

CÂNCER DE PRÓSTATA LINFONODO POSITIVO

Painel de Especialistas em Radioterapia – Grupo de Trabalho de Próstata: W. Robert Lee, Médico¹; Alan Pollack, Médico, PhD²; W. Robert Lee, Carlos A. Perez, Médico³; David C. Beyer, Médico⁴; John C. Blasko, Médico⁵; Jeffrey D. Forman, Médico⁶; David H. Hussey, Médico⁷; Shyam B. Paryani, Médico⁸; Louis Potters, Médico⁹; Mack Roach III, Médico¹⁰; Peter Scardino, Médico¹¹; Paul Schellhammer, Médico¹²; Steven Leibel, Médico¹³.

Revisão da Literatura

A metástase de adenocarcinoma prostático histologicamente comprovada para linfonodos anuncia um mau prognóstico. Com a ampla realização do PSA, a porcentagem de homens diagnosticados com câncer de próstata linfonodo positivo caiu para aproximadamente 15%. O tratamento ideal destes pacientes continua a ser controverso. As recomendações vão da hormonioterapia (HT) imediata às abordagens com modalidades agressivas combinadas (1,2).

Dada a história natural variável do câncer de próstata, diversos pesquisadores examinaram variáveis histológicas que podem ter valor prognóstico (3-11). Pesquisas recentes examinaram as variáveis imuno-histoquímicas (alterações de p53, calicreína glandular humana 2) que são detectáveis nos linfonodos metastáticos como potenciais fatores prognósticos (12,13). Os dados disponíveis indicam que tanto o número de linfonodos envolvidos como a extensão do envolvimento metastático são preditivos da progressão subsequente da doença. As poucas séries com seguimento por longo período indicam, entretanto, que mesmo os pacientes com metástases linfáticas microscópicas mínimas têm uma curta sobrevida livre de doença. Quase todos os pacientes desenvolvem doença metastática nos 10 anos seguintes ao tratamento (4,6,8,10).

Na falta de alguma forma de HT adjuvante, a terapia radical local ou locorregional (prostatectomia radical mais dissecação de linfonodos ou radioterapia) resultou em sobrevida de 10 anos para apenas 20%-30%, com quase todos os pacientes desenvolvendo evidência de metástases à distância dentro de 10 anos após o diagnóstico (2-6,8,10,11,14-16,18,22). Séries de pacientes tratados com ablação androgênica precoce mostram resultados similares (7,19-21). Os melhores resultados reportados em pacientes linfonodo positivos são de séries que combinaram uma modalidade local ou locorregional (cirurgia ou radiação) com HT adjuvante precoce (7,14,16,22-24).

Muitas das séries reportadas acima incluem pacientes tratados antes da ampla disponibilidade do PSA (era pré-PSA). As poucas séries para as quais os níveis de PSA pós-tratamento disponíveis mostram taxas muito mais baixas de sobrevida livre de doença, se o PSA for usado para definir a ausência da doença (14,16,21,23).

Um recente ensaio randomizado notou um benefício geral para a sobrevida por privação imediata de androgênio após a prostatectomia para homens com doença linfonodo positiva (25). Este estudo foi bem menor (98 casos), nunca alcançou sua meta projetada de 240 casos, e não precisou de uma análise patológica central. Além disso, a sobrevida livre da doença no grupo de controle foi menor do que aquela reportada em diversas séries uni-institucionais de prostatectomia radical apenas. Embora este estudo sugira uma vantagem para a privação precoce de androgênio, serão necessários mais estudos com maiores números de pacientes.

¹Co-Autor, Wake Forest University School of Medicine, Winston Salem, NC; ²Co-Autor, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Tex; ³Presidente do Painel do Grupo de Trabalho de Próstata, Mallinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, Mo; ⁴Arizona Oncology Services, Scottsdale, Ariz; ⁵Seattle Prostate Institute, Seattle, Wash; ⁶Harper Grace Hospital, Detroit, Mich; ⁷University of Iowa Hospitals, Iowa City, Iowa; ⁸Florida Radiation Oncology Group, Jacksonville, Fla; ⁹Memorial Sloan-Kettering Cancer Center at Mercy Medical Center, Rockville Centre, NY; ¹⁰University of California, San Francisco, Calif; ¹¹Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, American Urological Association; ¹²Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Va, American Urological Association; ¹³Presidente do Painel de Radioterapia, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

O trabalho completo sobre os Critérios de Adequação do ACR (ACR Appropriateness Criteria™) está disponível, em inglês, no American College of Radiology (1891, Preston White Drive, Reston, VA, 20191-4397) em forma de livro, podendo, também, ser acessado no site da entidade www.acr.org e em português no site do CBR - Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem www.cbr.org.br. Os tópicos adicionais estarão disponíveis on-line assim que forem finalizados.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

A história natural dos pacientes com câncer de próstata linfonodo positivo tratados indica que uma grande proporção de homens desenvolverá metástases à distância dentro de cerca de 10 anos após o tratamento. Métodos recentes de estadiamento molecular sugerem que a maioria dos pacientes com câncer de próstata linfonodo positivo abriga doença metastática à distância, oculta na época do diagnóstico. Wood publicou recentemente sua experiência com 55 homens com câncer de próstata nos quais mielogramas foram examinados por PCR e técnicas imuno-histoquímicas para identificar células metastáticas de câncer de próstata (26). Os autores reportaram que mais de 70% dos homens com metástases linfáticas e cintilografia óssea negativa tiveram evidência de células metastáticas de câncer na medula óssea.

Se estes pacientes linfonodos positivos, de fato, têm doença micrometastática à distância, qualquer modalidade local estará condenada ao fracasso. As estratégias de tratamento designadas para curar pacientes com câncer de próstata linfonodo positivo devem incluir um componente sistêmico, além da terapia agressiva locorregional.

Exceções Previstas

Nenhuma.

Informação de Revisão

Esta diretriz foi originalmente desenvolvida em 1996. Uma análise e uma revisão completas foram aprovadas em 1999. Todos os tópicos dos Critérios de Adequação são revistos anualmente e, sendo necessário, são atualizados.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras conseqüências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Condição Clínica: Câncer de Próstata Linfonodo Positivo

Variante 1: Homem de 72 anos com doença micrometastática em linfonodo pélvico único após prostatectomia radical.

<i>Tratamento</i>	<i>Índice de adequação</i>	<i>Comentários</i>
Prostatectomia radical com HT	7	
RT com HT	6	
HT isolada	6	
RT em pelve e em leito prostático	5	
RT isolada	3	
RT apenas em leito prostático	2	
<i>Dose pélvica de RT</i>		
4500/25 frações	6	
5040/28 frações	6	
5400/30 frações	2	
<i>Dose em leito prostático</i>		
5940/33 frações	6	
6660/37 frações	4	
4500/25 frações	2	
<i>Planejamento do tratamento</i>		
Planejamento 3D-TC	7	Nem todos radioterapeutas acreditam que o leito prostático possa ser reconstruído com acurácia pela TC ou RM.
Planejamento 2D-TC	6	
Planejamento 2.5D-TC	6	
Planejamento computadorizado sem TC	5	
<i>Colimação</i>		
Complexa	6	
Manual	5	
Campo aberto	4	
<p><i>Escala dos critérios de adequação</i> 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado</p>		

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Condição Clínica: Câncer de Próstata Linfonodo Positivo

Variante 2: Homem de 55 anos com linfonodos pélvicos grosseiramente envolvidos na investigação com planos de prostatectomia.

<i>Tratamento</i>	<i>Índice de adequação</i>	<i>Comentários</i>
RT com HT	7	
HT isolada	6	
RT em pelve e próstata	6	
RT isolada	3	
Prostatectomia radical com HT	3	
Prostatectomia radical apenas	2	
RT em próstata apenas	2	
<i>Dose pélvica de RT</i>		
4500/25 frações	6	
5040/28 frações	6	
5400/30 frações	2	“Boost” adicional na área com envolvimento linfonodal é aceitável.
<i>Dose prostática</i>		
7020/39 frações	7	
6660/37 frações	6	
7560/42 frações	3	
5940/33 frações	2	
<i>Planejamento do tratamento</i>		
Planejamento 2D-TC	6	
Planejamento 2.5D-TC	6	
Planejamento 3D-TC	5	
Planejamento computadorizado sem TC	4	
<i>Colimação</i>		
Complexa	6	
Manual	5	
Campo aberto	2	
<p><i>Escala dos critérios de adequação</i> 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado</p>		

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Condição Clínica: Câncer de Próstata Linfonodo Positivo

Variante 3: Homem de 67 anos com PSA de 30 e biópsia por agulha fina de linfonodo pélvico revela adenocarcinoma metastático.

<i>Tratamento</i>	<i>Índice de adequação</i>	<i>Comentários</i>
RT com HT	8	
RT em pelve e próstata	7	
HT isolada	6	
RT isolada	3	
Prostatectomia radical com HT	3	
Prostatectomia radical apenas	2	
RT em próstata apenas	2	
<i>Dose pélvica de RT</i>		
4500/25 frações	6	
5040/28 frações	6	
5400/30 frações	2	“Boost” adicional na área com envolvimento linfonodal é aceitável.
<i>Dose prostática</i>		
7020/39 frações	7	
6660/37 frações	6	
5940/33 frações	2	
7560/42 frações	2	
<i>Planejamento do tratamento</i>		
Planejamento 2D-TC	6	
Planejamento 2.5D-TC	6	
Planejamento 3D-TC	5	
Planejamento computadorizado sem TC	4	
<i>Colimação</i>		
Complexa	8	
Manual	6	
Campo aberto	2	
<p><i>Escala dos critérios de adequação</i> 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1=menos apropriado 9=mais apropriado</p>		

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.

Referências

1. Freeman JA, Lieskovsky G, Grossfeld G, et al. Adjuvant radiation, chemotherapy, and androgen deprivation therapy for pathologic Stage D1 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 44(5):719-725.
2. Hanks GE. The challenge of treating node-positive cancer. An approach to resolving the questions. *Cancer* 1993; 71(3 Suppl):1014-1018.
3. Anscher MS, Prosnitz LR. Prognostic significance of extent of nodal involvement in Stage D1 prostate cancer treated with radiotherapy. *Urology* 1992; 39(1):39-43.
4. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989; 142(2 Pt. 1):332-336.
5. Golimbu M, Provet J, Al-Askari S, Morales P. Radical prostatectomy for Stage D1 prostate cancer. Prognostic variables and results of Tratamento. *Urology* 1987; 30(5):427-435.
6. Kramer SA, Cline WA Jr, Farnham R, et al. Prognosis of patients with Stage D1 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1981; 125(6):817-819.
7. Kramolowsky EV. The value of testosterone deprivation in Stage D1 carcinoma of the prostate. *J Urol* 1988; 139(6):1242-1244.
8. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF. The effects of local and regional Tratamento on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(1):7-16.
9. Prout GR, Heaney JA, Griffin PP, Daly JJ, Shipley WU. Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma. *J Urol* 1980; 124(2):226-231.
10. Smith JA Jr, Haynes TH, Middleton RG. Impact of external irradiation on local symptoms and survival free of disease in patients with pelvic lymph node metastasis from adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1984; 131(4):705-707.
11. Smith JA Jr, Middleton RG. Implications of volume of nodal metastasis in patients with adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1985; 133(4):617-619.
12. Cheng L, Leibovich BC, Bergstralh EJ, et al. p53 alteration in regional lymph node metastases from prostate carcinoma: a marker for progression? *Cancer* 1999; 85(11):2455-2459.
13. Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al. Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology* 1999; 53(5):939-944.
14. deKernion JB, Neuwirth H, Steain A, et al. Prognosis of patients with Stage D1 prostate carcinoma following radical prostatectomy with and without early endocrine therapy. *J Urol* 1990; 144(3):700-703.
15. Lawton CA, Cox JD, Glisch C, Murray KJ, Byhardt RW, Wilson JF. Is long-term survival possible with external beam irradiation for Stage D1 adenocarcinoma of the prostate? *Cancer* 1992; 69(11):2761-2766.
16. Lawton CA, Winter K, Byhardt R, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective trial, RTOG 85-31) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(5):931-939.
17. Steinberg GD, Epstein JI, Piantadosi S, Walsh PC. Management of Stage D1 adenocarcinoma of the prostate: The Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J Urol* 1990; 144(6):1425-1432.
18. Zincke H, Utz DC, Thule PM, Taylor WF. Tratamento options for patients with Stage D1 (T0-3, N1-2, M0) adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1987; 30(4):307-315.
19. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group studies. *NCI Monogr* 1988;(7):165-170.
20. vanAubel OGJ, Hoekstra WJ, Schroder FH. Early orchiectomy for patients with Stage D1 prostatic carcinoma. *J Urol* 1985; 134(2):292-294.
21. Zagars GK, Sands ME, Pollack A, von Eschenbach AC. Early androgen ablation for Stage D1 (N1-N3, M0) prostate cancer: prognostic variables and outcome. *J Urol* 1994; (5)151:1330-1333.
22. Myers RP, Larson-Keller JJ, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE, Lieber MM. Hormonal Tratamento at time of radical retropubic prostatectomy for Stage D1 prostate cancer: results of long term follow-up. *J Urol* 1992; 147(3 Pt. 2):910-915.
23. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy (Report of RTOG Protocol 85-31). *J Clin Oncol* 1997; 15(3):1013-1021.
24. Sands ME, Pollack A, Zagars GK. Influence of radiotherapy on Ca de Próstata LN positivo treated with androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(1):13-19.
25. Messing EM, Manola J, Sarodsy 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; 341(24):1781-1788.
26. Wood DP, Banks ER, Humphreys S, McRoberts JW, Rangnekar VM. Identification of bone marrow micrometastases in patients with prostate cancer. *Cancer* 1994; 74(9):2533-2540.

Um grupo de trabalho do ACR (American College of Radiology) sobre Critérios de Adequação e seus painéis de especialistas desenvolveram critérios para determinar os exames de imagem apropriados para diagnóstico e tratamento de estados médicos específicos. Esses critérios destinam-se a orientar radiologistas e médicos atendentes na tomada de decisões com relação a exames de imagens radiológicas e tratamento. Geralmente, a complexidade e a gravidade do estado clínico de um paciente devem ditar a escolha dos procedimentos de imagem e tratamento adequados. Apenas aqueles exames geralmente usados para avaliação do estado do paciente estão classificados. Outros estudos de imagem necessários para avaliar doenças coexistentes ou outras consequências médicas desse estado não são considerados neste documento. A disponibilidade de equipamentos ou pessoal pode influenciar na seleção dos procedimentos de imagem ou tratamentos adequados. Técnicas de imagem classificadas como investigativas pela FDA (Food and Drug Administration) não foram consideradas no desenvolvimento destes critérios; entretanto, o estudo de novos equipamentos e aplicações deve ser incentivado. A decisão definitiva com relação à adequação de qualquer exame ou tratamento radiológico específico deve ser tomada pelo médico atendente e pelo radiologista à luz de todas as circunstâncias apresentadas no exame do indivíduo.