pacientes submetidos à prostatectomia radical, a sobrevida causa específica com 10 anos foi de 94% para tumores grau 1, 80% para tumores grau 2 e 77% para tumores grau 3⁽⁸⁴⁾(NE 1).

Um estudo randomizado, que comparou prostatectomia radical com observação vigilante, demonstrou redução significativa na mortalidade causa específica, progressão local e desenvolvimento de metástases nos pacientes submetidos à prostatectomia radical. Embora o estudo falhasse em mostrar melhora na sobrevida global, forneceu importante informação de que a prostatectomia radical melhora a sobrevida livre de doença e a sobrevida livre de metástases. Talvez, um seguimento mais longo pudesse demonstrar diferença na sobrevida global⁽⁵⁷⁾(NE 1).

Um recente estudo revisou trabalhos randomizados que compararam diferentes modalidades de tratamentos primários do CaP localizado. A análise dos estudos, apesar de falhas metodológicas, não foi capaz de demonstrar vantagens convincentes da prostatectomia radical sobre observação vigilante ou sobre a radioterapia externa⁽⁵³⁾(NE 1).

Resultados de revisões de estudos retrospectivos e não-randomizadas mostraram que a sobrevida em 10 e 15 anos é 10%-15% melhor com a cirurgia que com a radioterapia ou observação vigilante, particularmente para o grupo de pacientes de alto risco, isto é, Gleason superior a 6, estágio T2c ou PSA >20^(73, 81, 82, 85)(NE 4).

Complicações

Os riscos e os benefícios do tratamento devem ser discutidos com o paciente. A prostatectomia radical pode provocar impotência sexual e incontinência urinária, comprometendo a qualidade de vida do paciente.

As taxas de impotência relatadas variam de 9% a 89% e estão relacionadas à idade do paciente, à função erétil antes da cirurgia e à possibilidade de preservação dos feixes neurovasculares⁽⁷⁵⁾. A taxa de homens potentes foi de 90% entre os pacientes com menos de 50 anos e com

preservação de um ou ambos os feixes neurovasculares⁽⁸⁶⁾. Em outra série, observaram-se 68% de potência com a preservação bilateral e 47% com a preservação unilateral dos feixes neurovasculares⁽⁸⁷⁾. Com relação à idade, a preservação da potência foi alcançada em 91% dos homens com menos de 50 anos, em 75% dos homens entre 50 e 60 anos, em 58% dos homens entre 60 e 70 anos e em apenas 25% dos pacientes com mais de 70 anos⁽⁷⁵⁾(NE 4).

As taxas de incontinência urinária variam de 5% a 31%. Na maioria dos centros de excelência em prostatectomia, esses valores situam-se em torno de 10%^(81, 88-91)(NE 3). A idade também é um forte elemento na predição dos resultados. Apenas 5% dos homens com menos de 69 anos ficaram incontinentes, contra 31% com 70 ou mais anos⁽⁸⁸⁾(NE 3).

RECOMENDAÇÃO DO CoBEU

Os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem da prostatectomia radical devem ter (NE 1; GR A):

1. doença clinicamente órgão-confinada;
2. expectativa de vida relativamente longa (superior a 10 anos);
3. ausência de fatores de risco cirúrgicos significantes;
4. desejo de se submeterem à cirurgia.

4. H. indicaÁ,,o de tratamento complementar com radioterapia para os pacientes operados? Se sim, em quais situaÁies? Se sim, qual benefício deve-se esperar?

A elevação do PSA é a indicação mais precoce de recorrência tumoral após a Prostatectomia Radical (PR). Estudo sobre a história natural da elevação do PSA mostrou que o período médio entre a sua detecção e o aparecimento de metástases foi de oito anos e, entre este e o óbito causado pelo câncer, de cinco anos⁽⁷³⁾. Por esta razão, fica evidente que nem todos os pacientes com recidiva bioquímica necessitam de tratamento imediato, ou seja, a seleção dos pacientes é muito importante. O câncer da próstata pode recorrer localmente ou com comprometimento metastático, ainda muito pequeno para ser detectado pelos métodos de imagem convencionais.

A persistência ou recorrência do CaP estão relacionadas a vários fatores que, isolados ou associados, predisõem a este quadro clínico. Análises multivariadas demonstram que os fatores prognósticos independentes são o estágio patológico, o grau de diferenciação celular e o nível sérico do PSA pré-operatório⁽⁷⁴⁾. A distinção entre recorrência local ou sistêmica tem grande importância na decisão terapêutica e baseia-se em vários parâmetros clínicos e patológicos (Quadro 1).

Para recidivas locais, a irradiação do leito prostático constitui uma opção aceita pela maioria dos autores. Aqueles com alto risco de disseminação metastática requerem bloqueio androgênico⁽⁸³⁾.

Não existem evidências adequadas sobre quando e como pacientes com recidiva bioquímica pós-PR devam ser tratados^(72, 94-96).

O benefício da radioterapia nos casos de alta probabilidade de recidiva local é quantificado pela queda do PSA em aproximadamente 50% dos casos⁽⁹⁷⁾. Destaque-se que este benefício não é acompanhado por melhora na sobrevida doença-específica ou no aparecimento de metástases^(97, 98)(NE 4).

A ASTRO (*American Society of Radiation Oncology*) publicou uma diretriz baseada em consenso que recomenda seu emprego de 64 Gy quando os níveis do PSA são menores que 1,5 ng/ml⁽⁹⁷⁾. Níveis mais elevados indicam risco aumentado de micrometástases e limitam os resultados terapêuticos. Nestas situações, a associação de radioterapia com tratamento hormonal ainda está em investigação.

Quadro 1. Variáveis clínicas e patológicas sugestivas do local de recidiva^(82,93)

Recidiva Local	Recidiva Sistêmica
Gleason < 7	Gleason > 7
Sem invasão de VVSS	Com invasão de VVSS
Linfonodos negativos	Linfonodos comprometidos
PSA detectável > 1 ano após PR	PSA detectável < 1 ano após PR
Duplicação do PSA > 10 meses	Duplicação do PSA < 10 meses
Velocidade do PSA < 0,75 ng/ml/ano	Velocidade do PSA > 0,75 ng/ml/ano

Legenda: VVSS = vesículas seminais

Não existem dados consistentes para indicação de radioterapia nos casos de margens cirúrgicas comprometidas focais ou invasão capsular focal, pois a maioria dos pacientes permanece com PSA indetectável e livre de progressão apenas com tratamento cirúrgico^(85, 99, 100).

RECOMENDAÇÕES DO CoBEU

Pacientes com comprometimento apenas focal de margens cirúrgicas, PSA indetectável e histologia favorável podem ser somente seguidos (NE 4; GR C).

O benefício da radioterapia nos casos de alta probabilidade de recidiva local é ainda controverso, não sendo possível,

no momento, fazer-se uma recomendação baseada em literatura com bom nível de evidência.

A indicação de radioterapia em pacientes com margens cirúrgicas extensamente comprometidas, extensão extracapsular, histologia desfavorável e PSA indetectável está em investigação e ainda não é possível fazer uma recomendação baseada em literatura com bom nível de evidência.

Pacientes com PSA elevado após prostatectomia radical e com suspeita de recidiva local devem receber, pelo menos, 64 Gy na fossa prostática antes do PSA atingir 1,5 ng/ml (NE 4; GR C).

5. Quais os fatores prognósticos que importam para o paciente? Qual a implicação, destes na recaída e na mortalidade?

O instrumento mais adequado para estimar os fatores prognósticos do adenocarcinoma de próstata localizado é a sobrevida doença-específica ou sobrevida global em cinco ou em 10 anos.

Não existem ainda estudos de seguimento de tratamento baseados em sobrevida doença-específica em câncer de próstata localizado suficientemente longos para estimar os melhores fatores prognósticos na doença localizada. Por esta razão, usaremos a sobrevida livre de recidiva bioquímica (do PSA) como instrumento para estimar os fatores prognósticos.

Várias análises multivariadas têm mostrado que os níveis de PSA, escore Gleason das biópsias e o estadiamento TNM são os fatores mais importantes no prognóstico baseado em sobrevida livre de recidiva bioquímica^(17, 101, 102).

O emprego destes três fatores leva ao estabelecimento de três grupos de risco para recidiva bioquímica⁽¹⁰³⁾ (NE 4):

Grupo I - baixo risco com 85% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos:

PSA igual ou menor que 10 ng/ml E escore de Gleason menor que 7 E estágio TNM T1c a T2a.

Grupo II - risco intermediário com 50% de chance de sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos:

PSA entre 10 e 20 ng%, OU escore de Gleason 7 OU estágio T2b.

Grupo III - risco alto com 33% de chance de sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos:

PSA > 20 ng/ml OU escore de Gleason maior que 7 OU estágio T2c.

O escore de Gleason é um fator independente de risco de recidiva bioquímica⁽¹⁰⁴⁾ (NE 4).

O uso destes três fatores prognósticos tem sido associado a outras variáveis, tais como o volume tumoral, estadiamento patológico, metástases em linfonodos regionais e margens cirúrgicas para construir nomogramas

capazes de prever a sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos: Partin, usando os níveis de PSA pré-operatórios, escore de Gleason da biópsia e estadiamento TNM, compilou uma tabela de probabilidade de extensão extracapsular do tumor, invasão de vesículas seminais e envolvimento ganglionar, baseado em estudo de 4133 pacientes⁽¹⁷⁾ (NE 2). Mesmo sendo uma tabela útil, logo se tornou aparente que nem todos os pacientes com excelente prognóstico permaneciam livres de recidiva bioquímica em cinco anos e, por outro lado, nem todos aqueles com invasão de vesícula seminal ou margens comprometidas desenvolviam recidiva bioquímica no mesmo período⁽¹⁷⁾.

Kattan e colaboradores desenvolveram um nomograma baseado nos valores de PSA, escore de Gleason e estágio patológico para prognosticar a sobrevida de cinco anos livre de recidiva bioquímica, que tem se mostrado útil na avaliação do prognóstico e também contra-indicar tratamentos locais para doença aparentemente localizada⁽¹⁰⁵⁾ (NE 2).

Entretanto, ao usar estes nomogramas na indicação de tratamento, deve-se ter o pleno conhecimento de que eles refletem resultados estatísticos e de que os pacientes exibem características individuais de indicação de tratamento e de contra-indicações que devem sempre ser levadas em consideração.

Outros fatores adicionais têm sido estudados no prognóstico, incluindo número de fragmentos positivos na biópsia, percentagem de tumor nos fragmentos e índices de proliferação tumoral ou de antígenos nos fragmentos⁽¹⁰⁶⁾, mas não existe evidência científica de boa qualidade para usar estes dados na indicação de tratamento ou como fator prognóstico isolado e independente.

O volume tumoral se relaciona com o grau histológico e com o prognóstico, entretanto não é necessário que o tumor atinja grande volume nem que chegue a grau histológico alto para que se torne invasivo localmente⁽¹⁰⁷⁾. Existem outros fatores de prognóstico baseados na biologia tumoral e que têm sido investigados como fatores independentes de prognóstico⁽¹⁰⁸⁻¹¹²⁾. Todo este

recente desenvolvimento em biologia molecular tem potencial de se transformarem testes clínicos úteis na determinação do prognóstico tumoral, mas seu verdadeiro valor precisa ser determinado em estudos mais amplos, carecendo de evidência clínica neste momento.

RECOMENDAÇÃO DO CoBEU

Os níveis de PSA pré-tratamento, o escore de Gleason da biópsia e o estadiamento clínico usados em conjunto permitem classificar os pacientes em risco baixo, intermediário e alto. Contudo, os nomogramas construídos com estes estudos não permitem um alto grau de certeza nesta determinação (NE 2; GRA).

6. H. indicaÁ,,o de radioterapia, braquiterapia ou da combinaÁ,,o de ambas? Se sim, para quais pacientes?

A maioria dos estudos que relata resultados da radioterapia no tratamento curativo do câncer da próstata não faz distinção entre câncer localizado (T1 e T2) e localmente avançado (T3)⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾.

Um estudo retrospectivo que comparou uma série de pacientes que recebeu braquiterapia em Seattle com pacientes submetidos à Prostatectomia Radical (PR) no Hospital Johns Hopkins, em Baltimore, mostrou sobrevida livre de recorrência bioquímica no grupo tratado com PR de 97,8%, e 79% com braquiterapia, no subgrupo de pacientes até T2c e com escore de gleason até 6, após sete anos de seguimento. As complicações com a braquiterapia foram 32% de impotência e 8% de incontinência urinária⁽³⁾(NE 4).

Uma revisão sistemática da literatura que incluiu 13 séries de casos e três estudos coortes sobre os efeitos da braquiterapia em câncer localizado da próstata, em pacientes com gleason < 7 e PSA < 10, mostrou resultados semelhantes quanto ao índice de cura quando comparada à PR. A retenção urinária aguda ocorreu de 1% a 14%; incontinência urinária, em 5%; e impotência, em 4% a 14% dos casos⁽⁷¹⁾(NE 1). Esses resultados devem ser vistos com cautela, tendo em vista os diferentes critérios de cura utilizados para cada modalidade terapêutica. Não existe nenhuma análise de sobrevida.

Uma revisão sistemática de estudos publicada em língua inglesa, entre 1966 e 2003, encontrou apenas dois trabalhos prospectivos e randomizados comparando os resultados da radioterapia e da cirurgia radical no câncer da próstata, sendo que um deles incluía casos de tumor localizado e localmente avançado. Nenhum demonstrou vantagem estatisticamente significativa entre a PR e a radioterapia externa⁽⁵³⁾(NE 1).

Uma revisão sistemática comparou os efeitos da radioterapia convencional (em que se utilizou 70 Gy) e da radioterapia conformacional (utilizando 78 Gy), em pacientes com doença localizada, e demonstrou diferença significativa quanto aos efeitos colaterais precoces e tardios. Os efeitos terapêuticos são melhores no grupo

tratado com a radioterapia conformacional, principalmente nos pacientes com PSA entre 10 e 20⁽⁷¹⁾(NE 1).

Dados obtidos de uma extensa e recente revisão sistemática da literatura, incluindo 30 estudos randomizados, 55 prospectivos, 210 retrospectivos num total de 152.614 pacientes, mostraram que não existe nenhum trabalho prospectivo randomizado comparando PR, radioterapia externa e braquiterapia. Todavia, por meio de dados de prognóstico, como o PSA pré-tratamento, escore de Gleason e estágio T, a comparação pode ser possível. Nos pacientes com PSA inferior a 10, Gleason não superior a 6 e estágio clínico até T2b, os três métodos se equivalem em termos de eficácia⁽⁷²⁾(NE 3). Cinco estudos prospectivos randomizados com 2200 pacientes mostraram que, no grupo de pacientes com câncer localizado da próstata e escore de Gleason até 6, não houve benefício da utilização do bloqueio hormonal concomitante à radioterapia⁽¹¹⁾(NE 1).

Na revisão feita pelo CoBEU, não foram encontrados estudos de boa qualidade metodológica sobre o uso concomitante de radioterapia externa e braquiterapia no câncer da próstata localizado que permitam avaliar sua indicação terapêutica.

RECOMENDAÇÃO DO CoBEU

Os índices de sucesso na abordagem dos pacientes portadores de doença localizada com a braquiterapia são inferiores aos da PR. Porém, no grupo de pacientes com PSA inferior a 10, escore de gleason < 7, os resultados sugerem que ambas as terapias são semelhantes (NE 4; GR C).

Há evidências de superioridade terapêutica da radioterapia conformacional sobre a convencional (NE 1; GR A).

Não há evidência de que os pacientes com câncer localizado da próstata, com escore de gleason até 6, submetidos à radioterapia se beneficiem do bloqueio hormonal (NE 1; GR A).

1. Singapore Ministry of Health. Prostate Cancer. Singapore: Singapore Ministry of Health; 2000.
2. Lerner SE, Blute ML, Bergstralh EJ, Bostwick DG, Eickholt JT, Zincke H. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996;156(1):137-43.
3. Alexianu M, Weiss GH. Radical prostatectomy versus brachytherapy for early-stage prostate cancer. *J Endourol* 2000; 14(4):325-8.
4. Sonnad SS, Langlotz CP, Schwartz JS. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Acad Radiol* 2001; 8(2):149-57.
5. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de La Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000; 215(2):445-51.
6. Kumar R, Zhuang H, Alavi A. PET in the management of urologic malignancies. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(6):1141-53, ix.
7. Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, Mukai M, Horiguchi Y, Nakagawa K, et al. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004; 64(1):101-5.
8. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30(2):279-93.
9. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford University <http://minerva.minervation.com/cebmdocs/levels.html>. In; 2002.
10. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O, et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: COBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
11. Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1999; 161(2):494-8; discussion 498-9.
12. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58(6):843-8.
13. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004; 171(5):1844-9; discussion 1849.
14. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1817-23.
15. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Prognostic significance of prostate-specific antigen in stage T1c prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Urology* 1997;49(6):887-93.
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2096-101.
17. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277(18):1445-51.
18. Egawa S, Kuwao S, Uchida T, Yokoyama E, Mashimo S, Koshiba K. [Reassessment of the sonographic criterion of prostate cancer—nonspecificity of a hypoechoic lesion]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1993;84(8):1456-64.
19. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157(3):902-6.
20. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000;51(2):114-20.
21. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990; 323(10):621-6.
22. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):21-30; discussion 30-1.
23. Garg S, Fortling B, Chadwick D, Robinson MC, Hamdy FC. Staging of prostate cancer using 3-dimensional transrectal ultrasound images: a pilot study. *J Urol* 1999; 162(4):1318-21.
24. Burcombe RJ, Ostler PJ, Ayoub AW, Hoskin PJ. The role of staging CT scans in the treatment of prostate cancer: a retrospective audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12(1):32-5.
25. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
26. Kindrick AV, Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Carroll PR. Use of imaging tests for staging newly diagnosed prostate cancer: trends from the CaPSURE database. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2102-6.
27. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC,

REFER NCIAS

- Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999; 54(3):490-4.
28. Albertsen PC, Hanley JA, Harlan LC, Gilliland FD, Hamilton A, Liff JM, et al. The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer: a population based analysis. *J Urol* 2000; 163(4):1138-43.
29. Cooperberg MR, Lubeck DP, Grossfeld GD, Mehta SS, Carroll PR. Contemporary trends in imaging test utilization for prostate cancer staging: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002; 168(2):491-5.
30. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994; 190(2):315-22.
31. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology* 2004; 232(1):140-6.
32. Allen DJ, Hindley R, Clovis S, O'Donnell P, Cahill D, Rottenberg G, et al. Does body-coil magnetic-resonance imaging have a role in the preoperative staging of patients with clinically localized prostate cancer? *BJU Int* 2004; 94(4):534-8.
33. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001; 87(1):66-9.
34. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12(9):2294-302.
35. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004; 232(1):133-9.
36. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(25):2491-9.
37. Harisinghani MG, Weissleder R. Sensitive, Noninvasive Detection of Lymph Node Metastases. *PLoS Med* 2004; 1(3):e66.
38. Fujii Y, Higashi Y, Owada F, Okuno T, Mizuno H, Mizuno H. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of prostate cancer metastatic to bone. *Br J Urol* 1995; 75(1):54-8.
39. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997; 79(4):611-4.
40. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5):1443-6.
41. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996; 155(4):1348-51.
42. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004; 172(5 Pt 2):S48-50; discussion S50-1.
43. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *Bmj* 2002; 325(7367):740.
44. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2003; 98(6):1169-78.
45. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998; 280(11):975-80.
46. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 172:65-72.
47. George NJ. Natural history of localised prostatic cancer managed by conservative therapy alone. *Lancet* 1988; 1(8584):494-7.
48. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *Jama* 2004; 291(22):2713-9.
49. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *Jama* 1997; 277(6):467-71.
50. Whitmore WF, Jr., Warner JA, Thompson IM, Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991; 67(4):1091-6.
51. Fransson P, Damber JE, Tomic R, Modig H, Nyberg G, Widmark A. Quality of life and symptoms in a randomized trial of radiotherapy versus deferred treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 92(12):3111-9.
52. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Quality of life after radical

- prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347(11):790-6.
53. Alibhai SM, Klotz LH. A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer. *Can J Urol* 2004; 11(1):2110-7.
54. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330(4):242-8.
55. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression? Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 82(2):342-8.
56. Choo R, DeBoer G, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Rakovitch E, et al. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3):615-20.
57. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(11):781-9.
58. Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002; 167(3):1231-4.
59. Koppie TM, Grossfeld GD, Miller D, Yu J, Stier D, Broering JM, et al. Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially managed with surveillance: results from The CaPSURE database. *Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor. J Urol* 2000; 164(1):81-8.
60. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, Behloul H, Jacobson AI, Begin LR, et al. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002; 59(5):652-6.
61. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan DW, et al. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2002; 167(6):2484-7; discussion 2487-8.
62. Adolfsson J, Ronstrom L, Lowhagen T, Carstensen J, Hedlund PO. Deferred treatment of clinically localized low grade prostate cancer: the experience from a prospective series at the Karolinska Hospital. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 2):1757-60.
63. Fowler JE, Jr., Terrell FL, Renfro DL. Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy. *J Urol* 1996; 156(5):1714-8.
64. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-83.
65. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(6):613-9.
66. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004; 4(1):94.
67. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Childress CH, Kopplin S, Boyer AL, et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(3):555-64.
68. Lee CT, Oesterling JE. Using prostate-specific antigen to eliminate the staging radionuclide bone scan. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):389-94.
69. Akaza H, Homma Y, Okada K, Yokoyama M, Usami M, Hirao Y, et al. A prospective and randomized study of primary hormonal therapy for patients with localized or locally advanced prostate cancer unsuitable for radical prostatectomy: results of the 5-year follow-up. *BJU Int* 2003; 91(1):33-6.
70. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004; 171(3):1137-40.
71. Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, et al. The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 low or intermediate risk prostate cancer - a systematic review. *Radiation Oncol* 2002; 64(3):239-50.
72. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4):316-81.
73. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 1999; 281(17):1591-7.
74. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1):528-34.
75. Eastham JA, Scardino PT. Radical Prostatectomy. In: Walsh PC RA, Vaughan ED, Wein AJ, editor. *Campbell's Urology*: Saunders; 2002. p. 3080-3106.
76. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol* 2002; 167(1):117-22.
77. Mian BM, Troncso P, Okihara K, Bhadkamkar V, Johnston D, Reyes AO, et al. Outcome of patients with Gleason score 8 or higher prostate cancer following radical prostatectomy alone. *J Urol* 2002; 167(4):1675-80.

78. Brandli DW, Koch MO, Foster RS, Bihrl R, Gardner TA. Biochemical disease-free survival in patients with a high prostate-specific antigen level (20-100 ng/mL) and clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2003; 92(1):19-22; discussion 22-3.
79. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992; 70(1 Suppl):307-10.
80. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 2):2418-24.
81. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 1994; 12(11):2254-63.
82. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 2):2428-34.
83. Han M, Pound CR, Potter SR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Isolated local recurrence is rare after radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancer and positive surgical margins: therapeutic implications. *J Urol* 2001; 165(3):864-6.
84. Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, Frohmuller HG, Schroeder FH, Paulson DF, et al. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1996; 276(8):615-9.
85. Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, Martin SK, Slezak JM, Bergstralh EJ, et al. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer* 1998; 82(5):902-8.
86. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991; 145(5): 998-1002.
87. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162(2):433-8.
88. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55(1):58-61.
89. Ramon J, Leandri P, Rossignol G, Gautier JR. Urinary continence following radical retropubic prostatectomy. *Br J Urol* 1993; 71(1):47-51.
90. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *Jama* 2000; 283(3):354-60.
91. Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). *Urology* 1993; 42(6):622-9.
92. Ornstein DK, Oh J, Herschman JD, Andriole GL. Evaluation and management of the man who has failed primary curative therapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1998; 25(4):591-601.
93. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G, et al. Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur Urol* 2003; 44(4):407-14.
94. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen MH, Hurwitz M, et al. Utilizing predictions of early prostate-specific antigen failure to optimize patient selection for adjuvant systemic therapy trials. *J Clin Oncol* 2000; 18(18):3240-6.
95. Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. *J Urol* 2002; 168(4 Pt 1):1419-22.
96. Kamat AM, Babaian K, Cheung MR, Naya Y, Huang SH, Kuban D, et al. Identification of factors predicting response to adjuvant radiation therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170(5):1860-3.
97. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999; 17(4):1155.
98. Gibbons RP, Cole BS, Richardson RG, Correa RJ, Jr., Brannen GE, Mason JT, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: results and complications. *J Urol* 1986; 135(1):65-8.
99. Ohori M, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT, Lerner SP. Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. *J Urol* 1999; 161(2):500-4.
100. Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, Wheeler T, Scardino PT. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1992; 148(2 Pt 1):331-7.
101. Chatelard PP. [Standards, options and recommendations for the management of prostate cancer: therapeutic decision criteria]. *Bull Cancer* 2002; 89(6):619-34.
102. Hamdy FC. Prognostic and predictive factors in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(3):143-51.
103. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz

- D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995; 154(1):131-8.
104. Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol* 2000; 24(12):1634-40.
105. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4568-71.
106. Osman I, Scher HI, Drobnjak M, Verbel D, Morris M, Agus D, et al. HER-2/neu (p185neu) protein expression in the natural or treated history of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(9):2643-7.
107. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143(4):747-52.
108. Harrington KJ, Spitzweg C, Bateman AR, Morris JC, Vile RG. Gene therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *J Urol* 2001; 166(4):1220-33.
109. Omar EA, Behloul H, Chevalier S, Aprikian AG. Relationship of p21 (WAF-1) protein expression with prognosis in advanced prostate cancer treated by androgen ablation. *Prostate* 2001; 49(3):191-9.
110. Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BV. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. *Adv Anat Pathol* 2002; 9(2):115-28.
111. Ruan W, Powell-Braxton L, Kopchick JJ, Kleinberg DL. Evidence that insulin-like growth factor I and growth hormone are required for prostate gland development. *Endocrinology* 1999; 140(5):1984-9.
112. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001; 27(2):172-80.

AUTORES

Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Prof. Dr. Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Associado da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001

Prof. Dr. Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005.

Prof. Dr. Walter Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Prof. Dr. Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG. Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Prof. Dr. Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Professor de Oncologia da PUC/Campinas. Especialista em Medicina Baseada em Evidências. Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.



USO ADULTO. **Forma farmacêutica e apresentações:** Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml. **Indicações:** · Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. · Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor. **Posologia:** Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT – Hipercalcemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometa 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados. **Contra-indicações:** pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação. **Precauções e advertências:** Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometa; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças. **Interações medicamentosas:** O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, *in vitro*, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida. **Reações adversas:** As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrebios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de *rash* (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO À HOSPITAIS.** Reg. MS nº 1.0068.0154 *Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.*

O conteúdo deste material é de inteira responsabilidade dos autores e não reflete, necessariamente, o ponto de vista da Novartis.

Patrocínio exclusivo

