



# **Atualização em PSA**

**Melhores evidências para a decisão clínica**

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

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Atualização em PSA: melhores evidências para a  
decisão clínica / CoBEU-Cômitê Brasileiro de  
Estudos em Uro-Oncologia. -- São Paulo :  
PlanMark, 2005.

Vários autores.  
Bibliografia.

1. Antígeno Prostático Específico (PSA)
2. Próstata - Doenças - Diagnóstico I. CoBEU-Cômitê  
Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia.

05-7167

CDD-616.6507561  
NLM-WJ 752

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Antígeno Prostático Específico : PSA :  
Medicina 616.6507561
2. Próstata : Doenças : Diagnóstico por PSA :  
Medicina 616.6507561
3. PSA : Antígeno Prostático Específico :  
Medicina 616.6507561

**PlanMark Ltda - Planejamento Editorial e Marketing de Relacionamento**

Av. Afonso Mariano Fagundes, 1328 - Conj. 3 - Planalto Paulista

São Paulo - SP - CEP: 04054-001

Tel.: (11) 5587-3363 - Email: pmark@pmark.com.br

O conteúdo deste material é de inteira responsabilidade dos autores e não reflete, necessariamente,  
os pontos de vista da AstraZeneca ou da PlanMark LTDA.

<b>Introdução.....</b>	<b>Pág. 04</b>
<b>Método.....</b>	<b>Pág. 05</b>
<b>Perguntas respondidas.....</b>	<b>Pág. 06</b>
<b>1. O PSA é útil no rastreamento populacional do câncer da próstata?.....</b>	<b>Pág. 07</b>
<b>2. PSA aumentado e biópsia normal. Como interpretar e até quando biopsiar?.....</b>	<b>Pág. 08</b>
<b>3. Qual é a utilidade dos subtipos do PSA?.....</b>	<b>Pág. 10</b>
<b>4. Como interpretar o PSA após tratamento curativo?.....</b>	<b>Pág. 12</b>
<b>5. Como interpretar o PSA após tratamento paliativo?.....</b>	<b>Pág. 15</b>
<b>6. Qual é a importância atual da velocidade e da densidade do PSA e a sua relação com a faixa etária?.....</b>	<b>Pág. 17</b>
<b>Referências.....</b>	<b>Pág. 19</b>
<b>Autores.....</b>	<b>Pág. 25</b>

## INTRODUÇÃO

O Antígeno Prostático Específico (PSA) é uma glicoproteína produzida primariamente pelas células epiteliais dos ácinos e ductos prostáticos. Perda da arquitetura normal da próstata permite que maiores quantidades de PSA passem para a corrente sanguínea<sup>(1)</sup>. Desde sua descoberta, os níveis sanguíneos de PSA têm sido utilizadas no diagnóstico precoce, acompanhamento e prognóstico dos pacientes com câncer de próstata. Entretanto, poucos temas na medicina são mais controversos que o da utilização do PSA.

O CoBEU reuniu-se para mapear as melhores evidências sobre a utilização do PSA nas várias condições clínicas. Como sempre, foi realizada uma revisão estruturada da literatura<sup>(2)</sup>. Desta vez, porém, a tarefa foi mais difícil: as informações estão frequentemente espalhadas em várias publicações cujo tema central não é o PSA em si, mas dentro de outros estudos. Mesmo com todas as dificuldades, foi realizado um mapa das melhores evidências disponíveis. No final, 173 estudos foram incluídos.

### Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU] - Presidente

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Secretário

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco F. H. Bretas [TiSBU]

Marcus Sadi [TiSBU]

Walter José Koff [TiSBU]

Otávio Clark [Oncologista]

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 de acordo com os Níveis de Evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel – Grau de Recomendação (GR). Para graduação das evidências, utilizamos a adaptação da classificação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*<sup>(3)</sup>. Para questões de tratamento, fizemos a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita previamente<sup>(2)</sup>.

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.

Nesta edição, pela necessidade do tema, foi permitido o uso de níveis de evidências mais baixos que aqueles desejados pelo CoBEU. Isso se deve à falta de informação de qualidade sobre o tema, como já dito, extremamente controverso.

Este e os outros trabalhos do CoBEU podem ser vistos na nova *home page* do cobeu [www.cobeu.com](http://www.cobeu.com). O CoBEU pode ser contatado pelo *e-mail* [cobeu@cobeu.com.br](mailto:cobeu@cobeu.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, na discussão nem na redação do texto, formal ou informalmente.

## PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. O PSA é útil no rastreamento populacional do câncer da próstata?
2. PSA aumentado e biópsia normal. Como interpretar e até quando biopsiar?
3. Qual é a utilidade dos subtipos do PSA?
4. Como interpretar o PSA após tratamento curativo?
5. Como interpretar o PSA após tratamento paliativo?
6. Qual é a importância atual da velocidade e da densidade do PSA e a sua relação com a idade?

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. O PSA é útil no rastreamento populacional do câncer da próstata?

O Carcinoma da Próstata (CaP) é o tumor mais prevalente e a segunda causa de morte por neoplasias em homens adultos. Uma criança nascida nos dias atuais tem 15% de risco de desenvolver CaP ao longo da vida e 2% de morrer da doença<sup>(4,5)</sup>.

Este fatos conduzem à preocupação para o conceito de rastreamento do CaP como esforço para diminuir estes índices de mortalidade. Embora muitos defendam esta orientação, as críticas ao rastreamento populacional são várias e incluem a significativa probabilidade de detecção de neoplasias malignas indolentes, que resulta em propedêutica e em tratamentos invasivos desnecessários. Dados da Baylor University e da Johns Hopkins (EUA) mostram, respectivamente, 24% e 25% de tumores detectados com essas características<sup>(6)</sup>. Persiste a falta de evidência, demonstrando diminuição significativa dos índices de mortalidade decorrentes do rastreamento. Alguns estudos prospectivos estão em andamento, porém necessitam de longo período de observação para comprovar sua efetividade. Destes, o ERSPC (*European Randomized Study of PCa*) terá avaliação final entre 2005 e 2010, e o PCLOC (*prostate, colorectal, lung and ovary*), patrocinado pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), terá seus resultados relatados em 2015<sup>(7)</sup>.

A maioria dos programas de rastreamento baseia-se no exame digital da próstata e no PSA. O baixo valor preditivo do PSA em detectar neoplasia é motivo de críticas, pois homens com níveis de PSA >4 ng/ml, que é o limite mais empregado, apresentam CaP em 25% a 33% das biópsias<sup>(8)</sup>. Níveis mais baixos diagnosticam mais neoplasias, porém o número de biópsias negativas para tumores também aumenta, diminuindo o valor preditivo positivo.

Catalona *et al.* relataram estudo prospectivo com 10.000 homens submetidos a rastreamento baseado no PSA cujos resultados foram comparados com um grupo

de 266 homens cujo rastreamento baseou-se apenas no toque retal. Dos tumores diagnosticados com PSA > 4 ng/ml, 29% tinham tumor localmente avançado contra 57% daqueles diagnosticados somente pelo exame retal<sup>(9)</sup> (NE 3). Estes resultados mostram a importância do rastreamento com o uso do PSA na detecção de tumores menos invasivos.

Deve-se destacar que os pacientes que são diagnosticados na atualidade têm potencial de cura de 70%, o que contrasta muito favoravelmente com os 30%-40% da era pré-PSA<sup>(10)</sup>. As evidências mostram que o rastreamento prostático pelo PSA detecta tumores em estágio mais precoce, menos agressivos e tem potencial de diminuir os índices de mortalidade câncer-específica<sup>(11)</sup>.

Assim, Krumholtz *et al.* avaliaram os tumores órgão-confinados em homens com PSA entre 2,6 a 4 ng/ml contra aqueles com PSA entre 4 a 10ng/ml. As neoplasias do primeiro grupo tinham menor volume tumoral, não encontrando, entretanto, diferença na proporção de tumores que preenchiam os critérios de “clínicamente” insignificantes.

Pelas razões apontadas, inúmeras associações médicas recomendam campanhas de rastreamento baseadas, principalmente, nas dosagens do PSA e toque retal em homens com expectativa de vida de, pelo menos, 10 anos, começando na idade de 50 anos, na população geral, aos 45 anos, na população de alto risco, e aos 40 anos, naqueles com forte associação com antecedentes familiares com tumores de instalação precoce<sup>(12)</sup>.

## Recomendação do CoBEU

- Existem evidências de que o PSA é útil na detecção precoce do câncer de próstata.
- É controversa a indicação do rastreamento populacional na redução dos índices de mortalidade.

## 2. PSA aumentado e biópsia normal. Como interpretar e até quando biopsiar?

Além do câncer prostático, várias são as causas de aumento dos níveis séricos do PSA. Antes de biopsiar ou rebiopsiar um paciente, é importante afastar possíveis causas benignas do aumento do nível sérico deste marcador.

**Variação Biológica:** alguns autores sugeriram que o PSA apresentaria uma variação diária de 20% a 58%<sup>(13)</sup>. Porém, outros estudos não encontraram os mesmos resultados<sup>(14, 15)</sup>. Acredita-se que, caso haja variação diária, deve ser insignificante<sup>(16)</sup> (NE 5).

**Hiperplasia Benigna:** a HPB produz elevações do PSA sérico devido ao aumento do número de células produtoras de PSA. 20% dos pacientes com HPB têm níveis acima de 4ng/ml. Cada grama de hiperplasia prostática eleva o PSA sérico em 0,3ng/ml, enquanto que cada grama de câncer eleva em 3,0ng/ml<sup>(17)</sup> (NE 4).

**Exame Digital:** não parece interferir de modo significativo nos níveis séricos do PSA, porém a massagem prostática vigorosa pode ocasionar alterações deste marcador, sendo prudente aguardar, no mínimo, três dias para seus níveis retornem aos valores basais<sup>(18)</sup> (NE 4).

**Atividade Sexual:** parece não existir correlação importante entre atividade sexual e alterações dos níveis do PSA<sup>(19, 20)</sup> (NE 4).

**Biópsia e RTU da Próstata:** ambos os procedimentos elevam o PSA sérico, não se recomendando sua determinação antes de quatro semanas decorridas das referidas intervenções<sup>(21)</sup> (NE 4).

**Manipulações Prostáticas:** o cateterismo urinário não-traumático parece não influenciar nos níveis séricos de PSA<sup>(22)</sup> (NE 4). Em estudo prospectivo randomizado, a cistoscopia também não afetou os níveis séricos deste marcador<sup>(23)</sup> (NE 2). Já o ultra-som transretal pode elevar os níveis de PSA em até 20% dos pacientes, sendo

prudente aguardar, no mínimo, sete dias para se efetuar sua dosagem sérica<sup>(24)</sup> (NE 3).

**Exercícios Físicos:** parece que os exercícios físicos, mesmo intensos, e até o ciclismo de competição, não afetam os níveis séricos de PSA<sup>(25)</sup> (NE 3).

**Prostatite Aguda:** Neal e cols. detectaram aumento de PSA que variou de 4 a 80ng/dl, média de 28,5, em 10 homens com prostatite aguda. Estes autores recomendam o uso de antibióticos e aguardar oito semanas para a normalização do PSA<sup>(26)</sup> (NE 5).

**Prostatite Crônica:** vários estudos têm sido conduzidos com o intuito de analisar a correlação entre a prostatite crônica sintomática ou assintomática e o PSA, havendo evidências na literatura de que estas entidades podem elevar significativamente seus níveis séricos<sup>(27-29)</sup> (NE 3). Alguns autores preconizam o uso de antibióticos por quatro semanas nos pacientes com prostatite crônica confirmada laboratorialmente para se certificar da necessidade da biópsia, prática que pode evitá-la em até 18% dos pacientes<sup>(28)</sup> (NE 3). Níveis de PSA que variaram de 0,5 a 114ng/ml, média de 12,7ng/ml, foram detectados num estudo com 75 pacientes portadores de prostatite granulomatosa constatada na biópsia transretal da próstata. Não houve correlação dos níveis de PSA com a extensão da inflamação nos fragmentos<sup>(27)</sup> (NE 3). Outros autores observaram correlação positiva da extensão do processo inflamatório da prostatite crônica não-granulomatosa e níveis séricos progressivamente maiores de PSA<sup>(29)</sup> (NE 3).

**Retenção Urinária:** Semjonow *et al.* reportaram aumentos consideráveis dos níveis séricos do PSA em pacientes sob retenção urinária aguda, observando um decréscimo de 50% destes níveis 24 a 48 após a sondagem vesical de alívio<sup>(30)</sup> (NE 3).

**Fontes Não-prostáticas de PSA:** glândulas periuretrais, fluido mamário, líquido amniótico, ovário, endométrio



e alguns cânceres, como o de pulmão, de rim, de adrenal, de cólon, de mama e das glândulas salivares, são sítios em que já foram encontrados níveis variados de PSA <sup>(31)</sup>.

### Até quando biopsiar com PSA elevado?

Entre 15% a 30% dos tumores malignos da próstata são diagnosticados na rebiópsia quando existe algum dos fatores preditivos abaixo:

- PSA em elevação e com velocidade > que 0,75ng/ml/ano.
- Proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) na biópsia anterior.
- Presença de PIN (Neoplasia Intra-epitelial)(que perdeu em importância, com a realização de biópsias em que se obtêm maior número de fragmentos)<sup>(32)</sup> (NE 4). Um estudo europeu com mais de mil pacientes demonstrou que a positividade da 3° e 4° biópsia foi de 5% e 4%, respectivamente<sup>(33)</sup> (NE 2).

## Recomendação do CoBEU

- Para a avaliação correta do nível sérico de PSA, a tabela abaixo contém orientações de acordo com diversos procedimentos.

Procedimento	Aumento significativo do PSA	NE
Variação Diurna	Não	5
Toque Retal	Não	4
Massagem Prostática	Sim	4
Atividade Sexual	Não	4
Biópsia	Sim	4
RTUP	Sim	4
Caeterismo Vesical	Não	4
Cistoscopia	Não	2
Ultra-som Transretal	Sim	3
Exercícios	Não	3
Retenção Urinária	Sim	3
Prostatites	Sim	5

- Nos casos em que há suspeita de câncer não-diagnosticado na biópsia inicial, recomendam-se realizar até três rebiópsias, salvo situações especiais (NE 2 GR A).

### 3. Qual é a utilidade dos subtipos do PSA?

O PSA é composto por PSA livre (PSAL) e complexado (PSAC). Cerca de 70% a 90% do PSA é composto por PSAC e o restante pelo PSAL. Estas formas possuem diferentes cinéticas e meia-vidas, no sangue.

A Hiperplasia Benigna da Próstata (HPB) e o CaP tendem a localizar-se em diferentes regiões da glândula<sup>(34)</sup>. O CaP tende a desenvolver-se na Zona Periférica (ZP), enquanto a HPB é caracterizada pela hiperplasia de sua porção interna, ou Zona de Transição (ZT), que contém concentrações elevadas de PSAL<sup>(35)</sup>. Tanto a ZT como a ZP possuem duas formas diferentes de PSAL, chamadas PSA benigno (PSAb) e a forma precursora do PSA, ou proPSA<sup>(36, 37)</sup>.

#### PSA Livre

##### PSA > 4:

O PSAL e a relação de PSAL/T (% L/T) foram avaliados para o diagnóstico do CaP em uma série de estudos prospectivos randomizados.

Em um estudo com 773 pacientes (379 com CaP, 394 com HPB), todos com toque retal normal e PSA entre 4,0 e 10,0ng/mL, o nível de corte da fração L/T de 25% detectou 95% dos tumores e evitou 20% de biópsias desnecessárias. Neste estudo, o percentual de PSAL/T foi um fator preditivo independente de CaP ( $p < 0,001$ ), mais importante que a idade do paciente ou o PSA<sup>(38)</sup> (NE 2).

Outro estudo prospectivo posterior, com 316 pacientes com PSA entre 4,0 e 10,0ng/ml, toque retal normal e diagnóstico de CaP (34%) ou HPB (66%), confirmou uma probabilidade de apenas 10% de CaP com o PSAL/T >26%. Usando-se este nível de corte, para uma sensibilidade de 95%, a especificidade foi de 29%, e recomendam o uso do PSAL/T como método auxiliar no diagnóstico do CaP (39) (NE 2).

Recentemente, no entanto, novo estudo prospectivo com 831 pacientes mostrou apenas discreta melhora no diagnóstico dos tumores com o uso do % L/T sobre o PSA, e para uma sensibilidade de 95%, a especificidade foi de apenas 11%, usando-se nível de corte

de PSAL/T de 21%<sup>(40)</sup> (NE 2), o que havia sido comprovado por outros<sup>(41)</sup> (NE2). Os autores concluem que diferenças no desenho do estudo, materiais de laboratório e número de biópsias realizadas possam ter interferido nos estudos mais antigos.

Outros estudos populacionais analisaram a fração L/T em diferentes situações. Uma análise de 9973 homens, em programa de rastreamento de CaP, comparados com número igual em grupo-controle, mostrou um aumento de 14% na detecção de CaP com um valor preditivo positivo (VPP) de 36%, quando se usou o  $PSA \geq 3,0ng/ml$  combinado com  $\%L/T \leq 18\%$ <sup>(42)</sup> (NE 1). Outro estudo igualmente prospectivo com 1385 homens biopsiados, devido à elevação do PSA, e rebiopsiados posteriormente, em casos nos quais o PSA manteve-se elevado, mostrou que o risco acumulado, em cinco anos, de um paciente apresentar-se com CaP é significativamente dependente do %L/T (vide abaixo)<sup>(43)</sup> (NE3).

Risco acumulado, em cinco anos, de biópsias positivas para CaP (10) (NE3)		
	PSAL/T <10%	PSAL/T >30%
PSA 3-5,99ng/mL	44%	16%
PSA 6-9,99ng/mL	80%	21%

##### PSA < 4:

O uso do %L/T como auxílio diagnóstico em casos com  $PSA < 4,0ng/ml$  não parece estar bem estabelecido, com alguns autores sugerindo sua eficácia em reduzir o número de biópsias nesta faixa<sup>(44-47)</sup>, enquanto um estudo prospectivo, envolvendo 883 homens com PSA entre 2,0 e 3,9ng/ml, mostrou sua pouca utilidade, evitando apenas 9% de biópsias neste intervalo do PSA<sup>(48)</sup>.

Ao contrário do que se pensava, uma diminuição do %L/T em um intervalo de três a cinco anos, em pacientes com PSA inicial entre 2,6 e 10,0ng/ml, não é significativo ou auxilia o diagnóstico do CaP. Dados de

um estudo longitudinal com 657 homens, em programa de rastreamento com o PSA nesta faixa e biópsias iniciais negativas, não documentou que a diminuição do PSAL/T ao longo do tempo represente risco aumentado de diagnóstico do CaP<sup>(49)</sup> (NE 3).

O uso do PSAL/T como fator preditivo do estágio patológico do tumor também apresenta resultados variáveis, com alguns investigadores reportando sua utilidade<sup>(50)</sup>, enquanto outros discordam<sup>(51, 52)</sup>. Este último estudo, com 78 pacientes prostatectomizados com tumores T1c, não mostrou valor no %L/T em prever a presença de doença extracapsular<sup>(51)</sup>.

Entretanto, o PSAL/T é útil na avaliação da agressividade tumoral do CaP não-palpável (T1c). Um estudo retrospectivo com quase 800 pacientes com CaP e HPB mostrou que um %L/T > 15% indicava, em 75% dos casos, a presença de doença órgão-confinada e parâmetros como escore de Gleason e volume tumoral favoráveis, contra em apenas 34% dos pacientes com PSAL/T < 15% ( $p < 0,001$ )<sup>(53)</sup> (NE 4).

Outro trabalho constatou que 90% de portadores de CaP localizado com PSAL/T < 10% tinham tumores com características desfavoráveis, e indica que este dado pode ser útil na seleção de tratamento para os pacientes<sup>(48)</sup>(NE 2).

### **PSA Complexado (PSAC)**

O PSAC foi avaliado em estudo retrospectivo multicêntrico com 700 pacientes com PSA < 4,0ng/ml, e, nesse intervalo de PSA, não se observou maior acurácia no diagnóstico do CaP<sup>(54)</sup> (NE 4). Um estudo prospectivo com 316 homens com PSA entre 2,6 e 4,0ng/ml, sendo 26% portadores de CaP, não mostrou maior especificidade do PSAC do que o PSAL/T na detecção do CaP, embora fosse melhor do que o PSA total<sup>(55)</sup> (NE 3). Os mesmos resultados foram obtidos em outros dois estudos prospectivos com 750 e 831 pacientes com PSA entre 4,0 a 10ng/ml e 2,0 a 10ng/ml, respectivamente, nos quais o PSAC não foi superior ao

PSAL/T em relação à especificidade no diagnóstico do CaP<sup>(40, 41)</sup> (NE 2). Também a relação PSAC/T não foi superior ao PSA como auxílio nestes casos<sup>(40, 56)</sup> (NE 2).

### **PSA BENIGNO (PSAB)**

O PSAB é uma das duas formas do PSAL, que são o PSAB e o proPSA. O PSAB encontra-se aumentado na ZT de homens com HPB, e imunoenaios foram desenvolvidos para sua dosagem. Ele pode representar entre 0% e 60% do PSAL e apresenta uma baixa relação com o diagnóstico do CaP, tendo potencial como marcador de progressão de HPB e resposta de seu tratamento<sup>(35, 36, 57, 58)</sup>.

### **ProPSA**

A forma precursora do PSA foi avaliada em um estudo retrospectivo com 1091 pacientes, e mostrou evitar 21% de biópsias contra 13% com o PSAL/T, no intervalo de PSA entre 2 a 10ng/ml<sup>(59)</sup>. O mesmo grupo constatou a utilidade do uso do proPSA, sobretudo, quando o PSAL/T se encontra >25%, ou quando seu valor se encontra entre 4 a 10 mg/ml<sup>(60)</sup>. Estes trabalhos, no entanto, não foram confirmados por outros, que não encontraram superioridade do proPSA sobre o PSAL/T<sup>(61)</sup>.

## **Recomendação do CoBEU**

- Existem controvérsias sobre a indicação de biópsia prostática baseada na relação PSAL/T.
  - Relações percentuais menores ou iguais a 25% contribuem na indicação de biópsia para pacientes com PSA entre 4,0 e 10,0ng/ml. Percentuais menores diminuem a sensibilidade (< número de biópsias), porém, aumentam a especificidade (> número relativo de biópsias positivas) (NE 1; GRA). Relações menores ou iguais a 10% podem contribuir para indicação de biópsias para pacientes com PSA entre 2,6 e 4,0ng/ml (NE 3; GR B).
    - A diminuição do %L/T em intervalo de tempo de até cinco anos, como dado isolado, não indica a necessidade de realização de novas biópsias (NE1; GRA).
    - A utilização de: PSAC, PSAB e proPSA aguarda melhor nível de evidência para atingir aplicação prática.

## 4. Como interpretar o PSA após tratamento curativo?

### PSA elevado após prostatectomia radical

Os níveis séricos do PSA devem se tornar indetectáveis após a prostatectomia radical. Uma definição conservadora de recorrência bioquímica é, após atingir nível sérico menor ou igual a 0,2ng/ml, aumentar, pelo menos, em duas ocasiões subsequentes<sup>(62)</sup>. A análise de grandes séries de pacientes submetidos à prostatectomia radical demonstra que até 30% dos pacientes apresentaram recorrência bioquímica representada pela elevação do PSA<sup>(63)</sup>. Existe grande dificuldade em se avaliar o comportamento natural e a evolução de pacientes que apresentam aumento isolado do PSA no pós-operatório e, também, não está claro, até o momento, como e quando esses pacientes com um PSA em elevação devam ser tratados<sup>(62)</sup>.

O estudo de mais de 1900 pacientes analisou o curso de progressão da doença em homens com falha bioquímica após a prostatectomia radical<sup>(64)</sup>. No período de 15 anos, 15% dos pacientes apresentaram recidiva bioquímica e, destes, 34% desenvolveram doença metastática clinicamente mensurável. O tempo médio para o desenvolvimento de evidência radiográfica da doença metastática foi de oito anos, a partir da recorrência bioquímica. Uma vez presentes as metástases, o tempo médio de sobrevivência foi de cinco anos. Os principais fatores preditivos da probabilidade e do tempo para desenvolvimento de doença metastática foram: o tempo para progressão bioquímica (maior ou menor que dois anos); o escore de Gleason na peça cirúrgica (maior ou menor que 7); e o tempo de duplicação do PSA (maior ou menor que 10 meses). Assim sendo, os níveis do PSA começam a aumentar quatro a oito anos antes da recorrência ser detectada por testes clínicos padrões (como cintilografia óssea, fosfatase ácida e sintomas clínicos)<sup>(64)</sup> (NE 4).

Para a indicação de terapêutica complementar após a recorrência bioquímica, é importante elucidar se a elevação do PSA é decorrente de recidiva na região da loja prostática ou se representa doença à distância. A menos que seja palpável massa na loja prostática, o local de recorrência da doença é difícil de ser documentado<sup>(62)</sup>. Cintilografias ósseas usualmente não mostram nenhuma

anormalidade nesses pacientes que apresentam mínima elevação do PSA. Após a prostatectomia radical, a probabilidade da cintilografia óssea ser positiva é menor que 5% quando os valores do PSA são inferiores a 40ng/ml<sup>(65)</sup>. A tomografia computadorizada da pelve também tem papel limitado na avaliação da recorrência do PSA pós-prostatectomia radical, já que reconhece apenas recorrência local maior ou igual a 2g, não sendo necessário seu emprego na avaliação rotineira da recorrência do PSA após a cirurgia<sup>(66)</sup> (NE 4).

Quando o tempo de duplicação do PSA (TD-PSA) for inferior a seis meses, há risco aumentado de apresentar mapeamento ósseo positivo ou tomografia positiva comparados a TD-PSA mais longo. Essa diferença se acentua quando o PSA é superior a 10ng/ml, atingindo 57% de positividade na tomografia pélvica e 46% no mapeamento ósseo<sup>(67)</sup> (NE 4).

Quanto à realização de biópsia da loja prostática, no caso de doença recorrente local e de baixo volume, como sugerido por um PSA menor que 1ng/ml, a biópsia contribui muito pouco no diagnóstico<sup>(68)</sup> (NE 4). Assim sendo, usualmente, a biópsia de rotina da loja prostática não é útil<sup>(68, 69)</sup> (NE 4).

A radioimunocintilografia (*Prosta Scint scan*) foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para a avaliação de pacientes com elevação do PSA após prostatectomia radical. No entanto, seu papel permanece obscuro na avaliação rotineira da recorrência do PSA após cirurgia<sup>(62)</sup>.

Na prática clínica, a determinação do local de recorrência é baseada na análise de algumas variáveis. A recorrência local é mais provável em pacientes com linfonodos e vesículas seminais histologicamente normais, escore de Gleason de  $\leq 7$ , primeiro PSA detectável com mais de um ano após a cirurgia, e tempo de duplicação do PSA de mais de 10 meses<sup>(64, 70-72)</sup> (NE 5). Doença disseminada é mais provável em homens com envolvimento de linfonodos ou vesículas seminais, escore de Gleason maior que 7, falha bioquímica com menos de seis meses da cirurgia, e tempo de duplicação do PSA menor que seis meses<sup>(70-78)</sup> (NE 4).

A monitoração do PSA tem mostrado papel limitado na definição da cura do câncer nos primeiros cinco anos após radioterapia ou cirurgia. Isso é devido ao potencial viés introduzido pelo curto seguimento e pelo fato de que paciente que não apresentou falha bioquímica não está necessariamente curado<sup>(79,80)</sup>. Embora a progressão após a prostatectomia radical geralmente ocorra precocemente, um número significativo de homens, incluindo aqueles com doença confinada ao órgão, continuará a apresentar progressão da doença após 5 anos<sup>(81)</sup> (NE 4).

Alguns estudos, incluindo uma revisão sistemática, sugerem que o parâmetro prognóstico mais apropriado na recidiva bioquímica é a taxa de aumento do PSA ou o tempo de duplicação do PSA, superando o valor absoluto do PSA detectado<sup>(82-89)</sup> (NE 2).

Em relação ao tempo decorrido para a recorrência clínica após a observação de recorrência bioquímica, os dados sugerem que não é possível concluir precisamente quando um paciente apresentará doença detectável, e, como resultado, quando ou se as terapias de salvamento devam ser administradas<sup>(79, 81, 90-93)</sup> (NE 4).

Quanto ao impacto da intervenção precoce após a recorrência bioquímica, alguns estudos sugerem melhora na sobrevida com a intervenção precoce, mas outros fornecem dados de melhora apenas em pacientes de alto risco, não sendo possível uma conclusão final com os dados disponíveis atualmente<sup>(81, 93-99)</sup>.

Os resultados desta revisão sugerem que nenhuma leitura isolada do PSA possa definitivamente estabelecer a cura do câncer nos primeiros quatro a cinco anos após o tratamento cirúrgico do CaP<sup>(89)</sup>. Embora o PSA sérico possa atingir níveis baixos, ou mesmo tornar-se indetectável após o tratamento (e esses níveis mais baixos estão associados com melhores taxas de cura), não pode ser concluído que qualquer paciente tenha sido curado, devido a um número razoável de falhas tardias após esse período<sup>(89)</sup> (NE 2).

Um estudo com 8669 pacientes com CaP tratados com cirurgia ou radioterapia avaliou o tempo de duplicação do PSA como um determinante final da mortalidade pela doença<sup>(100)</sup>. Após a recidiva bioquímica,

o tempo de duplicação do PSA menor que três meses esteve associado estatisticamente à maior mortalidade câncer-específica (taxa de risco 19,6%)<sup>(100)</sup> (NE 4).

### **PSA elevado após radioterapia**

Definir qual seria um PSA “normal” ou desejável após a Radioterapia (RT) para o tratamento do câncer da próstata tem sido problemático. Diferente da situação após a prostatectomia radical, o paciente tratado com sucesso com RT ainda permanece com a glândula prostática e, portanto, não é esperado que atinja um nível de PSA indetectável<sup>(101)</sup>. Com a radiação, a função secretória da próstata, embora marcadamente reduzida, geralmente não é totalmente abolida por um período relativamente longo (101). Portanto, os níveis do PSA diminuem mais vagarosamente e atingem seu índice mais baixo (nadir) entre 17 e 32 meses<sup>(102-105)</sup> (NE 4).

As definições mais apropriadas de falha bioquímica a serem usadas após tratamento com RT permanecem controversas devido às diferenças substanciais na acurácia, na sensibilidade, na especificidade e no valor preditivo positivo para resultado clínico.

Em 1999, a Conferência Consenso da ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) concluiu que é razoável definir a recorrência bioquímica como três aumentos consecutivos no PSA, recomendando que as determinações do PSA sejam feitas em intervalos de três a quatro meses, nos dois primeiros anos após RT, e a cada seis meses após. Deve ser enfatizado que o estabelecimento dos critérios para falha bioquímica não é justificativa para intervenção<sup>(90)</sup>.

Quando a definição da ASTRO de falha bioquímica é utilizada para calcular o sucesso do tratamento com radioterapia externa para CaP, o seguimento adequado é crítico. Dependendo do tempo após o tratamento, taxas significativamente diferentes de controle bioquímico (variando de 15% a 30%) podem ser calculadas para o mesmo período<sup>(90)</sup>.

Em geral, a maioria dos estudos de RT sugere que a recorrência clínica desenvolva-se, aproximadamente, seis a 18 meses após a falha bioquímica ser documentada.

O PSA nadir é um fator prognóstico importante, mas nenhum nível absoluto é um ponto de corte válido para prever a eficácia do tratamento<sup>(89)</sup> (NE 4).

A sobrevida livre de recorrência bioquímica em cinco anos alcança 80% a 90% para PSA nadir inferior a 0,5ng/ml, mas cai para 29% a 60% para nadir de 0,6 a 1.0ng/ml<sup>(104, 106-109)</sup> (NE 4). Já com PSA nadir maior que 1.0ng/ml, a maioria dos pacientes (63% a 100%) demonstra recorrência bioquímica em cinco anos<sup>(104, 106-109)</sup>. Embora seja geralmente aceito que um PSA nadir desejável deva ser inferior a 0,5ng/ml, nem mesmo isso é uma verdade absoluta<sup>(101)</sup>.

O tempo para o nadir tem-se mostrado inversamente proporcional à sobrevida livre de doença. O tempo médio para atingir o PSA nadir em pacientes que permanecem livres de recorrência é de 22 a 33 meses. Em pacientes com recorrência à distância, o nadir ocorre entre 10 e 12 meses e, naqueles com recorrência local, entre 17 a 20 meses<sup>(104, 107)</sup>. Em um estudo, 75% dos pacientes cujo PSA atingiu um nadir em menos de 12 meses tiveram metástases à distância, comparados com taxa de apenas 25% naqueles com PSA demorando mais de 12 meses para o nadir<sup>(109)</sup>. Em outro estudo, pacientes com PSA nadir aos 36 meses ou mais, 92% permaneceram livres de doença contra 30% naqueles com nadir com menos de 12 meses<sup>(104)</sup> (NE 4).

O nível do PSA nadir atingido pode prever o tipo de recorrência. O PSA nadir médio em pacientes livres de doença, na maioria das séries, é 0,4 a 0,5ng/ml; naqueles com recorrência local, é de 2 a 3ng/ml e, para aqueles exibindo recorrência à distância, varia de 5 a 10ng/ml<sup>(107, 110, 111)</sup> (NE 4).

O tempo de duplicação do PSA após o nadir também se correlaciona com o tipo de recorrência. Na recorrência à distância, o TD-PSA é curto, de três a seis meses<sup>(108, 112, 113)</sup>, e, na recorrência local, o TD-PSA é mais longo, de 11 a 13 meses<sup>(112, 114)</sup> (NE 4).

Embora um PSA nadir baixo após tratamento com radioterapia tenha sido associado com a cura do câncer, 5% a 25% dos pacientes ultimamente têm recorrência (acima de cinco anos) mesmo com a melhor resposta bioquímica.

Nenhum padrão da cinética do PSA após tratamento tem sido associado, conclusivamente, com o local específico da recorrência<sup>(89)</sup> (NE 2).

Em relação à biópsia prostática pós-radioterapia, o tempo ótimo para a sua realização seria de 30 a 36 meses após a radioterapia<sup>(115)</sup> (NE 4).

Quanto ao tratamento do PSA elevado após a radioterapia, há apenas dados limitados para sugerir que a intervenção precoce de qualquer tipo (bloqueio hormonal, cirurgia, etc) tenha algum impacto na sobrevida<sup>(89)</sup> (NE 2).

## Recomendação do CoBEU

- Algumas interpretações do PSA sérico após o tratamento curativo do CaP permanecem controversas.
- PSA acima de 0,4ng/ml sugere recidiva e/ou progressão tumoral após prostatectomia radical (NE 4; GR C).
- Três elevações consecutivas do PSA acima do nadir sugerem progressão tumoral, após tratamento radioterápico (NE 4; GR C).
- Para avaliação da progressão da doença, recomenda-se calcular o tempo de duplicação do PSA em casos de recidiva bioquímica, após tratamento curativo (NE 2; GR A).

## 5. Como interpretar o PSA após tratamento paliativo?

Câncer de próstata metastático é uma doença incurável por qualquer dos métodos terapêuticos existentes hoje. A doença tem evolução inexorável, mesmo que existam tratamentos que possam controlá-la por algum tempo, e, eventualmente, tornar-se-á fatal caso o paciente viva o suficiente para esta evolução ocorrer.

Para facilitar a exposição, vamos dividir o assunto em como interpretar o PSA após bloqueio androgênico e após quimioterapia.

### PSA após bloqueio androgênico

O bloqueio androgênico é o tratamento mais eficiente até agora concebido, existindo desde a década de 1940. Cerca de 80% dos pacientes assim tratados obtêm grandes benefícios clínicos por algum tempo, mas, virtualmente, todos os pacientes se tornam um dia refratários a este bloqueio<sup>(116, 117)</sup> (NE 4).

A introdução e o uso dos níveis séricos de PSA permitem observar a evolução da doença muito antes que outros sinais clínicos ou de imagem permitam antever a progressão do tumor.

Alguns estudos observaram que os níveis iniciais de PSA na doença metastática têm valor preditivo no tempo de progressão da doença e, entre eles, sobressai um estudo da SWOG com 789 pacientes<sup>(118)</sup> (NE 2). Contudo, outros estudos não conseguiram comprovar que os níveis de PSA pré-tratamento são um fator independente de prognóstico na doença metastática<sup>(64, 119, 120)</sup>.

Outras medidas de PSA, incluindo PSA livre, PSA complexado, relação PSA livre/total, antígeno PSAM (PSA de membrana) e calicreína 2, têm sido usadas para correlacionar níveis de PSA ao prognóstico e ao tempo de progressão da doença. Em um estudo com 66 pacientes, a relação PSA livre/total foi o único parâmetro que apresentou valor prognóstico numa análise multivariada<sup>(121)</sup> (NE 2).

O bloqueio androgênico na doença metastática resulta em benefício duradouro em cerca de 80% dos pacientes<sup>(117)</sup> (NE 5). Contudo, o tempo médio de manutenção de resposta é de somente dois a três anos<sup>(122)</sup> (NE 3). O tumor se torna andrógeno-independente após

um variável espaço de tempo, e os níveis de PSA são o primeiro indício desta transformação.

A obtenção de um nadir de PSA < 4ng/ml, até seis meses após o tratamento, é um excelente fator preditivo de maior tempo de progressão usando análise multivariada<sup>(118, 122)</sup> (NE 2). De fato, o declínio do PSA após o bloqueio androgênico é o fator prognóstico mais importante no adenocarcinoma de próstata metastático, incluindo a extensão da doença e o escore de Gleason<sup>(118)</sup> (NE 2). O uso dos níveis de PSA para monitorizar a resposta tumoral ao bloqueio androgênico está justificado em estudos retrospectivos e prospectivos, havendo demonstração que queda de, no mínimo, 50% dos níveis de PSA após instituição de bloqueio androgênico é indicador de melhor sobrevida global<sup>(123)</sup> (NE 3). Um estudo do declínio de PSA após 12 meses de bloqueio androgênico contínuo, mostrou que vários grupos de pacientes poderiam ser separados em subgrupos em relação ao tempo de duração do controle do câncer. De um lado do espectro, estavam os pacientes do grupo de risco bom, no qual o PSA se tornou indetectável nesse período. No outro extremo, havia pacientes com declínio de PSA para 50% dos níveis iniciais<sup>(124)</sup> (NE 3). Um outro estudo, comparando as alterações de fosfatase alcalina óssea, fosfatase alcalina total, PSAM, PSA total e PSA livre em 171 pacientes com metástases ósseas, mostrou que o PSA é tão bom marcador de resposta clínica quanto a fosfatase alcalina quando os pacientes são submetidos a bloqueio androgênico, desde que os valores iniciais do PSA estejam acima de 16ng/ml<sup>(125)</sup> (NE 3).

Quando ocorre a progressão tumoral, apesar do bloqueio androgênico, a doença atinge a fase chamada andrógeno-independente ou hormônio-refratária. A primeira indicação da desestabilização da neoplasia é a elevação do PSA total, e somente algum tempo depois ocorrem alterações na cintilografia óssea ou nos parâmetros clínicos. A dosagem de PSA tem demonstrado estreita correlação com o desenvolvimento e com a evolução da fase andrógeno-independente, e sua utilização tem sido demonstrada em inúmeros estudos clínicos<sup>(126)</sup> (NE 4).

Um interessante fenômeno em pacientes

recebendo terapêutica com antiandrogênicos ocorre quando a medicação é descontinuada, e, como consequência, os níveis de PSA sérico caem. Inicialmente, esse fenômeno foi observado com a interrupção de flutamida. Nesse relato inicial, 10 de 35 pacientes com flutamida (29%) mostraram uma queda de mais de 50% do PSA. A resposta durou, em média, cinco meses, com intervalo de dois a 10 meses. Houve declínio da dor paralelamente ao declínio do PSA<sup>(127)</sup> (NE 5). O mesmo fenômeno foi descrito por outros autores. Uma revisão posterior dos mesmos autores da citação anterior com ampliação do número de pacientes relatou uma resposta em 47% de 159 pacientes após a retirada da flutamida<sup>(128)</sup> (NE 4). O mesmo fenômeno foi observado em doentes usando bicalutamida e nilutamida<sup>(129, 130)</sup> (NE 5). Efeito semelhante ocorre também quando se está usando antiandrogênicos esteróides, tanto acetato de ciproterona como acetato de megestrol<sup>(131)</sup> (NE 4).

Devido aos efeitos colaterais da deprivação crônica de androgênicos e ao alto custo dos análogos LHRH, têm sido feitas tentativas de usar bloqueio androgênico intermitente<sup>(115, 132)</sup>. Somente foi realizado o bloqueio intermitente em pacientes sob tratamento hormonal, no mínimo, por seis a nove meses e que tenham atingido um nadir de < 4ng/ml. O bloqueio foi reinstituído quando o PSA atingiu metade dos valores pré-tratamento ou arbitrariamente valores entre 5 e 10ng/ml. A maioria dos pacientes permaneceu seis a nove meses fora do bloqueio com evidentes vantagens na qualidade de vida, perfazendo de 50% a 75% do tempo de tratamento. Cerca de 90% dos pacientes respondem novamente ao bloqueio, e alguns pacientes permanecem até por dois a três anos sem tratamento. Quanto maior a idade do paciente, mais longos são os ciclos de retirada<sup>(132)</sup> (NE 5).

### PSA após quimioterapia

O emprego da quimioterapia antitumoral no câncer de próstata se limita aos pacientes com tumores hormônio-independentes. Níveis de PSA e cintilografia óssea nem sempre se correlacionam quando existem metástases ósseas que quase sempre ocorrem no tumor

hormônio-resistente. Em geral, a elevação do PSA precede ao aparecimento de lesões na cintilografia por seis a 12 meses<sup>(22)</sup> (NE 3).

Contudo, o emprego do PSA como principal parâmetro para acompanhar os resultados de quimioterapia sofre críticas, e seu uso, nesta situação, ainda não encontra evidência suficiente na literatura. Várias razões tornam não totalmente fidedignos os níveis de PSA após quimioterapia. Em primeiro lugar, a secreção das células tumorais pode ser alterada pelo tratamento citotóxico; em segundo lugar, os níveis de PSA plasmáticos podem não corresponder à biologia e à histologia do tumor, como ocorre nas primeiras fases da doença<sup>(23)</sup> (NE 3). Além disso, os valores de PSA podem variar amplamente no curso do tratamento e podem induzir a viés a favor dos pacientes em que o PSA diminui<sup>(24)</sup> (NE 3).

Quando estudos clínicos, fases II e III, são realizados com o emprego de quimioterápicos, a dosagem de PSA jamais deve substituir outros parâmetros mais importantes, tais como: controle da dor, progressão da doença e, especialmente, sobrevida global<sup>(25)</sup> (NE 3).

O ideal seria usar como parâmetros em estudos clínicos amplos e multicêntricos a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global. Mas, alguns estudos importantes têm usado como parâmetro a redução de, no mínimo, 50% do PSA como significado de resposta clínica adequada<sup>(26-27)</sup> (NE 1).

### Recomendação do CoBEU

- Pacientes que atingem níveis de PSA < 4 mg/mL em até seis meses após o bloqueio androgênico têm melhor prognóstico e podem ser candidatos ao bloqueio intermitente (NE 2; GR A).
- Pacientes sob bloqueio hormonal que permanecem com níveis de PSA indetectáveis após um ano apresentam maior intervalo livre de progressão de doença (NE 4; GR C).
- Os pacientes submetidos à quimioterapia com queda superior a 50% do PSA inicial apresentam melhor sobrevida global (NE 3; GR B).



## 6. Qual é a importância atual da velocidade e da densidade do PSA e a sua relação com a faixa etária?

Se o valor de 4ng/ml é utilizado para definir um resultado normal, homens com mais de 50 anos e com PSA > 4ng/ml têm uma chance três vezes maior de apresentarem câncer da próstata<sup>(133, 134)</sup> (NE 4).

O valor preditivo (VP) do PSA foi avaliado em poucos estudos populacionais. Para um PSA entre 4 e 10, o VP+ encontra-se entre 17% e 28%, elevando-se para 42% a 64% quando o PSA é superior a 10ng/ml<sup>(133, 135-140)</sup> (NE 3).

Em pacientes portadores de hiperplasia prostática, a especificidade do PSA é de somente 50% a 80%<sup>(141-146)</sup> (NE 4).

Por isso, vários outros parâmetros baseados no PSA foram idealizados para melhorar a especificidade. Dentre eles, três conceitos foram estabelecidos: **a)** a dependência do PSA com a idade; **b)** a densidade do PSA; **c)** a velocidade do PSA.

### PSA e faixa etária

Os níveis de PSA aumentam com a idade. Mais de 90% destes aumentos relacionam-se a um crescimento prostático. Assim, valores do PSA relativos às diversas faixas etárias foram calculados e, basicamente, refletem uma relação direta com o volume prostático<sup>(143, 147-151)</sup> (NE 3).

Os valores mais utilizados são aqueles propostos por Oesterling *et al.*<sup>(143, 151)</sup> e encontram-se na Tabela 1.

Idade (anos)	Valor médio	Valor máximo
40 - 50	0.7	2.5
50 - 60	1.0	3.5
60 - 70	1.4	4.5
70 - 80	2.0	6.5

A estratégia de utilizar os valores do PSA dependentes da idade para indicar biópsias prostáticas visa a aumentar a sensibilidade do teste para homens jovens e a aumentar a sua especificidade para homens mais idosos. A validade desta estratégia foi confirmada em um estudo multicêntrico com 4710 homens para as

faixas de idade de 50 a 59 anos, 60 a 69 e 70 a 79 anos. No grupo de pacientes entre 40 a 49 anos, não foi possível uma análise mais adequada devido ao pequeno número de casos<sup>(152)</sup> (NE 1).

No entanto, outros estudos não confirmaram que os valores ajustados para a idade aumentam o valor preditivo do PSA total, especialmente para indivíduos acima de 60 anos, e sua utilização não é aceita universalmente<sup>(153, 154)</sup> (NE 1).

### Densidade do PSA

Uma vez que o valor do PSA é dependente do volume prostático, foi criado o conceito de densidade do PSA (PSAD), visando a aumentar o valor preditivo de pacientes com valores intermediários do PSA [26]. Seu cálculo é obtido dividindo-se o valor plasmático do PSA total pelo volume da próstata mensurado pelo ultrassom transretal. Diversos estudos demonstraram que valores de PSAD menores que 0.10 ou 0.15 (valor do PSA menor que 10% ou 15% do volume estimado da próstata) estão associados à menor incidência de câncer da próstata<sup>(155-160)</sup> (NE 3).

Entretanto, resultados e conclusões conflitantes existem quando se analisa estudos que compararam o valor prognóstico da PSAD com o PSA total<sup>(133, 160-163)</sup> (NE 1).

Isso se deve a vários fatores, entre eles:

- Comparação de estudos uni-institucionais, realizados com populações selecionadas e diversas.
- Ausência de uniformidade dos protocolos.
- Problemas de cálculos precisos do volume da próstata, principalmente devidos a:

- a. Variantes anatômicas ou técnicas.
- b. Variabilidade interobservadores.

O papel da medida da densidade do PSA produzido pela zona de transição (PSAD-ZT) também é controverso devido à heterogeneidade dos protocolos e à ausência de estudos clínicos randomizados<sup>(41, 164, 165)</sup>.

Até o momento, não existem estudos com boas evidências que demonstrem que a aplicação deste parâmetro, exclusivo ou associado aos valores corrigidos

para a idade, promova melhores resultados do que o uso exclusivo do PSA total.

### Velocidade do PSA

Uma vez que existe uma produção diferenciada do PSA pelo tecido normal e pelo hiperplásico quando comparados com o tecido maligno, acredita-se que as medidas repetidas do PSA (velocidade do PSA) apresentam um valor prognóstico superior àquelas isoladas para o diagnóstico precoce de tumores clinicamente importantes<sup>(166)</sup> (NE 5).

Estudos longitudinais demonstram que pacientes com HPB têm um aumento mínimo e gradual do PSA, enquanto que pacientes com câncer da próstata têm aumento exponencial do seu PSA, superior a 0.75ng/ml ou mais de 20% do seu PSA inicial, por ano<sup>(167-169)</sup> (NE 4).

Carter *et al.*<sup>(168)</sup> demonstraram que 72% dos pacientes com câncer da próstata com PSA total > 4ng/ml apresentaram velocidade de crescimento anual do PSA > 0.75ng/ml, enquanto só 5% dos pacientes sem câncer tiveram esta elevação. A utilização, durante cinco anos, da velocidade do PSA para indicação de biópsia prostática aumentou a especificidade de 44% para 96%<sup>(166-168)</sup> (NE 4). Valores de corte da velocidade do PSA para pacientes com PSA total < 4ng/ml ainda não foram determinados.

Entretanto, além da necessidade de medidas seriadas repetidas (mínimo de 3; período de seguimento não inferior a 18 meses), um dos problemas da determinação da velocidade do PSA decorre de sua grande variabilidade. Em uma metanálise, o coeficiente de variação intraindividual mediano foi de 13%<sup>(18)</sup> (NE 2).

Em um estudo controlado com 85 pacientes portadores de PSA entre 3 e 8ng/ml, a variabilidade do PSA em uma segunda medida foi de 0.02 até 2.74ng/ml (nos casos que utilizaram o teste comercial da Abbot<sup>®</sup>) e de 0.05 até 4.05ng/ml (naqueles que utilizaram o teste

Hibritech<sup>®</sup>), limitando sobremaneira o uso da velocidade do PSA como parâmetro independente para o diagnóstico precoce do câncer da próstata<sup>(170)</sup> (NE 3).

Todavia, a velocidade do PSA parece conferir valor prognóstico aos pacientes com câncer da próstata. D'Amico *et al.* comprovaram que pacientes que apresentam uma elevação do PSA superior a 2ng/ml no ano anterior ao da prostatectomia radical têm uma menor sobrevida específica e global após sete anos do que aqueles cuja velocidade do PSA é inferior a 2ng/ml<sup>(171)</sup> (NE 2). Recentemente, estes dados também foram confirmados para pacientes submetidos à radioterapia pélvica (publicados somente na forma de abstract)<sup>(172)</sup>. Smith *et al.* demonstraram que a velocidade do PSA foi fator prognóstico independente para o desenvolvimento de metástases ósseas nos pacientes submetidos a bloqueio androgênico sem a presença inicial de doença sistêmica<sup>(173)</sup> (NE 2).

### Recomendação do CoBEU

- O PSA relativo à idade e à densidade do PSA não são fatores independentes para o diagnóstico de câncer da próstata e não fornecem informações adicionais às fornecidas pelo PSA total (NE 3; GR B).
- A velocidade do PSA > 0,75 ng/ml/ano pode auxiliar no diagnóstico precoce do câncer da próstata; porém, sua utilidade é limitada devido à grande variabilidade que ocorre no mesmo indivíduo e dentre os diferentes métodos de dosagem do PSA disponíveis (NE 4; GR C).
- A velocidade do PSA parece ser um fator prognóstico independente para o paciente com câncer da próstata, nas seguintes condições:

**A)** Elevações > 2ng/ml no ano anterior ao tratamento curativo conferem pior prognóstico (NE 2; GR B).

**B)** Elevações rápidas do PSA em pacientes com doença localmente avançada conferem pior prognóstico para a progressão da doença (NE 4; GR D).

1. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). *Oncology* (Williston Park). 2000 Feb;14(2):267-72, 77-8, 80 passim.
2. Rodrigues-Netto, N.; Ferreira, U.; Pompeo, A.C.L.; Bretas, F.; Sadi, M.; Clark, O. *et al.* Usos e indicações dos bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: COBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
3. Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence. Oxford University [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). 2002 [cited Aug 2005]; Available from:
4. Arias E, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2001. *Natl Vital Stat Rep.* 2003 Mar 14;51(5):1-44.
5. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
6. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1089-92.
7. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer.* 2002 Jan 10;97(2):237-44.
8. Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: the Washington University experience. *Cancer.* 1997 Nov 1;80(9):1852-6.
9. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA.* 1993 Aug 25;270(8):948-54.
10. Gretzer MB, Epstein JI, Pound CR, Walsh PC, Partin AW. Substratification of stage T1c prostate cancer based on the probability of biochemical recurrence. *Urology.* 2002 Dec;60(6):1034-9.
11. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin.* 1994 Jan-Feb;44(1):7-26.
12. Catalona WJ, Antenor JA, Roehl KA, Moul JW. Screening for prostate cancer in high risk populations. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):1980-3; discussion 3-4.
13. Riehmman M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskewitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology.* 1993 Oct;42(4):390-7.
14. Lanz KJ, Wener MH, Brawer MK. Biologic variation in serum PSA level. *J Urol.* 1996;155:696A.
15. Glenski WJ, Klee GG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *Prostate.* 1992;21(2):99-110.
16. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am.* 1997 May;24(2):293-7.
17. Stamey TA, Chen Z, Prestigiacomo A. Serum prostate specific antigen binding alpha 1-antichymotrypsin: influence of cancer volume, location and therapeutic selection of resistant clones. *J Urol.* 1994 Nov;152(5 Pt 1):1510-4.
18. Yan Y. Intraindividual variation of prostate specific antigen measurement and implications for early detection of prostate carcinoma. *Cancer.* 2001 Aug 15;92(4):776-80.
19. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology.* 1997 Aug; 50(2): 239-43.
20. Netto NR, Jr., Apuzzo F, de Andrade E, Srulzon GB, Cortado PL, Lima ML. The effects of ejaculation on serum prostate specific antigen. *J Urol.* 1996 Apr;155(4):1329-31.
21. Marks LS, Dorey FJ, Rhodes T, Shery ED, Rittenhouse H, Partin AW, et al. Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1996 Sep;156(3):1035-9.
22. Hagood PG, Parra RO, Rauscher JA. Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J Urol.* 1994 Dec;152(6 Pt 1):2043-5.
23. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1993 Sep;42(3):276-82.
24. Klomp ML, Hendriks AJ, Keyzer JJ. The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA). *Br J Urol.* 1994 Jan;73(1):71-4.
25. Crawford ED, 3rd, Mackenzie SH, Safford HR, Capriola M. The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1996 Jul;156(1):103-5.
26. Neal DE, Jr., Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate.* 1992;20(2):105-11.
27. Oppenheimer JR, Kahane H, Epstein JI. Granulomatous prostatitis on needle biopsy. *Arch Pathol Lab Med.* 1997 Jul;121(7):724-9.
28. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1550-3.
29. Simardi LH, Tobias-MacHado M, Kappaz GT, Taschner Goldenstein P, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. *Urology.* 2004 Dec;64(6):1098-101.
30. Semjonow A, Roth S, Hamm M, Rathert P. Re: Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J Urol.* 1996 Jan;155(1):295-6.
31. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.* 1997 May;24(2):275-82.
32. Lopez-Corona E, Otori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol.* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1184-8; discussion 8.
33. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, *et al.* Prospective evaluation of prostate cancer detected on

## REFERÊNCIAS

- biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1679-83.
34. McNeal JE. [Origin and development of carcinoma of the prostate]. *Aktuelle Urol.* 2003 Mar;34(2):81-2.
35. Chen Z, Chen H, Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: purification and characterization. *J Urol.* 1997 Jun;157(6):2166-70.
36. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Marks LS, et al. "BPSA," a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2000 Jan;55(1):41-5.
37. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res.* 2000 Feb 1;60(3):756-9.
38. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998 May 20;279(19):1542-7.
39. Chan DW, Sokoll LJ, Partin AW, Wong PY, Sasse E, Montie J. The use of % free PSA (%fPSA) to predict prostate cancer probabilities: an eleven center prospective study, using an automated immunoassay system in a population with non-suspicious DRE. *J Urology.* 1999;161(Suppl 4s):95.
40. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1787-91.
41. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, et al. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology.* 2002 Oct;60(4 Suppl 1):4-9.
42. Hugosson J, Aus G, Bergdahl S, Fernlund P, Frosing R, Lodding P, et al. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden. *BJU Int.* 2003 Dec;92 Suppl 2:39-43.
43. Aus G, Becker C, Franzen S, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol.* 2004 Feb;45(2):160-5.
44. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology.* 1999 Aug;54(2):220-4.
45. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA.* 1997 May 14;277(18):1452-5.
46. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng./ml. range. *J Urol.* 2002 Sep;168(3):922-5.
47. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology.* 1999 Sep;54(3):517-22.
48. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, et al. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2245-9.
49. Zhu H, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Clinical value of longitudinal free-to-total prostate specific antigen ratio slope to diagnosis of prostate cancer. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):661-3.
50. Pannek J, Rittenhouse HG, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC, Partin AW. The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 1998 Apr;159(4):1238-42.
51. Naya Y, Fritsche HA, Cheli CD, Stamey TA, Bartsch G, Brawer MK, et al. Volume indexes of total, free, and complexed prostate-specific antigen enhance prediction of extraprostatic disease extension in men with nonpalpable prostate cancer. *Urology.* 2003 Dec;62(6):1058-62.
52. Tombal B, Querton M, de Nayer P, Sauvage P, Cosyns JP, Feyaerts A, et al. Free/total PSA ratio does not improve prediction of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 2002 Feb;59(2):256-60.
53. Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 1999 Oct;162(4):1346-51.
54. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, Luboldt HJ, Hammerer P, Stephan C, et al. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol.* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1175-9.
55. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/ml range of total PSA. *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):47-50.
56. Martinez M, Navarro S, Medina P, Villavicencio H, Rioja L, Solsona E, et al. The role of the complexed-to-total prostate-specific antigen ratio in predicting the final pathological stage of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2003 Jun;43(6):609-14.
57. Canto EI, Singh H, Shariat SF, Lamb DJ, Mikolajczyk SD, Linton HJ, et al. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology.* 2004 May;63(5):905-10; discussion 10-1.
58. Linton HJ, Marks LS, Millar LS, Knott CL, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD. Benign prostate-specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem.* 2003 Feb;49(2):253-9.

59. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol.* 2003 Dec;170 (6 Pt 1):2181-5.
60. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem.* 2004 Jun;50(6):1017-25.
61. Bangma CH, Wildhagen MF, Yurdakul G, Schroder FH, Blijenberg BG. The value of (-7, -5)pro-prostate-specific antigen and human kallikrein-2 as serum markers for grading prostate cancer. *BJU Int.* 2004 Apr;93(6):720-4.
62. Eastham JA, Scardino PT. Radical Prostatectomy. In: Walsh PC, RA, Vaughan ED, Wein AJ, editor. *Campbell's Urology*: Saunders 2002. p. 3080-106.
63. Asali MG, Kaneti J, Neulander EZ. [Biochemical failure after radical prostatectomy]. *Harefuah.* 2004 Jul;143(7):510-5, 48.
64. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999 May 5;281(17):1591-7.
65. Cher ML, Bianco FJ, Jr., Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol.* 1998 Oct;160(4):1387-91.
66. Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, Riska P, Aschoff AJ, Rilinger N, et al. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol.* 1997 Oct;70(838):995-9.
67. Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, Liao Y, Dorey F, De KJ, et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2260-4.
68. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC, Jr., Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology.* 1996 Feb;47(2):225-31.
69. 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 Apr;17(4):1155.
70. Cannon GM, Jr., Walsh PC, Partin AW, Pound CR. Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology.* 2003 Dec 29;62 Suppl 1:2-8.
71. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology.* 1994 May;43(5):649-59.
72. Ferrigni RG, Schild SE. The evaluation and treatment of biochemical failure following radical prostatectomy. *AUA Update Series.* 1999;18:31.
73. Ahlering TE, Skarecky DW. Long-term outcome of detectable PSA levels after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005;8(2):163-6.
74. Duchesne GM, Millar JL, Moraga V, Rosenthal M, Royce P, Snow R. What to do for prostate cancer patients with a rising PSA?—A survey of Australian practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Mar 15;55(4):986-91.
75. Ferguson JK, Oesterling JE. Patient evaluation if prostate-specific antigen becomes elevated following radical prostatectomy or radiation therapy. *Urol Clin North Am.* 1994 Nov;21(4):677-85.
76. Naito S. Evaluation and Management of Prostate-specific Antigen Recurrence After Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Jul;35(7):365-74.
77. Ward JF, Blute ML, Slezak J, Bergstralh EJ, Zincke H. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1872-6.
78. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1997 Sep;44(3):213-21.
79. Kestin LL, Vicini FA, Martinez AA. Practical application of biochemical failure definitions: what to do and when to do it. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jun 1;53(2):304-15.
80. Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. The correlation of serial prostate specific antigen measurements with clinical outcome after external beam radiation therapy of patients for prostate carcinoma. *Cancer.* 2000 May 15;88(10):2305-18.
81. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):101-5.
82. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol.* 2001 Apr;165(4):1146-51.
83. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 17;95(18):1376-83.
84. Doherty AP, Bower M, Smith GL, Miano R, Mannion EM, Mitchell H, et al. Undetectable ultrasensitive PSA after radical prostatectomy for prostate cancer predicts relapse-free survival. *Br J Cancer.* 2000 Dec;83(11):1432-6.
85. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology.* 2003 Feb;61(2):365-9.
86. 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 Oct;168(4 Pt 1):1419-22.
87. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology.* 1999 Nov;54(5):884-90.
88. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 2001 Jun;76(6):576-81.
89. Vicini FA, Vargas C, Abner A, Kestin L, Horwitz E, Martinez A. Limitations in the use of serum prostate specific antigen levels to

## REFERÊNCIAS

- monitor patients after treatment for prostate cancer. *J Urol*. 2005 May;173(5):1456-62.
90. Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, Dmuchowski CF, Stromberg JS, Martinez AA. The correlation between the ASTRO Consensus Panel definition of biochemical failure and clinical outcome for patients with prostate cancer treated with external beam irradiation. *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 May 1;41(2):267-72.
91. Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1441-5.
92. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Dec 1;39(5):1011-8.
93. Morote J, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Reventos J. Nadir prostate-specific antigen best predicts the progression to androgen-independent prostate cancer. *Int J Cancer*. 2004 Mar 1;108(6):877-81.
94. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1141-7.
95. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1127-33.
96. Iversen P, Tammela TL, Vaage S, Lukkarinen O, Lodding P, Bull-Njaa T, et al. A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6. *Eur Urol*. 2002 Sep;42(3):204-11.
97. See WA, Wirth MP, McLeod DG, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):429-35.
98. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999 Dec 9;341(24):1781-8.
99. Dotan ZA, Cho D, Rhee AC, Fearn P, Sheinfeld J, Eastham JA, et al. The role of hormonal treatment for biochemical recurrence in patients following radical prostatectomy. Presented at the 39th annual meeting of the Proceedings of the American Clinical Oncology 2003. 2003.
100. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 2):S42-6; discussion S6-7.
101. D'Amico AV, Crook J, Beard CJ, DeWeese TL, Hurwitz M, Kaplan I. Radiation Therapy for Prostate Cancer. In: Walsh PC RA, Vaughn ED, Wein AJ, editor. *Campbell's Urology*. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 3147-70.
102. Aref I, Eapen L, Agboola O, Cross P. The relationship between biochemical failure and time to nadir in patients treated with external beam therapy for T1-T3 prostate carcinoma. *Radiother Oncol*. 1998 Aug;48(2):203-7.
103. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jun 1;53(2):297-303.
104. Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL, Stromberg JS, Frazier RC, Martinez AA. Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer*. 1999 Oct 15;86(8):1557-66.
105. Kuban DA, Thames HD, Shipley WU. Defining recurrence after radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1871-8.
106. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, et al. Post-treatment PSA < or = 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology*. 1999 Dec;54(6):968-71.
107. Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology*. 1998 Apr;51(4):566-72.
108. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol*. 1996 Aug;156(2 Pt 1):450-3.
109. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1850-7.
110. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay CT, Griffin VD, Holladay DA. Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1199-203; discussion 203-5.
111. Zietman AL, Tibbs MK, Dallow KC, Smith CT, Althausen AF, Zlotecki RA, et al. Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol*. 1996 Aug;40(2):159-62.
112. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol*. 1995 Oct;154(4):1412-7.
113. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE. The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer*. 1991 Dec 1;68(11):2370-7.
114. Zagars GK, Pollack A. The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer*. 1993 Aug 1;72(3):832-42.
115. Crook JM, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology*. 1995 Apr;45(4):624-31; discussion 31-2.
116. Eisenberger MA. Chemotherapy for prostate carcinoma. *NCI Monogr*. 1988(7):151-63.

117. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology* (Williston Park). 1997 Oct;11(10):1551-60; discussion 60-3, 67-8.
118. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, Blumenstein B, McLeod DG, Benson R, et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036. *Semin Oncol*. 1994 Oct;21(5):613-9.
119. Kawakami S, Takagi K, Yonese J, Ueda T, Fukui I, Kawai T. Prognostic significance of prostate-specific antigen levels two months after hormonal manipulation of metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 1997;32(1):58-63.
120. de Voogt HJ, Suciú S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. *J Urol*. 1989 Apr;141(4):883-8.
121. Bjork T, Lilja H, Christensson A. The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 1999 Dec;84(9):1021-7.
122. Matzkin H, Eber P, Todd B, van der Zwaag R, Soloway MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer*. 1992 Nov 1;70(9):2302-9.
123. Dawson NA, Halabi S, Hars V. Prostate specific antigen (PSA) decline as a predictor of survival: Cancer and Leukemia group B (CALGB) 9181. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;18:314a.
124. Palmberg C, Koivisto P, Visakorpi T, Tammela TL. PSA decline is an independent prognostic marker in hormonally treated prostate cancer. *Eur Urol*. 1999 Sep;36(3):191-6.
125. Murphy GP, Troychak MJ, Cobb OE, Bowes VA, Kenny RJ, Barren RJ, 3rd, et al. Evaluation of PSA, free PSA, PSMA, and total and bone alkaline phosphatase levels compared to bone scans in the management of patients with metastatic prostate cancer. *Prostate*. 1997 Oct 1;33(2):141-6.
126. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Nov 20;88(22):1623-34.
127. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol*. 1993 Mar;149(3):607-9.
128. Scher HI, Zhang ZF, Nanus D, Kelly WK. Hormone and antihormone withdrawal: implications for the management of androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 1996 Jan;47(1A Suppl):61-9.
129. Huan SD, Gerridzen RG, Yau JC, Stewart DJ. Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide. *Urology*. 1997 Apr;49(4):632-4.
130. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology*. 1994 Mar;43(3):408-10.
131. Sella A, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Antiandrogen withdrawal syndrome with cyproterone acetate. *Urology*. 1998 Dec;52(6):1091-3.
132. Kurek R, Renneberg H, Lubben G, Kienle E, Tunn UW. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol*. 1999;35 Suppl 1:27-31.
133. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994 Dec;152(6 Pt 1):2031-6.
134. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995 Jan 25;273(4):289-94.
135. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):841-5.
136. Bretton PR. Prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening for prostate cancer: a community-based study. *South Med J*. 1994 Jul;87(7):720-3.
137. Gustafsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, et al. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. *J Urol*. 1992 Dec;148(6):1827-31.
138. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):846-51; discussion 51-2.
139. Muschenheim F, Omarbasha B, Kardjian PM, Mondou EN. Screening for carcinoma of the prostate with prostate specific antigen. *Ann Clin Lab Sci*. 1991 Nov-Dec;21(6):371-80.
140. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365-74.
141. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol*. 1989 Oct;142(4):1011-7.
142. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991 May;145(5):907-23.
143. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):687-93.
144. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 3;137(11):917-29.
145. 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 Apr;143(4):747-52.
146. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. *Eur Urol*. 1994;25(4):281-7.
147. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen

## REFERÊNCIAS

- cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.* 1994 Dec;152(6 Pt 1):2037-42.
148. Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers AC, Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol.* 1993 Apr;71(4):445-50.
149. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1993 Dec;150(6):1837-9.
150. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al. Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *J Urol.* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1737-40.
151. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *J Urol.* 1995 Apr;153(4):1160-3.
152. el-Galley RE, Petros JA, Sanders WH, Keane TE, Galloway NT, Cooner WH, et al. Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology.* 1995 Aug;46(2):200-4.
153. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology.* 2000 Aug 1;56(2):255-60.
154. Mettlin C, Littrup PJ, Kane RA, Murphy GP, Lee F, Chesley A, et al. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 1994 Sep 1;74(5):1615-20.
155. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology.* 1994 Jan;43(1):44-51; discussion -2.
156. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol.* 1992 Mar;147(3 Pt 2):817-21.
157. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 1992 Mar;147(3 Pt 2):815-6.
158. Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, Huffnagle HW, Pohl CE, Sieber PR, et al. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol.* 1994 Jan;151(1):88-93.
159. Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br J Urol.* 1994 May;73(5):538-43.
160. Shinohara K, Wolf JS, Jr., Narayan P, Carroll PR. Comparison of prostate specific antigen with prostate specific antigen density for 3 clinical applications. *J Urol.* 1994 Jul;152(1):120-3.
161. Bare R, Hart L, McCullough DL. Correlation of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density with outcome of prostate biopsy. *Urology.* 1994 Feb;43(2):191-6.
162. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1):369-73.
163. Kwiatkowski M, Huber A, Moschopoulos M, Lehmann K, Wernli M, Hafeli A, et al. Prostate cancer screening: results of a prospective trial in Canton Aargau, Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2004 Oct 2;134(39-40):580-5.
164. Egawa S, Suyama K, Takashima R, Mizoguchi H, Kuwano S, Baba S. Prospective evaluation of prostate cancer detection by prostate-specific antigen-related parameters. *Int J Urol.* 1999 Oct;6(10):493-501.
165. Ferreira MD, Koff WJ. Assessment of serum level of prostate-specific antigen adjusted for the transition zone volume in early detection of prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2005 Mar-Apr;31(2):137-45; discussion 46.
166. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am.* 1993 Nov;20(4):665-70.
167. Brawer MK. Prostate-specific antigen: current status. *CA Cancer J Clin.* 1999 Sep-Oct;49(5):264-81.
168. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama.* 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
169. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol.* 1994 Oct;152(4):1163-7.
170. Manseck A, Pilarsky C, Froschermaier S, Menschikowski M, Wirth MP. Diagnostic significance of prostate-specific antigen velocity at intermediate PSA serum levels in relation to the standard deviation of different test systems. *Urol Int.* 1998;60(1):25-7.
171. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):125-35.
172. Euggener SE, Roehl KA, Suarez B, Catalona WJ. Treatment PSA velocity and risk of cancer progression following radiation therapy for prostate cancer. *AUA Abstracts.* 2005:#1144.
173. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Billhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005 May 1;23(13):2918-25.



**Walter Koff, Urologista, PhD [TiSBU]**

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

**Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]**

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

**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

**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.

**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.

**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.

**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.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO: Comprimidos revestidos. Embalagem com 28. USO ADULTO. COMPOSIÇÃO: Cada comprimido contém: bicalutamida: 50 mg. Excipientes q.s.p. : 1 comprimido. Excipientes: dióxido de titânio, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol 300 e povidona. INFORMAÇÕES TÉCNICAS: CARACTERÍSTICAS: Propriedades Farmacodinâmicas. CASODEX é um antiandrogênio não-esteroidal, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ele se liga aos receptores androgênicos sem ativar a expressão gênica e, assim, inibe o estímulo androgênico. A regressão dos tumores prostáticos resulta dessa inibição. CASODEX é um racemato, sendo que sua atividade antiandrogênica é quase que exclusivamente atribuída ao enantiômero-R. Clinicamente, a descontinuação da dose de 150 mg ao dia de CASODEX pode resultar na síndrome de retirada do antiandrogênio em alguns pacientes. A eficácia de 150 mg ao dia de CASODEX como tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado ou localmente avançado (T1 - T4, com ou sem comprometimento linfonodal, M0) foi demonstrado em uma análise combinada de três estudos controlados com placebos em 8113 pacientes, onde o fármaco foi administrado como terapia hormonal imediata ou como adjuvante à terapia de intenção curativa. O tratamento com 150 mg ao dia de CASODEX foi associado com diminuição significativa do risco de progressão de doença e incidência de metástases ósseas ou redução do número de óbitos na ausência de progressão de doença. Em um programa separado, a eficácia de 150 mg ao dia de CASODEX para o tratamento de pacientes com câncer de próstata localmente avançado não metastático, para os quais terapia hormonal imediata é indicada, foi demonstrada em uma análise combinada de dois estudos, os quais envolveram 480 pacientes portadores de câncer de próstata não metastático (M0) e não tratados previamente. Este estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência [RR = 1,05 (IC 0,81 a 1,36) p=0,699] ou no tempo para progressão de doença [RR = 1,20 (IC 0,96 a 1,51) p=0,107], quando a taxa de mortalidade era de 56%, comparando-se 150 mg ao dia de CASODEX e castração. Houve uma tendência a favor de 150 mg ao dia de CASODEX, comparado à castração, em termos de qualidade de vida, com benefícios estatisticamente significativos para interesse sexual (p=0,029) e atividade física (p=0,046) em pacientes avaliáveis. A eficácia de 150 mg ao dia de CASODEX para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático foi demonstrado em uma análise combinada de dois estudos com 805 pacientes com doença metastática (M1) e sem tratamento anterior. A dosagem de 150 mg ao dia de CASODEX demonstrou ser inferior à castração em termos de sobrevivência (RR = 1,30, p=0,0246), quando a taxa de mortalidade era de 43%, embora a diferença numérica no tempo estimado para óbito tenha sido de apenas 42 dias (6 semanas). Houve tendência geral a favor de CASODEX na dose diária de 150 mg em relação à qualidade de vida, com vantagens estatisticamente significativas para o interesse sexual (p=0,041) e a capacidade física (p=0,032) em pacientes avaliáveis. A análise da resposta subjetiva mostrou vantagem significativa a favor de 150 mg ao dia de CASODEX, demonstrando melhor controle dos sintomas que a castração (p=0,046). Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando 150 mg ao dia de CASODEX em monoterapia com o bloqueio androgênico combinado (contendo aproximadamente 93% e 50% de pacientes M1) mostrou tendência de vantagem para 150 mg ao dia de CASODEX, em relação à sobrevivência [HR 0,858 (IC 0,61 a 1,20), p=0,037]. Propriedades Farmacocinéticas: CASODEX é bem absorvido após administração oral. Não há evidência de efeito clinicamente relevante dos alimentos sobre sua biodisponibilidade. O enantiômero-S de CASODEX é rapidamente depurado em relação ao enantiômero-R, sendo que a meia-vida de eliminação plasmática deste último é de aproximadamente uma semana. Com a administração diária de CASODEX, o enantiômero-R se acumula cerca de 10 vezes no plasma, como consequência de sua longa meia-vida. Concentrações plasmáticas de equilíbrio de aproximadamente 9 mcg/ml do enantiômero-R são observadas durante administrações diárias de 50 mg de CASODEX. No estado de equilíbrio, o enantiômero-R predominantemente ativo representa 99% dos enantiômeros totais circulantes. A farmacocinética do enantiômero-R não é afetada pela idade, por comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Existem evidências de que em indivíduos com comprometimento hepático grave, o enantiômero-R é eliminado mais lentamente do plasma. CASODEX possui alta taxa de ligação às proteínas (racemato 96% e CASODEX-R 99,6%) e é extensivamente metabolizado (oxidação e glicuronidação). Seus metabólitos são eliminados pelos rins e bile em proporções aproximadamente iguais. Dados pré-clínicos: CASODEX é um antiandrogênio potente e um indutor da enzima oxidase de função mista em animais. Alterações nos órgãos-alvo, incluindo indução de tumores em animais, estão relacionadas com essas atividades. A indução enzimática não foi observada em humanos. Nenhum desses resultados dos estudos pré-clínicos é considerado relevante para o tratamento de pacientes com câncer avançado da próstata. INDICAÇÕES: Câncer de próstata avançado (metastático) - Tratamento de câncer de próstata avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica. - Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável. Vide item Posologia e Modo de Usar. Câncer de próstata não-metastático - Tratamento de câncer de próstata não metastático em pacientes nos quais o tratamento hormonal imediato é indicado. Vide item Posologia e Modo de Usar. CONTRA-INDICAÇÕES: CASODEX está contra-indicado para mulheres e crianças. CASODEX não deve ser administrado a qualquer paciente que tenha demonstrado reações de hipersensibilidade ao seu uso. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: CASODEX é extensamente metabolizado pelo fígado. Os dados sugerem que a sua eliminação pode ser mais lenta em indivíduos com comprometimento hepático grave e isso pode levar a um acúmulo aumentado de CASODEX. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave. Controles periódicos de função hepática devem ser considerados face à possibilidade de alterações. Raramente, algumas alterações hepáticas graves foram observadas com CASODEX (ver item Reações Adversas). Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada. Uso durante a gravidez e lactação: CASODEX é contra-indicado para mulheres e não deve ser administrado a gestantes ou mulheres que estejam amamentando. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre CASODEX na dose de 50 mg ao dia e análogos do LHRH. Estudos in vitro demonstraram que o enantiômero-R é um inibidor da CYP3A4, com menor efeito inibitório sobre a atividade de CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Embora os estudos clínicos usando antipirina como marcador da atividade do citocromo P450 (CYP) não tenham apresentado evidência de potencial interação medicamentosa com CASODEX, a exposição média ao midazolam (AUC) aumentou em até 80% após a co-administração de CASODEX por 28 dias. Esta elevação é comparável à observada em outros estudos após a administração de suco de "grapefruit". É pouco provável que um aumento desta magnitude tenha significância clínica para a maioria dos fármacos metabolizados predominantemente pela CYP3A4, mas para fármacos com índice terapêutico restrito (ex: terfenadina, astemizol, cisaprida e ciclosporina) tal aumento pode ser relevante. Assim, recomenda-se cautela na administração concomitante de CASODEX com tais compostos. Estudos in vitro demonstraram que CASODEX pode deslocar o anticoagulante cumarínico varfarina do seu sítio de ligação proteica. Recomenda-se, portanto, que ao se iniciar o tratamento com CASODEX em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina seja monitorizado cuidadosamente. REAÇÕES ADVERSAS: A ação farmacológica de CASODEX pode originar certos efeitos adversos os quais incluem: Uso em combinação com castração para câncer de próstata avançado (metastático): A ação farmacológica de CASODEX pode originar certos efeitos esperados, tais como: ondas de calor, prurido, hipersensibilidade mamária e ginecomastia que podem ser reduzidas por castração concomitante. CASODEX pode também estar associado à ocorrência de diarreia, náusea, vômito, astenia e pele seca. Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com CASODEX na dosagem de 50 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando com a continuidade do tratamento ou após o término da terapia (ver item Precauções). Além disso, as reações adversas descritas a seguir foram relacionadas nos estudos clínicos (como possíveis reações adversas à droga, na opinião dos médicos investigadores, com frequência maior ou igual a 1%) durante o tratamento com 50 mg ao dia de CASODEX, associado ao análogo do LHRH. Nenhuma relação causal entre essas reações e o tratamento foi estabelecida, e algumas das experiências relacionadas são aquelas que comumente ocorrem em pacientes idosos. Cardiovascular: insuficiência cardíaca. Aparelho gastrointestinal: anorexia, boca seca, dispepsia, constipação e flatulência. Sistema nervoso central: tontura, insônia, sonolência e diminuição da libido. Aparelho respiratório: dispnéia. Aparelho urogenital: impotência e noctúria. Hematológico: anemia. Pele e anexos: alopecia, erupções cutâneas, sudorese e hirsutismo. Metabolismo e Nutrição: diabetes mellitus, hiperglicemia, edema periférico, ganho de peso e perda de peso. Gerais: dor abdominal, dor no peito, cefaléia, dor, dor pélvica e catáfriso. Uso em monoterapia para câncer de próstata não-metastático: Muito comum (> 10%): Ginecomastia, hipersensibilidade mamária. A maioria dos pacientes recebendo CASODEX na dosagem de 150 mg ao dia com monoterapia apresentam ginecomastia e/ou dor nas mamas. Nos estudos, esses sintomas foram considerados graves em até 5% dos pacientes. Ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado. Comum (> 1%): Ondas de calor, prurido, astenia, alopecia, crescimento de cabelo, pele seca, diminuição da libido, impotência e ganho de peso. Outros efeitos adversos observados inclui: Comum (> 1%): Náusea. Incomum (> 0,1% e < 1%): Dor abdominal, depressão, dispepsia e hematúria. Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com CASODEX na dosagem de 150 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando ainda durante o tratamento ou após o seu término (ver item Precauções e Advertências). POSOLOGIA E MODO DE USAR: CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO (METASTÁTICO): - Tratamento de câncer avançado da próstata em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica: Adultos (inclusive idosos): 1 comprimido de 50 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado ao mesmo tempo que o tratamento com o análogo do LHRH ou a castração cirúrgica. - Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável: Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. CÂNCER DE PRÓSTATA NÃO-METASTÁTICO: Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. Crianças: CASODEX é contra-indicado para crianças. Comprometimento renal: Não é necessário ajuste de dose de CASODEX para pacientes com comprometimento renal. Comprometimento hepático: Não é necessário ajuste de dose de CASODEX para pacientes com comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (ver item Precauções e Advertências). SUPERDOSAGEM: Não há experiência com superdosagem em humanos. Não há antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático. Uma vez que CASODEX possui alta taxa de ligação às proteínas e não é recuperado inalterado na urina, o procedimento de diálise pode não ser útil. Cuidados gerais de suporte. Incluindo monitorização frequente dos sinais vitais, são indicados. PACIENTES IDOSOS: Vide Posologia. PRODUTO NOVO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO SUA EFICÁCIA E SUA SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO. MS - 1.1618.0062 - Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº19.097 - Fabricado por: AstraZeneca GmbH - Plankstadt - Alemanha. Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000. CNPJ 60.318.797/0001-00. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Indústria Brasileira. Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CR8036bdc3/CR8036bdc6. Out/04. Logo do SAC: 0800-145578

# Zoladex® acetato de goserrelina

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:** *Depot e depot* de liberação prolongada. Embalagem com uma seringa para injeção subcutânea abdominal previamente carregada com um *depot* cilíndrico estéril, de coloração cremosa, no qual o acetato de goserrelina é disperso em uma matriz biodegradável. **USO ADULTO. COMPOSIÇÃO:** Cada *depot* contém: acetato de goserrelina: 3,6 mg ou 10,8 mg. Excipiente: lactato-glicolítico. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS: CARACTERÍSTICAS: Propriedades Farmacodinâmicas:** ZOLADEX é um análogo sintético do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH) que ocorre naturalmente. A administração crônica de ZOLADEX resulta na inibição da secreção de hormônio luteinizante (LH) pela pituitária, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de testosterona nos homens e de estradiol nas mulheres. Assim como outros agonistas do LHRH, ZOLADEX inicialmente pode aumentar, de forma transitória, as concentrações séricas de testosterona no homem e de estradiol nas mulheres. Em homens, por volta do 21º dia após a primeira injeção do *depot*, as concentrações de testosterona caem para uma faixa de castração e assim permanecem com o tratamento contínuo a cada 28 dias e 12 semanas, com as dosagens de 3,6 mg e 10,8 mg, respectivamente. Esta inibição leva a regressão do tumor da próstata e a melhora sintomática na maioria dos pacientes. Se em circunstâncias excepcionais a administração não for repetida após 3 meses quando do uso de ZOLADEX LA 10,8 mg, os dados indicam que os níveis de testosterona de castração são mantidos por até 16 semanas na maioria dos pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas por volta do 21º dia após a primeira injeção do *depot* de 3,6 mg e, com o tratamento contínuo a cada 28 dias, permanecem suprimidas a níveis comparáveis aqueles observados em mulheres na pós-menopausa. Essa supressão está associada com diminuição da espessura do endométrio, a supressão do desenvolvimento folicular dentro do ovário, e uma resposta do câncer de mama hormônio dependente (tumores que são RE positivos e/ou RPs positivos), endometriose e leiomioma uterino e irá resultar em amenorria na maioria das pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas ao redor de 4 semanas após a primeira injeção do *depot* de 10,8 mg e, permanecem assim até o final do período de tratamento. Em pacientes com estradiol já suprimido por um análogo do LHRH, a supressão é mantida com a mudança da terapia para ZOLADEX LA 10,8 mg. A supressão do estradiol está associada com uma resposta da endometriose e dos leiomiomas uterinos, resultando em amenorria na maioria das pacientes. O tratamento com análogos do LHRH pode causar a ocorrência de menopausa natural. Raramente, algumas mulheres não retornam a menstruar após o término da terapia. No início do tratamento com ZOLADEX, algumas mulheres podem apresentar sangramento vaginal de duração e intensidade variáveis. Tal sangramento representa, provavelmente, supressão do estrogênio e espera-se que pare espontaneamente. Propriedades Farmacocinéticas: A biodisponibilidade de ZOLADEX é quase que completa. Sua administração a cada 4 e 12 semanas na dosagem de 3,6 mg e 10,8 mg, respectivamente, assegura a manutenção de concentrações eficazes, sem acúmulo nos tecidos. ZOLADEX apresenta pouca ligação às proteínas plasmáticas e possui uma meia vida de eliminação sérica de duas a quatro horas em pacientes com função renal normal, a qual é aumentada na presença de função renal comprometida. Para o composto administrado mensalmente ou trimestralmente na formulação em *depot* 3,6 mg ou 10,8 mg, respectivamente, esta alteração apresentará um efeito mínimo. Por esta razão, não é necessária nenhuma modificação de dose para esses pacientes. Não há alteração significativa da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática. **INDICAÇÕES: ZOLADEX 3,6 mg** é indicado para: Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. E utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. Diminuição da espessura do endométrio, utilizado antes da ablação endometrial. Fertilização assistida: bloqueio hipofisário na preparação para a superovulação. **ZOLADEX LA 10,8 mg** é indicado para: Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. E utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. **CONTRA-INDICAÇÕES:** É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade grave conhecida à goserrelina ou a qualquer componente do produto, grávidas e lactantes. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de médico experiente em quimioterapia antineoplásica. Inicialmente o acetato de goserrelina, como outros agonistas do LHRH acarreta aumento temporário dos níveis séricos de testosterona. Podem ocorrer piora temporária dos sintomas ou ocorrência adicional de sinais e sintomas de câncer prostático durante as primeiras semanas de tratamento. Como outros agonistas do LHRH, casos isolados de obstrução uretral e compressão da medula espinal têm sido observados. Caso isto ocorra, o tratamento padrão deve ser suscitado e, em casos extremos, deve-se considerar uma orquiectomia. Após tratamento repetido a longo prazo com ZOLADEX, observou-se um aumento na incidência de tumores benignos da pituitária em ratos machos. Embora esta descoberta seja semelhante ao que se observou anteriormente nesta espécie após castração cirúrgica, não se estabeleceu qualquer relevância da mesma em relação ao homem. Em camundongos, a administração a longo prazo de múltiplos das doses para seres humanos produziu alterações histológicas em algumas regiões do sistema digestivo. Estas se manifestaram por hiperplasia celular das ilhotas pancreáticas e uma proliferação celular benigna na região pilórica do estômago, também relatadas como lesões espontâneas nessa espécie. A relevância clínica dessas achados não está esclarecida. O uso de ZOLADEX em homens com risco específico de desenvolver obstrução uretral ou compressão da medula espinal deve ser cuidadosamente avaliado, e os pacientes devem ser acompanhados de perto durante o primeiro mês de tratamento. Se a compressão de medula espinal ou comprometimento renal devido à obstrução uretral estiverem presentes, ou existir a possibilidade de sua ocorrência, deve-se instituir tratamento específico para essas complicações. Deve-se levar em consideração a relação risco/benefício quando existem os seguintes problemas médicos: metástases vertebrais, sensibilidade ao fármaco e uropatia obstrutiva. Pacientes do sexo feminino que estejam fazendo uso de ZOLADEX devem adotar métodos anticoncepcionais não-hormonais durante o tratamento. O uso de agonistas do LHRH em mulheres pode causar uma diminuição da densidade mineral óssea. Dados preliminares sugerem que o uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com tamoxifeno para pacientes com câncer de mama, pode reduzir perda mineral óssea. Embora não existam dados específicos com o uso de ZOLADEX LA 10,8 mg, os dados de estudos com ZOLADEX 3,6 mg sugerem que pode haver alguma recuperação da mineralização óssea após a interrupção da terapia. Em pacientes recebendo ZOLADEX 3,6 mg para o tratamento de endometriose, a adição de terapia de reposição hormonal (um agente estrogênico diariamente e um agente progestagênico) reduziu a perda da densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores. Não há experiência sobre o uso de terapia de reposição hormonal em mulheres recebendo ZOLADEX LA 10,8 mg. Dados preliminares sugerem que o uso de bifosfonados em combinação com agonistas do LHRH podem reduzir a perda mineral óssea em homens. Após a interrupção da terapia com ZOLADEX LA 10,8 mg, o tempo para o retorno da menstruação pode ser prolongado em algumas pacientes. O uso de ZOLADEX pode causar aumento da resistência cervical e cautela deve ser tomada ao dilatar a cervix. Até o momento não há dados clínicos sobre a eficácia do tratamento de afecções ginecológicas benignas com ZOLADEX por períodos superiores a seis meses. **Uso pediátrico:** ZOLADEX não é indicado para crianças, pois a segurança e a eficácia da goserrelina não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. **Reprodução assistida:** ZOLADEX 3,6 mg deve ser apenas administrado como parte de um regime para a reprodução assistida, sob supervisão de um especialista experiente da área. Assim como para outros agonistas do LHRH, existem alguns relatos de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) associada ao uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com gonadotrofinas. O ciclo de estimulação deve ser cuidadosamente monitorado para identificar pacientes com risco de desenvolver essa síndrome. A gonadotrofina humana (hCG) deve ser bloqueada, se apropriado. Recomenda-se cautela ao usar ZOLADEX 3,6 mg em regimes de reprodução assistida em pacientes com síndrome do ovário policístico, pois pode haver aumento do recrutamento de folículos. Uso durante a gravidez e lactação: ZOLADEX não deve ser utilizado durante a gravidez, pois há um risco teórico de aborto ou anormalidade fetal se forem utilizados agonistas do LHRH na gravidez. Mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas antes do início do tratamento para excluir uma possível gravidez. Devem ser utilizados métodos anticoncepcionais não hormonais durante o tratamento. Somente após o retorno da menstruação poderão ser utilizados métodos contraceptivos hormonais. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes que ZOLADEX 3,6 mg seja utilizado para fertilização assistida. Quando empregado com esse fim, não há evidência clínica que sugira uma associação causal entre ZOLADEX 3,6 mg e qualquer anormalidade subsequente de desenvolvimento de óbito ou gravidez e parto. O uso de ZOLADEX durante o período de amamentação é contra-indicado. **Testes Laboratoriais:** A administração de ZOLADEX em doses terapêuticas resulta na supressão do sistema pituitário-gonadal. Os testes diagnósticos das funções pituitárias gonadotrófica e gonadal realizados durante o tratamento com ZOLADEX e até que o fluxo menstrual seja retomado podem apresentar resultados alterados devido a seu efeito supressor. Geralmente a função normal é restaurada dentro de 12 semanas após a interrupção do tratamento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não são conhecidas até o momento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Raros incidentes de reações de hipersensibilidade, entre as quais algumas manifestações de anafilaxia, foram reportados. Foram relatados artralgia, parestesias inespecíficas e *rashes* cutâneos, geralmente leves, que regrediram sem descontinuação do tratamento. Alterações na pressão sanguínea, que podem se manifestar sob forma de hipotensão ou hipertensão, foram ocasionalmente observadas em pacientes que estavam sob uso de ZOLADEX. As alterações são normalmente transitórias e resolvem-se durante a continuação da terapia ou após seu término. Raramente tais mudanças foram suficientes para exigir intervenção médica, incluindo cessação da terapia com ZOLADEX. Assim como para outros agentes desta classe, foram relatados casos muito raros de apoplexia hipofisária após a administração inicial de ZOLADEX 3,6 mg. Homens: Inicialmente, alguns pacientes com câncer de próstata podem sentir aumento temporário de dor óssea, a qual pode ser controlada sintomaticamente. Registraram-se casos isolados de obstrução uretral e compressão da medula espinal. Efeitos farmacológicos em homens incluem ondas de calor, sudorese e diminuição da densidade mineral óssea. Nos estudos clínicos controlados de ZOLADEX 3,6 mg, os seguintes eventos foram reportados como reações adversas maiores do que 5% dos pacientes: sintomas no trato urinário (inferior, letargia, dor (piora nos primeiros 30 dias), edema, infecção do trato respiratório superior, erupção cutânea, sudorese, anorexia, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, tontura, insônia e náusea. As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em mais de 1% e em menos de 5% dos pacientes tratados com goserrelina: Cardiovascular: arritmia, acidente cerebrovascular, hipertensão, infarto do miocárdio, dor no peito. Sistema nervoso central: ansiedade, depressão e cefaleia. Gastrointestinal: constipação, diarreia, úlcera e vômito. Metabólico / Nutricional: hipercalcemia, aumento de peso e gota. Gerais: calafrios e febre. Urogenital: insuficiência renal, obstrução urinária, infecção do trato urinário, inchaço e intumescência das mamas. Mulheres: Efeitos farmacológicos em mulheres incluem ondas de calor, sudorese, alteração da libido, que raramente requerem suspensão do tratamento. Cefaleia, alterações de humor, insônia, depressão, ressecamento vaginal e aumento temporário de dor óssea, a qual pode ser controlada sintomaticamente. Em mulheres com leiomiomas pode haver a degeneração dos mesmos. Pode ocorrer eritema no local da injeção. Assim como para outros agonistas do LHRH, foram reportadas formação de cisto ovariano. Síndrome de hiperestimulação ovariana associada ao uso de ZOLADEX 3,6 mg em combinação com gonadotrofinas. Raramente, em hipercalcemia no início do tratamento. Raramente, algumas mulheres poderão entrar na menopausa durante o tratamento com análogos dos estudos clínicos de ZOLADEX 3,6 mg a cada 28 dias para o tratamento de endometriose, os seguintes eventos foram reportados na frequência de 5% ou mais: vaginite, acne, seborréia, edema periférico, sintomas psicóticos, dor, dispareunia, infecção, aslênia, náusea, hirsutismo, insônia, dor na mama, dor abdominal, dor nas costas, síndrome de gripe, tontura, reação no local da aplicação, alteração na voz, faringite, alteração no cabelo, malícia, nervosismo, aumento de peso, câibra nas pernas, aumento de apetite, prurido e hipertensão. Os seguintes efeitos adversos não estão na lista acima, mas foram reportados na frequência de 1% ou mais: Cardiovascular: hemorragia, hipertensão, enxaqueca, palpitação e taquicardia. Sistema nervoso central: ansiedade, parestesia, sonolência e alteração do pensamento. Gastrointestinal: anorexia, constipação, diarreia, boca seca, dispênea e flatulência. Metabólico / Nutricional: edema. Gerais: reação alérgica, dor no tórax, febre e mal-estar. Urogenital: dismenorria, frequência urinária, infecção do trato urinário e hemorragia vaginal. Respiratório: bronquite, aumento da tosse, epistaxe, rinite e sinusite. Pele: alopecia, pele seca, erupção e descoloração da pele. Os olhos: ambliopia e secura nos olhos. Musculo-esquelético: artralgia e dores nas articulações. Hematológico: equimose. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: Adultos:** um *depot* de ZOLADEX de 3,6 mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 28 dias nos casos de: Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. E utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. Diminuição da espessura do endométrio, utilizado antes da ablação endometrial. Fertilização assistida: uma vez alijado o bloqueio hipofisário com ZOLADEX 3,6 mg, a superovulação e a captação de óvulo devem ser realizadas de acordo com as práticas normais. **Adultos:** um *depot* de ZOLADEX de 10,8 mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 12 semanas nos casos de: Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico da paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. E utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. **Idosos:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes idosos. **Crianças:** não é recomendado o uso de ZOLADEX em crianças. **Insuficiência renal:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal. **Insuficiência hepática:** não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática. **Técnicas de Administração:** O método adequado para a administração de ZOLADEX está descrito nas instruções abaixo: Verifique se não há danos na embalagem antes de sua abertura. Se a embalagem estiver danificada, a seringa não deverá ser utilizada. Não remove a seringa estéril da embalagem até imediatamente antes de seu uso. Verifique se não há danos na seringa e constate se o *depot* de ZOLADEX está dentro da seringa. Coloque o paciente em uma posição confortável, com a parte inferior do corpo discretamente levantada. Limpe com algodão uma área na parede abdominal inferior abaixo do umbigo. Examine o envoltório atenuado do produto e a seringa para verificar se existem danos. Remova a seringa e verifique que pelo menos parte do depósito de ZOLADEX esteja visível. Como ZOLADEX não é uma injeção líquida, não tente remover bolhas de ar, uma vez que isto pode deslocar o depósito do medicamento. Retire a aba de proteção plástica da seringa e descarte-a. Remova a cobertura da agulha. Segure a seringa em volta do tubo. **Pince com os dedos a pele do abdômen** e insira a agulha formando um ângulo de 30 a 45 graus em relação à pele, com a abertura da agulha voltada para cima. Continue a inserir no tecido subcutâneo até que a capa protetora toque a pele do paciente. Para administrar o *depot* de ZOLADEX, pressione o êmbolo até um ponto em que não mais consiga fazê-lo. Isso vai ativar a capa protetora. Você pode ouvir um "clique" e sentirá que a capa protetora, automaticamente, começará a deslizar para cobrir a agulha. Se o êmbolo não for TOTALMENTE pressionado, a capa protetora NÃO será ativada. Retire a agulha e deixe que a capa protetora deslize e recubra a agulha. Descarte a seringa em um coletor de agulhas apropriado. Faça um curativo leve apenas para proteção. **Nota:** A seringa de ZOLADEX não pode ser usada para aspiração. Se a agulha hipodérmica penetrar em um vaso sanguíneo de grande calibre, o sangue será visto instantaneamente no centro da seringa. Se um vaso for penetrado, remova a agulha do local de aplicação e inutilize a agulha e a seringa. Injete um novo produto em um outro local ainda na região abdominal. Na improvável necessidade de remoção cirúrgica de ZOLADEX, este poderá ser localizado por ultrassom. Atenção: no interior do envoltório há um disco contendo sílica gel para absorver a umidade. **PERIGO! NÃO COMER. SUPERDOSE:** Há experiência limitada com superdosagem em humanos. Nos casos em que ZOLADEX foi administrado em intervalo menor que o indicado ou administrado em altas doses, nenhum efeito adverso clinicamente relevante tem sido observado. Os testes em animais sugerem que nenhum outro efeito, senão os terapêuticos pretendidos, sobre as concentrações de hormônios sexuais e o sistema reprodutor, serão evidentes com doses mais altas de ZOLADEX. Se ocorrer uma superdose, deve ser feito o controle dos sintomas. **PACIENTES IDOSOS:** Vide Posologia. **PRODUTO NOVO, ESTE É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, ANDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO. MS - 11618.0043. Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097. Fabricado por: AstraZeneca - UK Limited - Macclesfield - Cheshire - Reino Unido. Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cota - SP - CEP 06707-000. CNPJ 60.318.797/0001-00. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Indústria Brasileira. Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CDS 12.02.03. Jun/04. Logo do SAC: 0800-145578.**

Patrocínio exclusivo

**Zoladex**<sup>®</sup>  
acetato de goserrelina

**AstraZeneca**   
**ONCOLOGIA**

Inovando pela vida.

**Casodex**<sup>®</sup>   
Bicalutamida