



CANCER DE PRÓSTATA

TRATAMENTO COM BRAQUITERAPIA



CANCER DE PRÓSTATA - TRATAMENTO COM BRAQUITERAPIA

Autoria: Sociedade Brasileira de Radioterapia

Participantes: Hanna SA, Pimentel L.

Elaboração final: 21 de março de 2017.

Sumário

CANCER DE PRÓSTATA - TRATAMENTO COM BRAQUITERAPIA.....	2
Método de coleta de evidências:.....	5
Dúvidas Clínicas:	5
Grau de recomendação e força de evidência:	6
Objetivo:.....	6
Conflito de interesse:.....	6
INTRODUÇÃO	7
A braquiterapia de baixa taxa de dose é uma opção igualmente efetiva como monoterapia?.....	11
Recomendação	12
Recomendação:	14
A braquiterapia de baixa taxa de dose é uma opção efetiva como reforço de dose após radioterapia externa?.....	14
Recomendação	15
A braquiterapia de alta taxa de dose é uma opção efetiva como reforço de dose após radioterapia externa?	15
Recomendação:	16
A braquiterapia de baixa taxa de dose é menos tóxica que as outras opções terapêuticas para o câncer de próstata?	16
Recomendação:	18
A braquiterapia de alta taxa de dose é menos tóxica que as outras opções terapêuticas para o câncer de próstata?	18
Recomendação:	19
A braquiterapia de baixa ou de alta taxa de dose impactam menos em qualidade de vida?	19
Recomendação:	21
REFERÊNCIAS.....	22
ANEXO I.....	27
Pergunta Estruturada.....	27
Estratégia de Busca de Evidência	27
PubMed-Medline	28
Cochrane, EMBASE, Lilacs	28
Busca manual.....	29

Seleção dos estudos	29
Idioma.....	29
Segundo a publicação.....	29
Avaliação crítica e força da evidência.....	30
Recuperação dos trabalhos	30
Extração dos resultados.....	30
Análise e expressão dos dados.....	31
Análise e expressão dos dados.....	31
Descrição da evidência.....	31

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **portadores de câncer primário de próstata**, **I** de indicador **estádios iniciais e candidatos a tratamento com intenção curativa** e **O** de desfecho **de segurança, a toxicidade e a efetividade das técnicas de radioterapia (RT)**.

Através da elaboração de sete questões clínicas relevantes e relacionadas com a temática proposta, a partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline - Pubmed; Embase - Elsevier; Lilacs - Bireme; Cochrane Library - Registro de Ensaio Controlado. Foram recuperados 346 estudos, sendo que, destes, 70 tiveram seus resumos revisados e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 18 trabalhos foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

Dúvidas Clínicas:

1. A braquiterapia de baixa taxa de dose é uma opção igualmente efetiva como monoterapia?
2. A braquiterapia de alta taxa de dose é uma opção igualmente efetiva como monoterapia?
3. A braquiterapia de baixa taxa de dose é uma opção efetiva como reforço de dose após radioterapia externa?
4. A braquiterapia de alta taxa de dose é uma opção efetiva como reforço de dose após radioterapia externa?
5. A braquiterapia de baixa taxa de dose é menos tóxica que as outras opções terapêuticas para o câncer de próstata?
6. A braquiterapia de alta taxa de dose é menos tóxica que as outras opções terapêuticas para o câncer de próstata?

7. A braquiterapia de baixa ou de alta taxa de dose impactam menos em qualidade de vida?

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:

Apresentar as principais evidências em relação à segurança, a toxicidade e a efetividade das técnicas de radioterapia (RT) para pacientes com câncer de próstata em estádios iniciais.

Conflito de interesse:

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia mais frequente em homens e sua incidência vêm aumentando nas últimas décadas. As principais razões para isso são a elevação da perspectiva de vida, a presença marcante do estilo de vida ocidental (sedentarismo e dieta altamente calórica) e o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais apurados.

Em todo o mundo, em 2008, foram estimados 903 mil casos novos de câncer de próstata com 258 mil mortes atribuídas a doença, o que o tornou o segundo câncer mais comumente diagnosticado em homens¹. Embora globalmente represente 9,7% dos tumores no homem, essa distribuição difere entre os países desenvolvidos, onde alcança 15,3%, enquanto nos países em desenvolvimento representa apenas 4,3%².

Para o ano de 2014, nos Estados Unidos, foram diagnosticados 233 mil casos novos e cerca de 29,5 mil mortes relacionadas ao câncer de próstata³.

No Brasil, para o ano de 2014, contabilizaram-se 68800 casos novos de câncer da próstata. Esses valores correspondem a um risco de 62 casos novos a cada 100 mil homens⁴.

A descoberta do antígeno prostático específico (PSA) há três décadas revolucionou o diagnóstico e o tratamento do câncer de próstata. Observou-se aumento da detecção precoce, na maioria das vezes, em indivíduos assintomáticos⁵.

A avaliação clínica diagnóstica inicial visa determinar a precisa extensão da doença, o que traz implicações prognósticas, e indica o tratamento mais adequado. Associado ao estadiamento TNM⁶, que inclui o exame digital do reto, os fatores mais importantes

a serem analisados para decisão terapêutica são o grau histológico do tumor através do escore de Gleason, o valor do PSA, a idade e a presença de comorbidades^{7,8,9}. Dessa forma, os pacientes são agrupados pelo prognóstico de acordo com essas variáveis:

- Baixo risco: PSA \leq 10 ng/ml e Gleason \leq 6 e estadió T \leq 2a
- Risco intermediário: um dos critérios acima não cumprido
- Alto risco: dois dos critérios acima não cumpridos, ou Gleason $>$ 7 ou T $>$ 2b ou PSA $>$ 20 ng/ml

Nos tumores precoces, o tratamento radical loco-regional pode alterar o curso natural da doença diminuindo a progressão local, as metástases à distância e a morte pelo câncer de próstata^{10,11,12}.

A terapêutica ideal para o câncer de próstata localizado ainda é objeto de controvérsias. A longa história natural dos tumores iniciais e de baixo risco faz com que nem todos os pacientes necessitem de tratamento se a expectativa de vida for menor do que 10 anos (vigilância ativa)¹³.

Várias alternativas de tratamento podem ser empregadas no manejo inicial como monoterapia ou terapia combinada, como a prostatectomia radical, a RT externa e a braquiterapia (BT). Contudo, não há ainda comparação direta entre as três modalidades baseada em estudos clínicos randomizados.

A BT vem sendo utilizada no câncer de próstata desde o século passado. Porém, na década de 80 ocorreram incorporações à técnica historicamente descrita que a deixaram mais sistematizada, como o uso de imagens em tempo real para orientar a colocação dos isótopos, o planejamento computadorizado, e por último e a abordagem transperineal – menos invasiva e tóxica.

De fato, em comparação às outras modalidades, a BT torna-se atrativa por alguns motivos: sua suposta menor invasividade e toxicidade quando comparada à cirurgia e mesmo à irradiação externa; por permitir ao paciente o retorno mais rápido do paciente às atividades normais; e finalmente por ser um tratamento que gera menos custos¹⁴.

A seguir serão apresentadas perguntas práticas a serem respondidas por esta diretriz. A BT (também chamada de implante) pode ser dividida em duas modalidades:

- Braquiterapia de alta taxa de dose (BATD): uso de uma fonte de irídio 192 com alta atividade, comandado por um sistema remoto que percorre várias agulhas alocadas estrategicamente na próstata e depois “sai” do paciente (implante temporário)
- Braquiterapia de baixa taxa de dose (BBTD): uso de sementes de iodo-125 (I-125) ou paládio-103 (Pd-103), colocadas em agulhas que serão inseridas estrategicamente na próstata e ficarão permanentemente lá, permitindo a liberação da dose irradiante (implante permanente)

Ambas as modalidades são semelhantes em termos de complexidade, e usualmente seguem os seguintes passos:

- Preparo pré-implante (dieta sem resíduos, preparo intestinal, visita pré-anestésica, etc)
- Anestesia
- Pré-planejamento (colocação do paciente em posição propícia para o implante e aquisição de imagens de ultra-som para determinar a estratégia da colocação do material radioativo), também chamado de estudo volumétrico
- Planejamento médico e físico
- Implante propriamente dito: é a colocação das agulhas de BT, guiadas por um *template* (instalado em um dispositivo chamado *stepper unit* ou preso ao períneo do paciente com fios de sutura e pontos na pele) e por ultra-som (também pode ser usada fluoroscopia caso disponível)
- Cistoscopia para inventário das vias urinárias caso disponível

- Dosimetria pós-implante (realização de uma tomografia para conferência do posicionamento do material radioativo) – realizada somente em implantes de baixa taxa de dose

	Alta taxa de dose	Baixa taxa de dose
Tipo do implante	Temporário	Permanente
Anestesia	Sim	Sim
Pré-planejamento	Sim	Sim
Ambulatorial	Sim	Não
Número de procedimentos	Mais de Um	Um
Conferência em tempo real	Sim	Sim
Dosimetria pós-implante	Não	Sim
Preparo pré-procedimento	Sim	Sim

EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS

A braquiterapia de baixa taxa de dose é uma opção igualmente efetiva como monoterapia?

Para os pacientes de baixo risco há dois estudos aleatorizados que compararam a BT com a cirurgia no tratamento – monoterapia – de pacientes com tumores localizados^{15,16}(A).

Estudo multicêntrico norte-americano e canadense envolveu 263 pacientes com tumores localizados da próstata e comparou a prostatectomia radical com a BBTD (144Gy). Com 5,3 anos de seguimento mediano, os valores de PSA atingidos pelos 2 grupos foram de 0,05 ng/ml e 0,05 ng/ml, demonstrando controle bioquímico equivalente¹⁵(A).

Estudo semelhante de instituições italianas envolveu 200 pacientes com tumores de baixo risco e idade mediana de 65 anos. Aos 5 anos de seguimento, 174 deles puderam ser analisados. As taxas de sobrevida livre de falha bioquímica foram de 91% para o grupo da cirurgia e de 91,7% para a BBTD, sem atingir significância estatística ¹⁶(A).

A comparação entre a monoterapia com BT e a RT externa é objeto de alguns estudos observacionais. Série norte-americana envolveu 282 pacientes com tumores de baixo risco (137 tratados com BT e 145 tratados com RT externa). Em seguimento de 5 anos, houve 8% e 8% de recidivas em cada grupo (p=0,09), com perfil de toxicidades semelhante¹⁷(C).

Estudo de revisão de literatura médica selecionou apenas artigos envolvendo todas modalidades terapêuticas para câncer de próstata localizado e estratificados por grupos de risco, que tivessem pelo menos 100 pacientes e 5 anos de seguimento, entre 2000 e

2010. Dentre 18000 estudos selecionados, 848 preencheram os critérios acima. Destes, 3% envolviam ultra-som de alta intensidade (do inglês HiFU – *high intensity focused ultrasound*), 5% de prostatectomia robótica, 9% de prostatectomia radical aberta, 15% de RT externa com prótons, 16% de crioterapia, 18% de RT externa com fótons, e 31% com BT (ambas modalidades). Mais de 50 mil pacientes foram analisados. Na comparação dos desfechos (principalmente sobrevida livre de progressão de PSA), a BT apresentou resultados similares aos da cirurgia e RT externa para pacientes de riscos baixo e intermediário, mas não para os pacientes de alto risco, que se beneficiaram de terapias combinadas ¹⁸(B).

A Sociedade Americana de Braquiterapia e Associação Americana de Urologia indicam que os melhores candidatos a serem submetidos à BT de próstata são os pacientes com doença de baixo risco ^{19,20}(B). Ressalvas devem ser feitas para os doentes com câncer de próstata de risco intermediário, uma vez que dentro deste grupo há indivíduos com prognóstico favorável e que possivelmente poderiam ser também tratados com BT. Pacientes com características de baixo volume doença (total de tecido invadido na biópsia < 50%), padrão 3 predominante de Gleason (3+4 e não 4+3) e ausência de invasão perineural seriam os candidatos a receber monoterapia com BT.

Recomendação:

Em pacientes com doença de baixo risco, a BBTD é efetiva como monoterapia, com base em nível de evidência consistente.

1. A **braquiterapia** de alta taxa de dose é uma opção igualmente efetiva como monoterapia?

Não há comparações formais em estudos clínicos entre BATD e outras modalidades.

Estudo de fase 2 norte-americano envolveu 110 pacientes com tumores de riscos baixo e intermediário para tratamento com monoterapia com BATD (três tipos de dose foram utilizados: 34Gy em 4 frações, 36Gy em 4 frações e 31,5Gy em 3 frações com intervalos de 6 horas entre elas). Hormonioterapia foi permitida. As toxicidades agudas observadas foram relativamente altas, porém em 30 meses de seguimento mediano não houve nenhuma recidiva bioquímica²¹(C).

Estudo retrospectivo uni-institucional envolveu 77 pacientes tratados com monoterapia com BATD (três implantes com dose de 15Gy cada, a cada 3 semanas). Hormonioterapia foi permitida nos pacientes com tumores de alto risco. Em seguimento mediano de 57 meses, a sobrevida global, o controle bioquímico e o controle local foram respectivamente de 98,7%, 96,7% e 96,9%²²(C).

Estudo retrospectivo uni-institucional envolveu 351 pacientes também tratados com BATD como monoterapia (4 frações de 9,5Gy com intervalo de 14 dias entre elas), porém apenas pacientes com tumores de baixo risco foram incluídos e hormonioterapia não fora permitida. Aos 5 anos de seguimento, o controle bioquímico e a sobrevida livre de metástases foram respectivamente 99% e 98%²³(C).

A Sociedade Americana de Braquiterapia recomenda especificamente para a indicação de BATD, que o procedimento seja realizado apenas em pacientes de riscos baixo e intermediário como monoterapia, em caráter investigacional ²⁴(B).

Recomendação:

Não há evidência consistente para recomendação de BATD como monoterapia em pacientes com neoplasia localizada de próstata.

A braquiterapia de baixa taxa de dose é uma opção efetiva como reforço de dose após radioterapia externa?

Há respaldo baseado em séries observacionais, porém sem uma comparação direta baseada em estudos aleatorizados.

O RTOG 0019 é um estudo de fase 2 que incluiu 138 pacientes predominantemente de risco intermediário para tratamento baseado em RT externa (prescrição de 45Gy) direcionada à próstata e vesículas seminais, seguido de um reforço de dose através de BBTD (prescrição de 108Gy). Em 48 meses de seguimento mediano, a taxa de falha bioquímica observada foi de 14% ²⁵(B).

Estudo observacional uni-institucional mostrou o acompanhamento de 223 pacientes com tumores de próstata estadios T1 e T3 submetidos à RT externa (45Gy) seguida de BBTD (I-125 ou Pd-103). Em 15 anos de seguimento, a sobrevida livre de falha de PSA foi de 74% para toda a amostra. Classificados segundo grupos de risco, os pacientes de riscos baixo, intermediário e alto apresentaram para o mesmo desfecho respectivamente 85,8%, 80,3% e 67,8% (p=0,002) ²⁶(C).

Recomendação:

Não há evidência consistente para recomendação de BBTD como reforço de dose após radioterapia externa em pacientes com neoplasia localizada de próstata.

A braquiterapia de alta taxa de dose é uma opção efetiva como reforço de dose após radioterapia externa?

Alguns estudos analisaram a estratégia do escalonamento da dose irradiante com BATD após RT externa em pacientes preferencialmente de risco intermediário.

Estudo randomizado do reino unido analisou 220 pacientes (T1 a T3, sem metástases, PSA < 50 ng/ml) submetidos a RT externa exclusiva (55Gy em 20 frações) versus RT externa (35,7Gy em 13 frações) seguida de um reforço de dose com BATD (2 implantes com 24h de intervalo e 8,5Gy de dose prescrita por implante). A sobrevida média livre de falha de PSA foi de 4,3 versus 5,1 anos ($p=0,03$). A toxicidade retal aguda foi favoravelmente atribuída ao grupo de BATD: menor índice de retite grau II (14% versus 5%, $p=0,025$). Os outros indicadores de toxicidade foram semelhantes²⁷(A).

Estudo prospectivo multi-institucional norte-americano analisou 207 pacientes (T2b, Gleason ≥ 7 , PSA ≥ 10 ng/ml) tratados com RT externa (46Gy) e BATD, sendo 2 implantes (primeira e terceira semanas de RT externa) com doses entre 5,5 e 11Gy por

implante. Em seguimento mediano de 4,7 anos, o controle bioquímico foi de 74% para toda amostra. As taxas actuariais de controle bioquímico em 5 anos foram de 85% para pacientes com um fator prognóstico, 75% para 2 fatores e 50% para 3 fatores ($p=0,001$). As sobrevidas global, causa-específica e livre de doença foram respectivamente de 92%, 98% e 68%. As taxas de complicações graus 3 ou maiores foram de 8% para geniturinárias, 1% para retais e a taxa de impotência foi de 51% ²⁸(B).

Recomendação:

A BATD pode ser utilizada como opção terapêutica de reforço de dose após radioterapia externa, com base em nível de evidência consistente. Ressalvas desta abordagem tem que ser consideradas, principalmente o aumento de toxicidade, com base em evidência de menor consistência.

A braquiterapia de baixa taxa de dose é menos tóxica que as outras opções terapêuticas para o câncer de próstata?

As toxicidades esperadas para a BT são adequadamente comparáveis à toxicidade com a RT externa. O padrão de toxicidade esperado (toxicidade retal e urinária) é muito diferente quando comparado às opções cirúrgicas (infecção, abscesso, linfocele, óbito

cirúrgico), e não vemos, portanto sentido em realizar análises. A comparação com relação à qualidade de vida será abordada em outra questão.

Estudo multicêntrico norte-americano e canadense randomizado entre cirurgia e BT, analisou toxicidades de 263 pacientes através de escores padronizados. Com 5,2 anos de seguimento mediano, não houve diferenças em toxicidades gastrintestinais e hormonais entre os 2 grupos. Porém, o grupo de BT apresentou menores índices de toxicidades urinárias (91,8% versus 88,1%, $p=0,02$) e sexuais (52,5% versus 39,2%, $p=0,001$) ¹⁵(A).

Estudo italiano randomizado com 200 pacientes comparou toxicidades entre pacientes operados e os submetidos à BBTD. As taxas de incontinência urinária foram de 18,4% versus zero, em favor dos pacientes submetidos à BBTD. As taxas de estenose uretral foram 6,5% versus 2%, também em favor da BT, ao passo que este último grupo apresentou 10% de retenção urinária aos 12 meses de seguimento, versus zero no grupo operado. Toxicidades retais foram observadas apenas no grupo de BT (4%). A disfunção erétil foi avaliada pelo escore IIEF e os índices foram semelhantes entre os grupos (62% versus 60% de pacientes com função preservada). Aos cinco anos de acompanhamento, nenhum índice de toxicidade foi significativamente diferente entre os 2 grupos ¹⁶(A).

Um estudo retrospectivo populacional Americano no banco de dados do SEER (Serviço de Epidemiologia) com 60.134 pacientes tratados com BT (ambas modalidades), RT externa e BT (ambas modalidades) mais RT externa e 25.904 pacientes submetidos à observação apenas abordou a questão da toxicidade geniturinária. Neste estudo a toxicidade geniturinária graus 2 a 4 acumulada em 10 anos foi de 27,8%, 23,5% e 20,1% para BT mais RT externa, BT e RT externa respectivamente, enquanto que os pacientes que não receberam tratamento tiveram 19,9% podendo serem considerados o nível basal ²⁹(C).

Outras duas séries retrospectivas reportaram dados de toxicidade com seguimento suficiente para comparação. Estudo norte-americano analisou pacientes tratados com RT externa com modulação da intensidade do feixe (IMRT) com 81Gy e mostrou taxa

semelhante às reportadas nos estudos de BT (18% de toxicidade grau maior ou igual a 2 em 10 anos) ³⁰(C).

Outro estudo norte-americano analisou retrospectivamente 1903 pacientes consecutivos submetidos a três técnicas modernas de RT - BT isolada (BATD ou BBTD com paládio¹⁰³), RT externa com IGRT, ou a combinação das duas. A toxicidade aguda grau 2 ou maior urinária e intestinal foi menor no grupo tratado com BT isolada. A toxicidade tardia foi pior quando as modalidades foram associadas em comparação com cada uma isolada³¹(C).

Recomendação:

A BBTD apresenta-se como modalidade terapêutica menos tóxica em comparação às outras opções, com base em evidência avaliável consistente.

A braquiterapia de alta taxa de dose é menos tóxica que as outras opções terapêuticas para o câncer de próstata?

Estudo previamente citado na questão anterior analisou retrospectivamente 1903 pacientes submetidos a três técnicas modernas

de RT incluindo BATD ou BBTD com paládium¹⁰³ e RT externa guiada por imagem (IGRT). As taxas de toxicidade geniturinária reportadas foram de 28%, 22% e 21% nos pacientes respectivamente submetidos à BT mais RT externa, BT e RT externa. Os pacientes submetidos a observação tiveram 19,9% de toxicidade GU grau 2 ou maior. No mesmo estudo foi demonstrada uma menor taxa de sangramento retal com BT isolada quando comparada com a associação de RT externa e BT e apenas RT externa com respectivamente 0,9%, 7% e 16% ²⁶(C).

Recomendação:

Não há evidência consistente para respaldar menor toxicidade com BATD em comparação às outras opções terapêuticas em pacientes com neoplasia localizada de próstata.

A braquiterapia de baixa ou de alta taxa de dose impactam menos em qualidade de vida?

Apesar de não haver consenso sobre como avaliar os diversos domínios que impactam a qualidade de vida após os diversos tratamentos do câncer de próstata, há uma diferença nos resultados de cada domínio em função das modalidades terapêuticas³²(D).

Três estudos prospectivos compararam diretamente a qualidade de vida em função das modalidades terapêuticas, especificamente BBTD e cirurgia.

O primeiro, Canadense, avaliou prospectivamente 190 pacientes submetidos à prostatectomia radical ou BT em um desenho fase III parcialmente randomizado. Os pacientes foram avaliados com um instrumento baseado em 50 itens reportados pelos pacientes (EPIC HRQOL). Questões relativas à incontinência urinária, controle urinário e ao grau do problema de perda urinária mostraram diferença estatisticamente significativa a favor da BT ($p < 0,001$). Ao mesmo tempo, nenhuma das questões relativas a sintomas irritativos urinários ou obstrutivos que são usualmente preocupações em pacientes tratados com BT mostraram diferença significativa. No domínio sexual, questões relativas à habilidade de ter uma ereção ($p = 0,001$), qualidade das ereções ($p = 0,001$), frequência das ereções ($p = 0,003$), acordar com ereção matinal ($p = 0,002$) e habilidade de ter uma função sexual satisfatória ($p = 0,003$) favoreceram a BT. A BT foi estatisticamente superior nos domínios urinário, sexual e de satisfação do paciente. Não houve diferença nos outros domínios. Especificamente em relação à incontinência urinária mais de 80% dos pacientes tratados com BT reportaram não apresentar nenhum episódio de incontinência urinária, enquanto menos de 60% dos submetidos à cirurgia fizeram o mesmo ¹⁵(A).

O segundo, Americano, com 1201 pacientes e 625 companheiras avaliados prospectivamente em um estudo não randomizado realizou entrevistas por telefone antes e 2, 6, 12 e 24 meses após prostatectomia radical, RT externa e BT de próstata de baixa taxa de dose. A entrevista iniciou-se antes do uso de bloqueio androgênico quando utilizado. Redução da função erétil foi reportada pela companheira em 44% dos pacientes submetidos a prostatectomia radical, 22% dos submetidos a RT externa e 13% dos submetidos a BBTD. Analisando os gráficos de qualidade de vida, especificamente relativos à função sexual e incontinência urinária, nota-se claramente uma redução mais acentuada dos índices no grupo tratado com cirurgia em relação à avaliação basal. Esta queda é pouco importante no grupo tratado com BT. Apesar disto, é difícil comparar as modalidades já que o autor não realiza uma comparação

estatística entre elas. Este estudo demonstrou que as alterações provocadas pela BBTD são menores em alguns domínios e maiores em outros ²⁴(B).

O terceiro, italiano, randomizado com 200 pacientes analisou escores de qualidade de vida (EORTC-QLQ-C30/PR25) entre pacientes operados e os submetidos à BBTD, não mostrando diferenças significativas nos domínios peculiares a essa ferramenta de avaliação (função física, emocional, cognitiva, social, saúde global, fadiga, náusea/vômitos, dor, dispnéia, insônia, inapetência, constipação, diarreia, problemas financeiros, sintomas urinários, intestinais e sexuais)¹⁶(A).

Especificamente para pacientes submetidos a BATD, uma série observacional de braço único analisou 51 pacientes através de três escores, analisados em 2 e 4 semanas, e também aos 3, 9 e 12 meses. O FACT-P não apresentou variações significativas em todos os domínios (bem estar físico, social, familiar, emocional e funcional). O IIEF também não apresentou variações significativas. Já o IPSS mostrou aumento significativo em 2 e 4 semanas, mas houve recuperação em 3 meses ³³(C).

Recomendação:

Ambas modalidades de BT impactam com menos radicalidade na vários domínios de qualidade de vida, baseando-se em evidências consistentes.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon. France, pp.162-215, 2004.
3. Cancer Facts & Figures 2014. Acessado em maio de 2015 à página <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>
4. Instituto Nacional de Câncer. Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa 2014. Acessado em maio de 2015 à página <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 1993;270(8):948-54.
6. Cancer Staging Manual. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Springer Science and Business Media, Chicago, 2010.
7. Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostate-specific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination, and transrectal ultrasound and prostate biopsy. *Urol Clin North Am*. 1998 Nov;25(4):581-9.
8. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993;150(1):110-4.
9. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3576.

10. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:781-9.
11. Bill-Axelsson, A, Holmberg, L, Ruutu, M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:1977.
12. Wilt, TJ, Brawer, MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1910.
13. Raldow AC, Zhang D, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2015 Jun 1;1(3):334-40.
14. Becerra Bachino V, Cots F, Guedea F, Pera J, Boladeras A, Aguiló F, Suárez JF, Gallo P, Murgui L, Pont A, Cunillera O, Pardo Y, Ferrer M. Cost comparison of three treatments for localized prostate cancer in Spain: radical prostatectomy, prostate brachytherapy and external 3D conformal radiotherapy. *Gac Sanit* 2011 Jan-Feb;25(1):35-43.
15. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, Jewett M, Fleshner N. Comparison of Health-Related Quality of Life 5 Years After SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol* 2011;29(4):362-8.
16. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; *World J Urol*. 2009 Oct;27(5):607-12

17. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A, Gaudin P, Fuks Z, Leibel SA. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):517-22.
18. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R, Langley S. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012;109 Suppl 1:22-9.
19. Davis BJ, Horwitz EM, Lee R, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL, Zelefsky MJ. American Brachytherapy Society Consensus Guidelines for Transrectal Ultrasound-guided Permanent Prostate Brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1):6-19.
20. American Urological Association. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. Acessado em maio de 2015 em <https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer.cfm/>
21. Corner C, Rojas AM, Bryant L, Ostler P, Hoskin P. A Phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):441-6.
22. Kukielka AM, Dąbrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer – Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachytherapy* 2015;14(3):359-65.

23. Tselis N, Tunn UW, Chatzikonstantinou G, Milickovic N, Baltas D, Ratka M, Zamboglou N. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiat Oncol* 2013;8:115.
24. Yamada Y, Rogers L, Demanes JD, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, Cohen GN, Zaider M, Ghilezan M, Hsu IC. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:20-32.
25. Lee RW, Bae K, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, Baikadi M, Kuettel M, Greven K, Sandler H. Late Toxicity and Biochemical Recurrence After External-beam Radiotherapy Combined With Permanent-source Prostate Brachytherapy. Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study 0019. *Cancer* 2007;109:1506-12.
26. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF 3rd, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:57-64.
27. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Hughes R, Lowe GJ, Bryant L. Quality of life after radical radiotherapy for prostate cancer: longitudinal study from a randomised trial of external beam radiotherapy alone or in combination with high dose rate brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 May;25(5):321-7.
28. Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, Gustafson G, Kestin L, Kearney D, Vicini F. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival In patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *J Urol* 2003;169:974-80.
29. Kim S, Moore DF, Shih W et al: Severe Genitourinary Toxicity Following Radiation Therapy for Prostate Cancer – How Long Does it Last? *J Urol* 2012; 189:116-121.

30. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2011; 117:1429-37.
31. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 204.
32. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-61.
33. Komiya A, Fujiuchi Y, Ito T, Morii A, Yasuda K, Watanabe A, Nozaki T, Iida H, Nomura K, Fuse H. Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy. *Int J Urol* 2013;20:185-192.

ANEXO I

Pergunta Estruturada

P - pacientes do sexo masculino, de todas as idades, portadores de câncer primário de próstata em estádios iniciais
I - candidatos a tratamento com intenção curativa
C -
O - segurança, a toxicidade e a efetividade das técnicas de radioterapia (RT)

Estratégia de Busca de Evidência

PubMed-Medline

(Prostate Neoplasms [Mesh] OR Prostate Neoplasm OR Neoplasm, Prostate OR Neoplasms, Prostate OR Tumors, Prostate OR Prostate Tumors OR Prostate Tumor OR Tumor, Prostate OR Prostatic Carcinoma, Human OR Carcinoma, Human Prostatic OR Carcinomas, Human Prostatic OR Human Prostatic Carcinomas OR Prostatic Carcinomas, Human OR Human Prostatic Carcinoma OR Prostatic Neoplasms, Human OR Human Prostatic Neoplasm OR Human Prostatic Neoplasms OR Neoplasm, Human Prostatic OR Neoplasms, Human Prostatic OR Prostatic Neoplasm, Human OR Prostate Cancer OR Cancer, Prostate OR Cancer of the Prostate OR Cancer of Prostate) AND (Brachytherapy [MeSH] OR Radioisotopes [MeSH] OR Radiotherapy [MeSH] OR Radioisotopes [MeSH] AND Therapeutics [MeSH] OR Iodine [MeSH] OR Paladium [MeSH] OR Interstitial [MeSH] OR Permanent [MeSH] OR Implant [MeSH])

Cochrane, EMBASE, Lilacs

Prostate Neoplasms OR Prostate Neoplasm OR Neoplasm, Prostate OR Neoplasms, Prostate OR Tumors, Prostate OR Prostate Tumors OR Prostate Tumor OR Tumor, Prostate OR Prostatic Carcinoma, Human OR Carcinoma, Human Prostatic OR Carcinomas, Human Prostatic OR Human Prostatic Carcinomas OR Prostatic Carcinomas, Human OR Human Prostatic Carcinoma OR Prostatic Neoplasms, Human OR Human Prostatic Neoplasm OR Human Prostatic Neoplasms OR Neoplasm, Human Prostatic OR Neoplasms, Human Prostatic OR Prostatic Neoplasm, Human OR Prostate Cancer OR Cancer, Prostate OR Cancer of the Prostate OR Cancer of Prostate AND Brachytherapy OR Radioisotopes OR Radiotherapy OR Radioisotopes AND Therapeutics OR Iodine OR Paladium OR Interstitial OR Permanent OR Implant²
RECUPERAÇÃO = 6 estudos

Busca manual

Foram feitas buscas em *guidelines* (*National Comprehensive Cancer Network, American Urology Association, European Association of Urology, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology – ASTRO, European Society for Radiotherapy & Oncology*), *abstracts* dos principais congressos referentes a essas sociedades médicas, e finalmente referências de periódicos brasileiros com indexação internacional. Nenhum estudo foi incluído oriundo desta busca.

Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa ou inglesa.

Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

Avaliação crítica e força da evidência

A força da evidência dos 18 estudos selecionados foi definida levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (Oxford/GRADE)^{26,27}

Recuperação dos trabalhos

Recuperou-se 346 trabalhos. Desses foram selecionados pelo título 70 e depois pelo resumo 18, tendo sido acessado os textos completos destes últimos.

Extração dos resultados

Análise e expressão dos dados

Os resultados obtidos dos estudos incluídos foram analisados pelos autores e os dados relevantes às dúvidas clínicas foram reproduzidos no corpo do texto deste artigo.

Análise e expressão dos dados

Após a análise dos textos completos foram incluídos nesta avaliação 18 estudos

- 3 ensaios clínicos randomizados
- 8 ensaios clínicos não randomizados
- 7 estudos coortes observacionais

Foram excluídos estudos retrospectivos, relatos de caso ou opiniões individuais.

Descrição da evidência

As recomendações foram elaboradas a partir de discussão com o grupo elaborador composto por quatro membros da Sociedade Brasileira de Radioterapia.