

Câncer de Próstata Localmente Avançado: Hormônio e Radioterapia

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 24 de junho de 2006

Participantes: Netto Jr NR, Ferreira U, Bretas FFH,
Santos Jr MW

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Descrever as principais recomendações nas diversas modalidades de tratamento do câncer de próstata localmente avançado.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 8.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata clinicamente diagnosticado como localmente avançado, correspondente ao estágio T3-T4 (TNM), é definido como um tumor não mais restrito ao órgão, sendo ainda passível de subestadiamento clínico entre 30% a 60% das vezes^{1,2}(B)³(D). Tal diagnóstico é feito com base em exame digital retal, imagem e biópsia.

O tratamento dos tumores neste estágio clínico tem os seguintes objetivos:

- Possibilidade de cura;
- Controle da progressão local com diminuição da morbidade;
- Melhora da qualidade de vida.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

PROSTATECTOMIA RADICAL (PR) EXCLUSIVA

A perspectiva de bons resultados da PR em pacientes com estágio T3 baseia-se na remoção completa do tumor e tecidos adjacentes¹(B)⁴(C). Os tumores de grande volume têm tendência à extensão póstero-lateral, com extensão extracapsular pelos espaços perineurais, que favorecem a disseminação tumoral⁴(C).

O conhecimento dos limites anatômicos e o comportamento biológico da neoplasia são determinantes para a adequada técnica cirúrgica⁵(A)^{2,6-8}(B)⁹(C).

A ressecção ampla da próstata, em bloco com estruturas laterais que contêm os feixes vasculo-nervosos, confirma infiltração neoplásica em 30% a 60% dos espécimes cirúrgicos⁵(A)^{1,2,10}(B)³(D). Assim, não se deve preservar essas estruturas para tumores T3 sob risco de comprometimento de critérios oncológicos.

Destaque-se, ainda, que 20% a 25% dos pacientes com tumores palpáveis (zona periférica) têm margens positivas na face posterior, retal da próstata⁵(A)⁸(B)⁹(C).

Nos tumores apicais, que apresentam possibilidades significativas de margens positivas, é recomendável o emprego de biópsias de congelação^{5(A)8(B)9(C)}. Raciocínio análogo é válido para suspeita de invasão do colo vesical, situação em que se deve sacrificar as fibras circulares do colo vesical.

As informações apresentadas mostram que a PR, se indicada nesses tumores, deve ser abrangente, incluindo a retirada de tecidos periprostáticos, procurando alcançar a eficácia de uma operação oncológica, incluindo uma ressecção linfonodal mais extensa^{5(A)7,8(B)9(C)}.

COMPLICAÇÕES

Com os avanços da técnica cirúrgica, a maioria das complicações peri e pós-operatórias é menos comum que há 20 anos, em séries contemporâneas^{6(B)} e não difere significativamente das complicações cirúrgicas para doença localizada. A necessidade de ressecção dos feixes vâsculo-nervosos, além de levar à disfunção erétil, aumenta a probabilidade de incontinência urinária pós-cirúrgica^{11(B)}.

RECOMENDAÇÃO

Nos tumores localmente avançados, a indicação da prostatectomia radical como tratamento isolado é controversa, podendo ser recomendada apenas em casos muito selecionados. Quando, porém, for realizada a cirurgia, é recomendável a ressecção ampla.

TRATAMENTO HORMONAL NEOADJUVANTE A PROSTATECTOMIA RADICAL

Apesar de alguns trabalhos serem favoráveis ao uso do tratamento hormonal neoadjuvante

(THN), a maioria dos autores o considera recomendável somente em protocolos clínico-experimentais. A ausência de dados de longo prazo quanto à sobrevida desses pacientes reforça a não recomendação clínica do THN. Os estudos analisados mostram que o THN à cirurgia diminui a taxa de margens cirúrgicas positivas, aumenta a taxa de tumor confinado ao órgão e causa redução do estágio tumoral^{12-28(A)29,30(B)}. No entanto, nos estudos que dispõem de dados de longo prazo sobre recorrência e sobrevida^{5,12,13,18,28,31(A)32(D)}, não se observou melhora da sobrevida ou da taxa de recorrência com THN (exceto em um estudo^{30(B)}, no qual houve melhora da sobrevida livre de recorrência para o subgrupo de pacientes com antígeno prostático específico (PSA) maior que 20 ng/ml). Com esse último trabalho, abre-se uma janela para a investigação sobre o benefício da THN nos tumores mais avançados.

RECOMENDAÇÃO

Não há recomendação para o uso de tratamento hormonal neoadjuvante à cirurgia, nos casos de câncer de próstata localmente avançado, restringindo seu uso somente aos protocolos clínico-experimentais.

TRATAMENTO HORMONAL ADJUVANTE A PROSTATECTOMIA RADICAL

Estudos controlados, prospectivos, avaliando tratamento adjuvante para esses pacientes, mostraram benefícios quanto à sobrevida livre de doença com o emprego de programas de hormonioterapia, que incluem goserelina^{33(A)}, goserelina e acetato de ciproterona^{34(A)} e análogo LH-RH associado a antiandrogênios^{35(A)}.

Estudo multiinstitucional comparando bicalutamida 150 mg/dia versus placebo para

tumores localizados ou localmente avançados (T1b-T4, N0-NX, MO)^{36,37}(A), no qual os pacientes foram randomizados para prostatectomia radical, radioterapia ou observação, mostrou, no período mediano de três anos, que a bicalutamida reduziu significativamente o risco de progressão tumoral^{36,37}(A).

A sobrevida global necessita, todavia, de maior tempo de observação. Nesse estudo, entretanto, a qualidade de vida mostrou-se melhor no grupo com antiandrogênios não esteróides, quando comparada aos bloqueios convencionais, principalmente quanto ao interesse sexual e à capacidade física^{36,37}(A)³⁸(B)³⁹(D).

RECOMENDAÇÃO

Pacientes portadores de tumores loco-regionalmente avançados (T3-T4) ou com PSA detectável no pós-operatório podem beneficiar-se com o tratamento hormonal adjuvante (THA). Embora constitua tema polêmico, o emprego de antiandrogênios não-esteróides, como monoterapia, oferece uma alternativa atraente, principalmente quando se avalia a qualidade de vida.

Quanto à duração, a hormonioterapia deve ser contínua, embora conceitos recentes de tratamento intermitente devam ser considerados individualmente. A vantagem em termos de “sobrevida livre de progressão” deve ser cotejada com os potenciais efeitos adversos da terapia. Somente um seguimento de longo prazo poderá determinar se a redução do risco de progressão irá traduzir-se em benefício quanto à sobrevida global.

RADIOTERAPIA

O uso de radioterapia pode estar indicado em pacientes com tumor da próstata localmente avançado^{40,41}(A)⁴²(B)^{43,44}(D). Há considerável controvérsia sobre o melhor tratamento para pacientes com expectativa de vida menor que cinco anos, se é a radioterapia ou a hormonioterapia⁴¹(A)⁴²(B). O uso de radioterapia externa é o tratamento mais apropriado para os pacientes com câncer de próstata localmente avançado que irão receber radiação⁴²(B)⁴³(C). Os resultados da radioterapia são similares aos da cirurgia, mas a morbidade da radioterapia é menor^{40,41,45}(A).

RADIOTERAPIA CONVENCIONAL X CONFORMACIONAL

A radioterapia conformacional tem o potencial de diminuição absoluta, de até 30%, no risco de complicações e de aumentar o controle tumoral⁴⁶(B). Estudos randomizados que compararam a radioterapia convencional com a conformacional, ambas em doses habituais⁴⁷⁻⁴⁹(A), demonstram que a radioterapia conformacional reduz o índice de toxicidade anorectal ao menos da metade (de 16% para 8%) e é capaz de atingir doses mais altas do que a radioterapia convencional, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais⁵⁰(A).

DOSE DE RADIOTERAPIA

A dose de radioterapia aplicada tem correlação direta com o controle da doença. Estudos que usaram doses mais altas tiveram melhores resultados, de acordo com uma revisão sistemática da literatura⁵⁰(A), que incluiu 22 estudos com um total de 11.297 pacientes. Entretanto, nessa mesma revisão, não foi possível quantificar de forma confiável a melhora da sobrevida global⁵¹(A).

Houve uma tendência para melhor resultado no grupo que recebeu tratamento conformacional. Um estudo randomizado comparando radioterapia conformacional de 70Gy contra 78Gy mostrou melhora no segundo grupo, em termos de tempo para progressão da doença. Esse estudo, porém, incluiu também pacientes com doença precoce⁵²(A).

USO DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDADE MODULADA

O uso de radioterapia com intensidade modulada permite que se atinjam doses de mais de 80Gy diretamente no tumor, preservando os tecidos vizinhos⁵³(B), o que decresce a toxicidade. Uma recente revisão sistemática da literatura, feita para um estudo de análise econômica, detectou que há evidências de que a radioterapia de intensidade modulada é capaz de evitar efeitos colaterais, mesmo atingindo doses mais altas⁵⁴(D). Não houve, porém, como fazer a avaliação de custo-efetividade proposta. Ainda não há resultados definitivos sobre o impacto da radioterapia de intensidade modulada na sobrevida global.

IRRADIAÇÃO APENAS DA PRÓSTATA OU DA PELVE TOTAL

A incidência de metástases linfonodais nos pacientes com câncer da próstata localmente avançado pode chegar a 40%¹⁰(B). Não há dados de estudos randomizados que comprovem o benefício de realizar a irradiação na pelve inteira. Porém, alguns estudos indicam que podem existir vantagens na irradiação total da pelve⁵⁵(A)⁵⁶(B). Várias classificações de risco objetivam determinar a chance de metástases linfonodais a partir das características do tumor, para que se indique ou não radioterapia. Não há estudos randomizados que comprovem a eficácia dessas classificações, que são, entretanto, largamente utilizadas.

RECOMENDAÇÃO

Pacientes com neoplasia da próstata avançada com indicação de radioterapia:

- A opção inicial é a radioterapia externa conformacional;
- O uso de radioterapia com intensidade modulada é opcional;
- Uso de classificações de risco para determinar os campos de radioterapia (pelve total x próstata apenas) pode ser utilizado em função da experiência clínica acumulada, mas o impacto dessa estratégia em termos de sobrevida e incidência de complicações ainda não foi adequadamente avaliado.

BLOQUEIO HORMONAL EXCLUSIVO

Pacientes com câncer da próstata localmente avançado, estágios T3-T4, Nx, MO, têm sido tratados com cirurgia, radioterapia isolada ou combinada com bloqueio hormonal, e somente com bloqueio hormonal, com resultados variáveis. O uso isolado de bloqueio hormonal nesse estágio da doença foi, até o momento, estudado em cinco estudos randomizados, alguns já antigos (antes da era do PSA)⁵⁷(D).

O estudo VACURG 1 (*Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group*), cujos resultados foram publicados em 1972⁵⁷(D) e atualizados em 1988 por Byars⁵⁸(D), demonstrou ser a dose de dietilestilbestrol (DES) 5 mg inferior a placebo ou orquiectomia mais placebo na sobrevida global, devido à maior mortalidade cardiovascular nos pacientes em uso de DES 5 mg. Contudo, o tempo de progressão da doença foi maior nos três grupos em que houve bloqueio hormonal, comparado com o grupo somente placebo, sugerindo que o bloqueio

hormonal precoce poderia influenciar o curso da doença.

O segundo estudo VACURG comparou placebo com três doses de DES, 0,2 mg, 1 mg e 5 mg, em 508 pacientes, dos quais 294 corresponderia a, atualmente, doença localmente avançada. A sobrevida global foi maior para o grupo placebo do que nos grupos DES 0,2 e 5 mg, mas nenhuma diferença foi vista entre o grupo placebo ou o grupo DES 1 mg. Contudo, uma revisão desse mesmo estudo, realizada 15 anos depois⁵⁸(D), demonstrou significativa melhora na sobrevida global nos pacientes com DES 1 mg do que com os outros tratamentos, uma vez que a dose de 5 mg resultou em maior mortalidade cardiovascular, e a dose de 0,2 era insuficiente para controlar o tumor.

O protocolo EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), publicado em 1986, comparou DES 1 mg com acetato de ciproterona 250 mg ao dia e acetato de medroxiprogesterona 500 mg, IM, por oito semanas, e então 200 mg ao dia, via oral⁵⁹(A). Considerando apenas os resultados dos 89 homens com doença localmente avançada incluídos nesse estudo, houve maior sobrevida global para os pacientes que receberam DES ou ciproterona. A sobrevida livre de doença foi significativamente maior nos grupos com DES e ciproterona. Uma vez que a medroxiprogesterona não efetua um bloqueio androgênico eficiente, esse estudo parece demonstrar as vantagens do bloqueio hormonal imediato no tratamento do tumor localmente avançado. Cabe a esse estudo as mesmas críticas feitas ao estudo VACURG.

O estudo MRC (*Medical Research Council*), publicado em 1992, comparou o uso da

orquiectomia isolada com radioterapia ou radioterapia mais orquiectomia em 277 homens com doença localmente avançada⁶⁰(A). Os pacientes randomizados para radioterapia isolada foram submetidos à orquiectomia quando havia evidência de progressão da doença. Após quatro anos de seguimento médio, a incidência de progressão da doença por metástases foi significativamente inferior nos grupos em que havia sido executada a orquiectomia, novamente sugerindo que o bloqueio androgênico imediato retarda o início da progressão da doença. Contudo, esse estudo não mostrou diferença na sobrevida global dos pacientes, talvez devido ao curto tempo de seguimento.

O seguinte estudo MRC, desenhado para analisar esses dados com mais profundidade, comparou bloqueio hormonal imediato com tardio em 938 pacientes com estágio clínico T2-T4, Nx, MO ou M1 assintomáticos⁶¹(A). Destes, 503 não tinham evidência de metástases na cintilografia óssea. Nos pacientes com tratamento tardio, o bloqueio era instituído, de acordo com a decisão de cada médico quando havia progressão da doença. A ocorrência de obstrução ureteral, fratura patológica e compressão medular foi o dobro entre os pacientes sem bloqueio imediato. Somente 14% dos pacientes com bloqueio imediato necessitaram de RTU de próstata, comparados a 30% daqueles que usaram bloqueio tardio. Após um seguimento médio de 7 anos, 71% dos pacientes com bloqueio tardio haviam morrido versus 62% daqueles tratados de imediato. Tanto a sobrevida global ($p = 0,02$) quanto a sobrevida doença-específica ($p = 0,001$) foram significativamente maiores no grupo que recebeu bloqueio imediato.

Em relação ao tipo de bloqueio androgênico mais indicado, se bloqueio completo,

também denominado bloqueio máximo, ou apenas testicular, existe ainda controvérsia. O *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Study*⁶²(A) é talvez a meta-análise mais importante até hoje publicada sobre este assunto. Inclui a análise de 27 pesquisas multicêntricas, randomizadas e bem elaboradas, com um total de 8.275 homens estudados com seguimento médio de cinco anos. Do total, 88% dos pacientes tinham doença metastática e 12% apresentavam tumor localmente avançado. A sobrevida em cinco anos foi de 25,4% nos pacientes em bloqueio androgênico máximo (BAM) e 23,4% nos pacientes castrados ou usando análogo LH-RH. Essa diferença não foi significativa. Uma revisão de estudos publicados até 2000 concluiu que, no presente momento, não há suporte para o uso combinado de antiandrógenos e castração cirúrgica, ou clínica para pacientes com câncer metastático de próstata⁶³(D).

RECOMENDAÇÃO

Quando o tratamento com intenção curativa não estiver indicado, o bloqueio androgênico pode ser realizado precocemente para diminuir a morbidade local e retardar o aparecimento de metástases. O aumento da sobrevida global é detectado somente com seguimentos de longo prazo, devendo-se considerar os custos do tratamento e suas complicações na decisão terapêutica.

O bloqueio androgênico completo não apresenta vantagens significativas quando comparado ao bloqueio simples.

CONFLITO DE INTERESSE

Bretas FFH: Recebeu honorários por apresentação em palestras da Novartis e para pesquisa da Astra Zeneca.

REFERÊNCIAS

1. Morgan WR, Bergstralh EJ, Zincke H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology* 1993;41:113-20.
2. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51.
3. Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughn Jr ED. eds. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 2865-6.
4. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142:763-8.
5. Soloway MS, Sharifi R, Waysman Z. Radical prostatectomy alone vs radical prostatectomy preceded by androgen blockade in cT2b prostate cancer - month results (abstract). *J Urol* 1997;157:160.
6. Dilliogluligil O, Leibman BD, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1997;157:1760-7.
7. Hawkins CA, Bergstralh EJ, Zincke H. Influence of DNA ploidy on progression and survival in patients with stage pT3 prostate cancer following radical prostatectomy. *J Urol* 1994;151(suppl):255A.
8. 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; 152(5 Pt 2):1850-7.
9. Cheng WS, Frydenberg M, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, Zincke H. Radical prostatectomy for pathologic stage C prostate cancer: influence of pathologic variables and adjuvant treatment on disease outcome. *Urology* 1993;42:283-91.
10. Partin AW, Borland RN, Epstein JI, Brendler CB. Influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer with established capsular penetration. *J Urol* 1993;150:142-8.
11. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156:1707-13.
12. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year followup. *J Urol* 1998;159:2013-17.
13. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:561-6.

14. Bonney WW, Schned AR, Timberlake DS: Neoadjuvant androgen ablation for localized prostatic cancer: pathology methods, surgical end points and meta-analysis of randomized trials. *J Urol* 1998;160:1754-60.
15. Debruyne FM, Witjes WP, Schulman CC, van Cangh PJ, Oosterhof GO. A multicentre trial of combined neoadjuvant androgen blockade with Zoladex and flutamide prior to radical prostatectomy in prostate cancer. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment. *Eur Urol* 1994;26 Suppl 1: 4.
16. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz LH, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001; 166:500-6.
17. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MA, Mador D, Fradet Y, et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol* 1996; 156:873-7.
18. Goldenberg SL. A randomized trial of neoadjuvant androgen withdrawal therapy prior to radical prostatectomy: 24 months post-treatment PSA results. *J Urol* 1997; 157(Suppl):ABS 357.
19. Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, et al. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol* 1996;29:413-9.
20. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett M, Barkin J, Chetner M, Fradet Y, et al. CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. Canadian Urologic Oncology Group. *Urology* 1999;53:757-63.
21. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M, et al. Downstaging by combination therapy with flutamide and an LHRH agonist before radical prostatectomy. *Cancer Surv* 1995; 23:149-56.
22. Labrie F, Dupont A, Cusan L, Gomez J, Diamond P, Koutsilieris M, et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and lupron: the first controlled and randomized trial. *Clin Invest Med* 1993;16:499-509.
23. Labrie F, Dupont A, Cusan L, Gomez J, Emond J, Monfette G. Combination therapy with flutamide and medical (LHRH agonist) or surgical castration in advanced prostate cancer: 7-year clinical experience. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37:943-50.
24. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M, et al. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* 1997;49(3A Suppl): 56-64.
25. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaqqi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year

- follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000; 38:706-13.
26. Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? *J Urol* 2000;164:1465-72.
27. Selli C, Montironi R, Bono A, Pagano F, Zattoni F, Manganelli A, et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:508-13.
28. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bN0M0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002; 167:112-6.
29. Bono AV, Pagano F, Montironi R, Zattoni F, Manganelli A, Selvaqqi FP, et al. Effect of complete androgen blockade on pathologic stage and resection margin status of prostate cancer: progress pathology report of the Italian PROSIT study. *Urology* 2001;57:117-21.
30. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791-4.
31. Witjes WPJ. Neoadjuvant combined androgen deprivation therapy in locally confined prostatic carcinoma: 3-4 years of follow-up of a European randomized study. *J Urol* 1998;159(suppl):254.
32. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, 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.
33. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013-21.
34. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337:295-300.
35. Wirth MP. Randomized multicenter trial on adjuvant flutamide therapy in locally advanced cancer after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1997;80(suppl 2):Abs 263.
36. 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; 168:429-35.
37. Wirth MP. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate or adjuvant therapy in 8113 men with localized or locally advanced prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20(Pt 1):177 (abs 705).
38. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-82.
39. Iversen P. Quality of life issues relating to endocrine treatment options. *Eur Urol* 1999;36 Suppl 2:20-6.
40. Aro J, Haapiainen R, Kajanti M, Rannikko S, Alfthan O: Orchiectomy, estrogen therapy and radiotherapy in locally advanced (T3-4 M0) prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988; 110:103-7.
41. Akakura K, Isaka S, Akimoto S, Ito H, Okada K, Hachiya T, et al. Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology* 1999;54:313-8.
42. del Regato JA, Trailins AH, Pittman DD. Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:197-201.
43. Babaian RJ, Zagars GK, Ayala AG. Radiation therapy of stage C prostate cancer: significance of Gleason grade to survival. *Semin Urol* 1990;8:225-31.
44. Scardino PT. Prostate cancer practice guidelines in oncology - v. 1.2002. Available at [www.nccn.org]. National comprehensive cancer network guidelines in CD 2003.
45. Hanks GE. Radiotherapy or surgery for prostate cancer? Ten and fifteen-year results of external beam therapy. *Acta Oncol* 1991; 30:231-7.
46. Austin-Seymour M, Caplan R, Russell K, Laramore G, Jacky J, Wootton P, et al. Impact of a multileaf collimator on treatment morbidity in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1065-71.
47. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-72.
48. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:727-34.

49. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, Law M, Dearnaley DP, Horwich A, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol* 1997; 42:121-36.
50. Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P. Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;167:123-6.
51. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1200-8.
52. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-11.
53. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-9.
54. Medical services advisory committee (MSAC) 2002 (MSAC application 1038). Conformal radiation therapy. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC); 2002. Disponível em URL:<http://www.msac.gov.au/reports.htm>].
55. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M 3rd. Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1055-62.
56. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M 3rd. Identification of a high-risk clinically localized prostate cancer subgroup receiving maximum benefit from whole-pelvic irradiation. *Cancer J Sci Am* 1998;4:370-7.
57. Byar DP. Treatment of prostatic cancer: studies by the Veterans Administration cooperative urological research group. *Bull N Y Acad Med* 1972;48:751-66.
58. Byar DP, Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: results o the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988;7:165-70.
59. Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardenois B, de Pauw M, et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986; 136:624-31.
60. Fellows GJ, Clark PB, Beynon LL, Boreham J, Keen C, Parkinson MC, et al. Treatment of advanced localised prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy, or combined treatment. A Medical Research Council Study. *Urological Cancer Working*

- Party—Subgroup on Prostatic Cancer. Br J Urol 1992;70:304-9.
61. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol 1997;79:235-46.
62. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000; 355:1491-8.
63. Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? J Urol 2000;164:3-9.