



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Tratamento Primário do Carcinoma da Próstata Metastizado

Pedro Leonel Frias Couraça Carvalho Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

Covilhã, Abril de 2017

Dedicatória

Aos meus pais, família e amigos por terem estado sempre presentes.

Agradecimentos

Em primeiro lugar ao meu orientador, Dr. Bruno Jorge Pereira, pela disponibilidade, competência, exigência e paciência com que brilhantemente me orientou durante a etapa.

Aos meus amigos, por tudo o que vivemos ao longo destes anos.

Por fim, um agradecimento especial aos meus pais por tudo o que sempre fizeram por mim.

Resumo

O carcinoma da próstata é uma das neoplasias de maior incidência nos indivíduos do sexo masculino a nível mundial. Nas últimas décadas, com o avanço tecnológico, novos meios complementares de diagnóstico introduzidos e novos tratamentos emergentes, houve uma melhoria significativa no que diz respeito à sobrevida destes doentes. Porém, tal não se verificou nos casos de carcinoma da próstata metastizado ao diagnóstico.

A percentagem de homens que se apresenta com carcinoma da próstata metastizado tem diminuído ao longo dos anos, graças ao diagnóstico precoce, incrementando, desta forma, neoplasias detectadas em fases iniciais. Atualmente, o tratamento standard baseia-se em terapêutica sistémica, não curativa, que apenas retarda a progressão da doença que invariavelmente acabará por evoluir, frequentemente por evolução do carcinoma da próstata para a fase de resistência à castração. Esta progressão levará a uma diminuição acentuada da qualidade de vida dos pacientes, entre outros pela maior incidência de sintomas relacionados com a progressão da neoplasia primária.

Estudos recentes apontam para a potencial vantagem na realização de tratamento dirigido à neoplasia primária na presença de doença disseminada, tal como se realiza em doenças oncológicas que afetam outros órgãos. Assim, a prostatectomia radical e a radioterapia dirigida apresentam-se como as principais opções de tratamento primário nestes casos. Vários estudos de carácter retrospectivo demonstram diminuição das taxas de mortalidade, aumento da probabilidade de sobrevivência a 1, 3 e 5 anos, diminuição da incidência de sintomas locais e aumento do tempo necessário para a progressão da doença.

Os resultados acima apresentados são suportados por várias teorias que procuram explicar as potenciais vantagens do tratamento primário em casos de doença disseminada. São elas o controlo da doença local, prevenção/controlo do estabelecimento de (novas) metástases, melhoria da eficácia das terapêuticas sistémicas e prevenção de síndromes paraneoplásicas.

Desta forma, parece existir evidência para a realização de tratamento local em casos selecionados de carcinoma da próstata metastizado ao diagnóstico. Não obstante, é indispensável ter em conta que a maioria dos estudos existentes são de carácter retrospectivo e estudos de modelo prospetivo, com critérios de seleção de doentes bem definidos como forma a poder sustentar os dados existentes e poder perceber quais as indicações para a realização de tratamento local nos casos de carcinoma da próstata metastizado, são fundamentais para conclusões mais consistentes.

Palavras-chave

Carcinoma da próstata metastizado; tratamento primário; tratamento local; prostatectomia radical; radioterapia; cirurgia citorrredutora; tratamento citorrredutor;

Abstract

Prostate cancer is one of the most prevalent neoplasms in men worldwide. In the last decades, with advances in technology, laboratory, imaging studies and new treatments available, there has been a significant improvement on survival rates of these patients. However, this didn't occurred in metastatic prostate cancer at diagnosis.

The percentage of man with metastatic carcinoma at the time of diagnosis has decline over the years, unlike more early stages that have increased, but there are still a significant number of new cases. It is currently recommended to perform systemic, non-curative therapy that only slows the disease progression for a limited period, becoming invariably resistant to the established systemic therapies. This progression will lead to an important decrease in patients' quality of life, due to higher incidence of local symptomatology related to the progression of the primary neoplasm.

Recent studies point possible advantages in the treatment of the primary neoplasm in cases of metastatic prostate cancer like is usually done in other organs primary neoplasms. Thus, radical prostatectomy and radiotherapy are the main options. Several retrospective studies have shown a decrease in mortality rates, increase in overall survival at 1,3 and 5 years, an increase in disease free progression survival and decrease in local symptoms related with progression of the primary tumor.

The results presented above are supported by several theories that explain this results when primary treatment is performed in patients with disseminated neoplastic disease. Control of local disease, prevention/control of (new) metastasis establishment, improved response to systemic therapies and prevention of paraneoplastic syndromes.

There is growing evidence supporting local treatment in cases of metastatic prostate cancer at diagnosis. However, it should be kept in mind that most of the existing studies are retrospective based and would be important to make prospective studies with well-defined patient selection criteria to sustain the existing data and understand the main indications to stratify patients and perform primary treatment in a metastatic context.

Keywords

Metastatic prostate cancer; primary treatment; local treatment; radical prostatectomy; radiotherapy; cytoreductive surgery; cytoreductive treatment.

Índice

| | |
|---|-----|
| Agradecimentos | iii |
| Resumo | iv |
| Palavras-chave | v |
| Abstract | vi |
| Keywords | vii |
| Lista de Tabelas | ix |
| Lista de Acrónimos | x |
| Introdução | 1 |
| Métodos | 3 |
| Discussão | 4 |
| 3.1 - Tratamento Primário do Carcinoma da Próstata | 4 |
| 3.1.1 - Controlo da doença local | 4 |
| 3.1.2 - Prevenção / controlo do estabelecimento de metástases | 5 |
| 3.1.3 - Melhoria da eficácia do BAC e quimioterapia | 6 |
| 3.1.4 - Prevenção dos síndromes paraneoplásicos | 7 |
| 3.1.5 - Resultados observados em outras neoplasias | 7 |
| 3.2 - Prostatectomia radical e radioterapia dirigida no tratamento primário do CaPm | 8 |
| 3.3 - Complicações do tratamento local no CaPm | 18 |
| 3.4 - Seleção de candidatos com CaPm para tratamento local | 19 |
| Conclusão | 22 |
| Referências bibliográficas | 24 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Tempo médio de sobrevida e <i>disease specific mortality</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Antwi and Everson 2014 (14) | 9 |
| Tabela 2 - <i>Overall survival</i> e <i>disease specific survival</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Culp et al. 2014 (34) | 10 |
| Tabela 3 - <i>Overall survival</i> e <i>disease specific survival</i> por idade e modalidade terapêutica, adaptado de Culp et al. 2014 (34) | 10 |
| Tabela 4 - <i>Overall survival</i> e <i>disease specific survival</i> por PSA e modalidade terapêutica, adaptado de Culp et al 2014 (34) | 10 |
| Tabela 5 - <i>Overall survival</i> e <i>disease specific survival</i> por estadio M segundo os critérios da AJCC e modalidade terapêutica, adaptado de Culp et al. 2014 (34) | 11 |
| Tabela 6 - <i>Overall mortality-free survival</i> e <i>overall survival</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Löppenbergl et al. 2016 (36) | 12 |
| Tabela 7 - <i>Overall mortality</i> e <i>disease specific mortality</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Satkunasivan et al. 2015 (37) | 12 |
| Tabela 8 - <i>Overall survival</i> e <i>disease specific survival</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Satkunasivam et al. 2015 (37) | 13 |
| Tabela 9 - <i>Overall survival</i> , <i>disease specific survival</i> e <i>surgery free survival</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Heidenreich et al. 2015 (38) | 14 |
| Tabela 10 - <i>Overall survival</i> e <i>biochemical failure-free survival</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Cho et al. 2016 (43) | 16 |
| Tabela 11 - <i>Overall survival</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Rusthoven et al. 2016 (44) | 17 |
| Tabela 12 - <i>Overall survival</i> de acordo com a estratificação de risco de carcinoma da próstata metastizado, adaptado de Rusthoven et al. 2016 (44) | 17 |
| Tabela 13 - <i>Overall survival</i> por modalidade terapêutica, adaptado de Rusthoven et al. 2016 (44) | 18 |

Lista de Acrónimos

ADT - *Androgen deprivation therapy*

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

BFFS - *Biochemical failure-free survival*

BAC - Bloqueio androgénico completo

BT - Braquiterapia

CALGB - *Cancer and Leukemia Group B*

CaP - Carcinoma da próstata

CaPm - Carcinoma da próstata metastizado

CCI - *Charlson Comorbidity Index*

CRT - *Conformational radiation therapy*

CSM - *Cancer specific mortality*

DSM - *Disease specific mortality*

DSS - *Disease specific survival*

DVT - *Deep venous thrombosis*

EAU - *European Association of Urology*

IMC - Índice de massa corporal

IMRT - *Intensity modulated radiotherapy*

LHRH - *Luteinizing hormone-releasing hormone*

MCR - *Munich Cancer Registry*

NCDB - *National Cancer Database*

OM-FS - *Overall mortality - free survival rate*

OS - *Overall survival*

PCFS - *Prostate cancer free survival*

PFS - *Progression free survival*

PR - Prostatectomia radical

PSA - *Prostate specific antigen*

PSS - *Prostate cancer specific survival*

RT - Radioterapia dirigida, externa

RTU-P - Ressecção Transuretral da Próstata

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

STL - Sem tratamento local

TL - Tratamento local

TVP - Trombose venosa profunda

WW - *Watchfull waiting*

YUCM - *Yonsei University College of Medicine*

Capítulo 1

Introdução

O carcinoma da Próstata (CaP) é a 4ª neoplasia mais comum a nível mundial com cerca de 75% dos diagnósticos a serem realizados em países desenvolvidos. Em todo o mundo, foram estimadas 307.000 mortes devido a CaP, ficando assim em 5º lugar, responsável por cerca de 6,6% dos óbitos. Apresenta-se como a segunda neoplasia mais comum em homens europeus acima dos 70 anos sendo a segunda causa de morte por doença oncológica. (1-3)

Em Portugal a taxa de incidência de tumores malignos por 100.000 habitantes fixa-se nos 120,3 sendo de 90,5 quando padronizada tendo em conta a população Europeia - é assim o tumor maligno de maior incidência no nosso país. Desde 2010 a taxa de mortalidade subiu de 34,6 para 36,2 em 2014. Segundo os mesmos dados a incidência é maior na região litoral e a mortalidade superior nas regiões do interior. Um estudo nacional de 2010 (ReNaCaP) revela dados idênticos, embora um pouco mais elevados, estimando-se em Portugal cerca de 4.000 novos casos ano e 1.000 mortes sendo a segunda neoplasia mais mortal, a seguir ao cancro do pulmão. (2)(4)

O diagnóstico, em 97% dos casos, é feito por biopsia prostática por alterações do PSA ou da sua dinâmica. O aumento da utilização do referido teste no rastreio juntamente com a realização do toque retal, permitiram não só um aumento do número de diagnósticos de CaP nos últimos anos como também diagnóstico em estadios e idades mais precoces. Aquando do diagnóstico, a doença encontrava-se localizada em 50,1% dos casos, localmente avançada em 21,6% e metastizada em 10,1%. Nos restantes casos (18,2%) não havia informação sobre o estadio à data ou estava ainda incompleta. O mesmo estudo concluiu que os doentes no estadio T1N0M0 eram mais novos (idade média de 66 anos) do que os restantes (idade média de 69 anos) acontecendo o mesmo no que respeita a existência ou não de metástases, com idades médias de 70 e 68 anos, respetivamente. (2,5)

Como referido anteriormente cerca de 4% dos pacientes apresentam metástases aquando do diagnóstico de carcinoma da próstata sendo constatada uma diminuição de cerca de 8% na incidência anual entre 1988 e 2003. Esta diminuição correlaciona-se com a maior proporção de diagnósticos realizados nas ultimas décadas de tumores em estadios mais iniciais devido ao rastreio e técnicas diagnósticas que foram surgindo, como já foi referido anteriormente neste capítulo. (6)

Em termos de sobrevida, nos casos de carcinoma da próstata metastizado, a sobrevivência relativa a 5 anos era de 25% em 1988, 36,2% em 1992 e 27% em 2001. Durante o período estudado houve um pico no ano de 1992 com mais cerca de 10% de sobrevivência comparado com os extremos do intervalo estudo. No entanto, no decorrer do estudo não

houve uma melhoria significativa do prognóstico ao longo dos 13 anos alvo de estudo. São apontados ainda como fatores de pior prognóstico idade superior a 71 anos, raça negra, neoplasia de alto grau e a não realização de prostatectomia radical (6)

As guidelines da *European Association of Urology* (EAU) de Março de 2017 indicam 2 opções como tratamentos standard no CaPm: castração combinada com quimioterapia e castração isolada. O BAC combinado com quimioterapia é recomendado em pacientes com doença metastática inicial e bom estado geral que justifique a quimioterapia com Docetaxel. (7)

No caso de castração isolada as modalidades de terapêutica são a cirurgia (orquidectomia bilateral), agonistas LHRH ou antagonistas LHRH combinados ou não com anti-androgénicos periféricos nos doentes que não se enquadrem nos pressupostos anteriormente expostos. (7) A utilização dos agentes anti-androgénicos é importante nos casos de administração de agonistas LHRH como prevenção do *testosterone rebound* - subida abrupta inicial de testosterona que ocorre nestes casos, sendo importante o controlo sintomático provocado por essa mesma subida (7-9) Não está recomendada, até ao momento, a utilização de novos agentes hormonais (acetato e abiraterona e enzalutamida) em doentes com neoplasias em fase hormonossensível, fora de ensaios clínicos. (7)

O tratamento standard atualmente indicado, o BAC é utilizado como forma de retardar a progressão da doença, controlar sintomas e aumentar a sobrevida dos doentes. No entanto sabemos que a prazo deixará, quase inexoravelmente, de ser um tratamento eficaz, devido à capacidade que o CaP tem de se tornar resistente à castração. (10) Ou seja, o BAC é eficaz enquanto o CaP for hormonossensível. Quando a neoplasia progride para fase de resistência à castração, têm que se tomar outras opções terapêuticas. Actualmente existe evidência que a terapêutica sistémica não é suficiente para erradicar as células tumorais do tumor primário, condicionando assim, invariavelmente, a progressão do CaP e possível metastização subsequente. (11)(12)

As mesmas guidelines fazem referência que, em casos de doentes com doença metastática assintomáticos, existe a possibilidade de não iniciar o tratamento aquando do diagnóstico, principalmente se o doente não aceitar efeitos adversos eventuais. Não obstante, estes doentes devem manter seguimento regular uma vez que poderão tornar-se sintomáticos num curto espaço de tempo. (13)

De referir que o tratamento primário apenas é sugerido em 2 situações: tratamento paliativo ou em contexto investigacional. No caso de tratamento paliativo tem como finalidade minimizar sintomas que se podem desenvolver relacionados com a progressão local do CaP. Relativamente à referencia da possibilidade de tratamento primário em contexto investigacional, esta baseia-se nos resultados de 2 estudos retrospectivos com resultados promissores. (7) Os referidos estudos serão abordados em secções subsequentes.

Capítulo 2

Métodos

Esta dissertação pretende fazer uma revisão da literatura atual acerca do tratamento primário no carcinoma da próstata metastizado, inferindo se existe vantagem em termos de *outcome* clínico e tentando perceber quais deverão ser as indicações para a sua realização.

Assim, uma vasta revisão de literatura disponível foi levada a cabo recorrendo principalmente à *PubMED*, *Scielo*, *ScienceDirect* e a publicações da revista *International Journal of Urology*. Durante a pesquisa foram identificados os artigos mais relevantes com preferência por artigos publicados nos últimos 10 anos, até Março de 2017.

A pesquisa foi realizada na língua inglesa, com um protocolo de texto livre incluindo preferencialmente os termos seguidamente apresentados: “Metastatic Prostate Cancer”, “primary treatment”, “local treatment”, “radical prostatectomy”, “radiotherapy”, “cytoreductive surgery” e “cytoreductive treatment”. As referências dos artigos utilizados foram cuidadosamente analisadas como forma de encontrar publicações com informação pertinente que eventualmente foram incluídas na presente dissertação.

Capítulo 3

Discussão

3.1 - Tratamento Primário do Carcinoma da Próstata

Atualmente, o tratamento primário no CaP apenas está preconizado, como primeira linha, nos casos de CaP não metastizado ou, como referido anteriormente, pode ser oferecido num contexto de tratamento paliativo como forma de minimizar sintomas presentes decorrentes da patologia de base, o que pode ocorrer, por exemplo, em casos de CaPm. (14)

O tratamento primário há muito que é aceite e recomendado em carcinomas metastizados de outros órgãos com bons resultados em termos de morbimortalidade, como são exemplo os carcinomas metastizados do ovário, mama, rim e colon. No entanto, nos casos de CaP foi prevalecendo a ideia de que a realização de tratamento primário na presença de metastização e células tumorais circulantes - disseminação sistémica - condicionaria um maior potencial prejuízo do que benefício por não contribuir para o controlo da doença. Assim, quando se aborda a temática do tratamento do tumor primário ignora-se o papel do mesmo na progressão em relação aos outros fatores envolvidos. (15) (11)

Algumas teorias emergentes, embora ainda sem forte evidência científica, apontam para a realização de terapêutica primária.

3.1.1 - Controlo da doença local

Tal como outros carcinomas, o carcinoma da próstata em fases avançadas aumenta o risco de morbimortalidade dos doentes por progressão local e/ou estabelecimento de metástases. A progressão local pode causar invasão de estruturas adjacentes que logram originar dor, retenção urinária por invasão da bexiga e/ou uretra, obstipação ou tenesmo rectal por oclusão progressiva do recto, estabelecimento de fístulas rectouretrais ou rectovesicais, infiltração dos feixes nervosos existentes na região pélvica, complicações estas que podem levar ainda, por exemplo, a infeções urinárias de repetição, necessidade de cateterização vesical ou hematúria recorrente. Estes fatores prejudicam a qualidade de vida dos doentes e podem condicionar mesmo a sua sobrevida, exigindo, com frequência, a realização cuidados paliativos. A reiteração destas complicações podem ser reduzidas pela realização de terapêutica local. (12)(16)

É cientificamente plausível que a doença local não controlada, por progressão do carcinoma não sujeito a terapêutica primária, seja fonte de células tumorais circulantes (CTC's) que não só estarão na origem do estabelecimento de metástases, mas que também

podem colonizar o próprio tumor primário, promovendo assim o seu crescimento e progressão. (15) Assume-se também a possibilidade de a lesão primária ser produtora de determinados fatores responsáveis pela manutenção da viabilidade das CTC's permitindo que estas formem metástases noutros locais. (17)

Tzelepi *et al.* verificaram que células neoplásicas viáveis persistiam no interior da próstata de alguns indivíduos após um ano de tratamento com docetaxel em combinação com BAC e que estas possuíam marcadores ligados à ocorrência de progressão refratária ao tratamento. Este achado evoca a possibilidade de considerar a próstata como que um órgão santuário, apesar de nos pacientes anteriormente referidos poderem ocorrer valores de PSA indetetáveis, o que atualmente se considera um marcador de controlo da doença. (18)(19)(20)

A terapêutica combinada de BAC e tratamento primário (Prostatectomia radical ou Radioterapia dirigida) é mais eficiente em termos de controlo da progressão local do que a hormonoterapia apenas. Ao controlar a doença local através de terapêutica dirigida, previne-se/atrasa-se a progressão dos referidos sintomas condicionados pelo crescimento e progressão da lesão primária. (15,21) (22)

3.1.2 - Prevenção / controlo do estabelecimento de metástases

O carcinoma primário, as células do hospedeiro e as metástases fazem parte de um circuito de comunicação conectado por vias moleculares, que é responsável pela alteração do microambiente em determinadas regiões do organismo, sendo estes os locais que futuramente albergarão metástases. Assim, o *premetastatic nich* é responsável pelo padrão metastático que posteriormente se forma. Esta capacidade de estabelecer metástases tem a particularidade de ocorrer por pulsos, uma vez que conjuntos de metástases se estabelecem separados por intervalos de tempo livres do aparecimento de novas lesões secundárias. (15) (23)

Alguns autores estabelecem que o carcinoma primário é essencial para o estabelecimento de lesões metastáticas, uma vez que, após a sua ressecção cirúrgica e mesmo havendo CTC's, que tendem a aumentar em número com a progressão da doença, são incapazes de estabelecer novas metástases. É assim biologicamente plausível que a lesão primária não controlada promova o crescimento e aparecimentos de novas lesões tumorais. No entanto esta capacidade parece não ser exclusiva da lesão primária, uma vez que algumas metástases terão a capacidade de estabelecer e promover o crescimento de novas metástases. (24) (25)(26)(27)

Haffner *et al.* fizeram uma importante descoberta ao rastrear CTC's com origem no tumor primário, verificando que algumas metástases eram estabelecidas por células tumorais

circulantes provenientes de colônias celulares de carcinoma da próstata de baixo grau e não de colônias de alto grau que também estavam presentes. (28)

Devem ser tidos também em conta os sintomas decorrentes do aparecimento das referidas metástases, uma vez que causam importante morbidade e diminuição da qualidade de vida dos doentes. No caso das metástases ósseas, sendo a localização mais comum região dorsal da coluna vertebral, estas condicionam muitas vezes dor, fraturas patológicas e compressão ou infiltração medular. (12)

Antwi e Everson demonstraram também que a probabilidade de morte por qualquer causa está relacionada com o número de metástases estabelecidas, sendo que um maior número de metástases condiciona uma elevação da mortalidade nestes doentes. (14)

Por outro lado, o *resseding* - fenómeno que corresponde à colonização do próprio tumor primário por CTC's, particularmente fenótipos mais agressivos, condiciona e promove a progressão local. (29)

O CaP primário não controlado tem também a capacidade de produzir testosterona a partir de androgénios fracos provenientes de secreção suprarrenal sendo assim capazes de estimular as metástases estabelecidas, mesmo sob BAC. (14)

Alguns autores referem a importância do *abscopal effect* - fenómeno que corresponde à regressão das metástases à distância aquando do tratamento local dirigido à lesão primária. Este efeito, provocado pela radioterapia, potencia reações imunitárias anti-tumorais dirigidas quer à lesão primária quer às metástases, através da melhoria da apresentação cruzada de antigénios ativando células T CD8+ citotóxicas. Assim, a radioterapia combinada com BAC, tem efeito na expressão genética das células tumorais modificando as características celulares e potenciando a morte dessas mesmas células. (22)

Em ultimo caso poderá ser necessária a realização de terapêutica local com intuito paliativo devido ao desenvolvimento das referidas complicações locais. (11)

É lógico pensar que a terapêutica dirigida do carcinoma primário reduzirá a probabilidade de aparecimento, estabelecimento e desenvolvimento de metástases através da quebra da comunicação entre as diferentes células envolvidas no processo, não permitindo a criação do ambiente necessário para a implantação das CTC's em locais distantes no organismo e impedindo a sinalização que promove o seu crescimento.

3.1.3 - Melhoria da eficácia do BAC e quimioterapia

Como referido acima, o tratamento primário com radioterapia potencia o efeito do BAC devido ao *abscopal effect*. (22) A progressão do tumor primário leva ao aumento de heterogeneidade genética e fenotípica, o que levará ao aparecimento de colônias de células

com características diferentes e eventual capacidade proliferativa, maior potencial metastático e resistência aos tratamentos. (16) O BAC pode selecionar colônias celulares resistentes à castração, presentes no carcinoma primário previamente ao início da terapêutica. Ao mesmo tempo, a produção intratumoral de testosterona promove a adaptação celular aos baixos níveis de androgênios. (11)

Um estudo recente demonstrou que a realização de terapêutica dirigida ao tumor primário, seja ela cirúrgica ou com radioterapia aumenta o tempo até ao desenvolvimento de resistência à castração, sendo de 8 anos comparando com os 4 anos revelados pelo grupo de controlo. (30)

Assim, ao eliminar a possibilidade do aumento desta heterogeneidade poderemos aumentar a probabilidade de uma resposta mais completa e duradoura às terapêuticas sistémicas associadas à terapêutica primária, uma vez que evidências sugerem que a próstata funcione como um “santuário” de resistência aos tratamentos atualmente recomendados o que contribuirá para o acelerar da progressão da doença. (16)(22)(31)

3.1.4 - Prevenção dos síndromes paraneoplásicos

Embora raros, os síndromes paraneoplásicos podem ser um problema de difícil resolução quando se estabelecem. A capacidade dos tumores produzirem uma variedade de hormonas, citocinas e outras proteínas pode levar ao aparecimento de sintomas do foro endócrino, renal, neuromuscular, gastrointestinal e hematológico que conduzem a importante morbimortalidade e influenciam a qualidade de vida dos pacientes. Assim, a terapêutica dirigida à próstata pode prevenir o aparecimento deste tipo de sintomas, ou, no caso de estes já estarem estabelecidos, pode revertê-los. (17,32)

3.1.5 - Resultados observados em outras neoplasias

Diversos estudos publicados ao longo dos anos demonstram que a terapêutica do tumor primário está associada a um aumento da sobrevida e melhor resposta às terapêuticas sistémicas dos doentes diagnosticados com doença neoplásica metastizada, entre eles os carcinomas de células renais, colon, mama, ovário e glioblastoma. A terapêutica dirigida ao tumor primário melhora a resposta à quimioterapia sistémica em algumas das neoplasias acima referidas. Estudos apontam que o CaP possa ter comportamento semelhantes, ou seja, pelo menos em alguns doentes a terapêutica primária melhoraria a resposta às terapêuticas sistémicas instituídas. (17,33)

3.2 - Prostatectomia radical e radioterapia dirigida no tratamento primário do CaPm

Dados recentes sugerem que a realização de PR ou RT em doentes devidamente selecionados com CaPm está associada quer a melhores *outcomes* oncológicos quer a melhores resultados no que diz respeito à OS, DSS e PFS. (14,33) Outro dado importante é que a sobrevida dos doentes aumenta independentemente do estadiamento M no AJCC aquando da realização de qualquer modalidade de TL. (34)

Nos últimos anos, as indicações para prostatectomia radical foram progressivamente evoluindo e abrangem agora casos de risco mais elevado. Não obstante, não está, para já, contemplada em casos de CaPm a não ser no âmbito de ensaios clínicos (11) A viabilidade da prostatectomia radical tem aumentado devido a avanços no que diz respeito à técnica cirúrgica e no avanço nos meios complementares de diagnóstico, nomeadamente os imagiológicos, que permitem cada vez mais caracterizar a doença com maior certeza e fiabilidade. (35)

No que diz respeito à radioterapia, como anteriormente referido, os dados existentes apontam na mesma direção. O avanço tecnológico tem permitido a realização de RT de forma cada vez mais segura, com menores complicações e efeitos adversos. Por outro lado, estudos recentes sugerem vantagem na realização desta terapêutica em homens com CaPm com resultados bastante promissores.

A maioria dos estudos publicados que abordam esta temática são de carácter retrospectivo, tendo por isso as limitações inerentes a esse desenho. Em seguida serão analisados vários estudos.

Antwi e Everson conduziram um estudo retrospectivo utilizando dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), incluindo doentes com CaPm ao diagnóstico, entre 2004 e 2010. Outros critérios de inclusão utilizados foram idade superior ou igual a 35 anos, confirmação radiológica das metástases e CaPm ser o tumor primário e único. Assim, foram incluídos 7.858 doentes sendo que 4.318 (55%) faleceram por CaPm e 838 (19%) faleceram por outras causas. O tempo médio de sobrevida após o diagnóstico foi de 29 meses para os doentes do grupo submetido a PR, 31 meses no grupo submetido a BT e 17 meses para o grupo que não recebeu terapêutica local. Conclui-se que os doentes que receberam terapêutica local tinham sobrevida superior e menor probabilidade de falecer por CaPm (15,3% no grupo PR, 28,3% no grupo BT e 45,4% no grupo STL). Importante referir também que a proporção de doentes com metástases extensas (M1c) *ab initio* era superior nos grupos PR e BT (28% em ambos) do que no grupo STL (24%).

Após segunda análise dos dados e ajuste para características socioeconómicas e do tumor, a PR estava associada a um risco 73% mais baixo de morte por qualquer causa e 72% na

mortalidade específica por CaPm comparado com os doentes STL. O grupo BT também tinha um risco 57% inferior de morte por qualquer causa e 54% na mortalidade por CaPm relativamente aos doentes STL. Assim, os dados deste estudo evidenciam independentemente da idade ou da extensão das metástases, a terapêutica local condiciona melhor sobrevivência específica para o CaPm. (14)

Tabela 1 - Tempo médio de sobrevida e *disease specific mortality* por modalidade terapêutica, adaptado de Antwi and Everson 2014 (14)

| Modalidade terapêutica | Tempo médio de sobrevida após diagnóstico (meses) | DSM (%) |
|------------------------|---|---------|
| PR | 29 | 15,3 |
| BT | 31 | 28,3 |
| STL | 17 | 45,4 |

Culp *et al.* através da base de dados SEER compararam os resultados da realização de terapêutica local (PR ou BT) com doentes em que não foi realizado tratamento local. Foram incluídos 8.185 pacientes com *follow-up* médio de 16 meses: 7.811 no grupo STL, 245 no grupo PR e 129 no grupo BT. Do total de pacientes 3.115 (38,1%) faleceram por CaP sendo que destes 40,7% eram do grupo STL, 13,5% do grupo PR e 26,4% do grupo BT.

Foi analisada a sobrevivência geral a 5 anos que foi de 67,4% no grupo PR, 52,6% no grupo BT e 22,5% no grupo STL. No caso da sobrevivência específica relacionada com CaP os doentes dos grupos PR e BT mostraram resultados superiores ao grupo STL, de 75,8% e 61,3% comparado com os 48,7% do último grupo referido.

A par disto, foi analisado se a sobrevivência era diferente tendo em conta subgrupos que posteriormente foram estabelecidos: idade (<70 vs. ≥70), PSA (<20 vs. ≥ 20ng/ml) e extensão das metástases (M1a, M1b, M1c). A análise destes subgrupos permitiu concluir que a probabilidade OS e DSS era superior nos <70, mas apenas a OS era significativamente superior nos ≥70 anos com TL comparados com o grupo STL. No caso dos grupos baseados no PSA, a probabilidade OS e DSS era superior nos doentes TL com PSA<20. No grupo PSA≥20 a probabilidade de OS foi significativamente superior embora apenas os doentes tratados com PR obtiveram diminuição da CSM quando comparados com o grupo STL. Quando se teve em conta a extensão das metástases os homens sujeitos a PR demonstraram diminuição da CSM não influenciada pela estadia M e maior OS nos grupos M1b e M1c. No caso dos doentes que receberam tratamento BT, os dados são sobreponíveis aos anteriores, apenas diferindo no facto de que a CSM apenas foi inferior no subgrupo M1c. (34)

Tabela 2 - Overall survival e disease specific survival por modalidade terapêutica, adaptado de Culp et al. 2014 (34)

| Modalidade terapêutica | OS a 5 anos (%) | DSS a 5 anos (%) |
|------------------------|-----------------|------------------|
| PR | 67,4 | 75,8 |
| BT | 52,6 | 61,3 |
| STL | 22,5 | 48,7 |

Tabela 3 - Overall survival e disease specific survival por idade e modalidade terapêutica, adaptado de Culp et al. 2014 (34)

| Idade/Modalidade terapêutica | OS a 5 anos (%) | DSS | | |
|------------------------------|-----------------|--------|--------|--------|
| | | 1 anos | 3 anos | 5 anos |
| <70 anos | | | | |
| STL | 28,9 | 86,1 | 57,7 | 45,8 |
| PR | 71,2 | 96,7 | 86,9 | 82,0 |
| BT | 57,4 | 92,2 | 73,9 | 65,2 |
| ≥70 anos | | | | |
| STL | 18,1 | 80,1 | 58,6 | 49,5 |
| PR | 50,3 | 86,7 | 70,8 | 63,5 |
| BT | 48,5 | 86,2 | 69,9 | 62,5 |

Tabela 4 - Overall survival e disease specific survival por PSA e modalidade terapêutica, adaptado de Culp et al 2014 (34)

| PSA/Modalidade terapêutica | OS a 5 anos (%) | DSS | | |
|----------------------------|-----------------|--------|--------|--------|
| | | 1 anos | 3 anos | 5 anos |
| <20 ng/ml | | | | |
| STL | 33,7 | 87,3 | 66,6 | 57,9 |
| PR | 77,1 | 96,5 | 89,9 | 86,7 |
| BT | 71,2 | 95,3 | 86,5 | 82,3 |
| ≥20 ng/ml | | | | |
| STL | 19,8 | 81,4 | 55,6 | 44,8 |
| PR | 55,7 | 88,8 | 71,3 | 63,0 |
| BT | 37,3 | 82,9 | 58,5 | 48,1 |

Tabela 5 - *Overall survival* e *disease specific survival* por estadio M segundo os critérios da AJCC e modalidade terapêutica, adaptado de Culp et al. 2014 (34)

| Estadio M AJCC/Modalidade terapêutica | OS a 5 anos (%) | DSS | | |
|---|--------------------|--------|--------|--------|
| | | 1 anos | 3 anos | 5 anos |
| M1a | | | | |
| STL | 35,1 | 93,4 | 73,3 | 61,4 |
| PR | 64,3 | 98,4 | 92,9 | 89,1 |
| BT | 54,7 | 96,3 | 84,1 | 76,2 |
| M1b | | | | |
| STL | 22,9 | 84,1 | 59,6 | 48,4 |
| PR | 70,1 | 94,1 | 83,4 | 77,6 |
| BT | 55,0 | 89,2 | 71,0 | 61,9 |
| M1c | | | | |
| STL | 18,6 | 75,6 | 50,4 | 43,0 |
| PR | 60,7 | 91,1 | 80,0 | 75,6 |
| BT | 53,4 | 85,4 | 68,3 | 62,1 |

Löppenber *et al.* num estudo realizado com base na *National Cancer Database* (NCDB) avaliaram o impacto de terapêutica local em homens com CaPm ao diagnóstico. Foram incluídos 15.501 com CaPm ao diagnóstico entre 2004 e 2012. No grupo TL (1.470 - 9,5%) 77% dos incluídos foram sujeitos a RT, 20% a PR (sendo que destes 79% com linfadenectomia pélvica) e 3% a BT. Dentro dos doentes do grupo TL, 34% não fez terapêutica ADT nos 6 meses seguintes ao diagnóstico e 33% não chegou a receber terapêutica hormonal. No outro grupo de doentes STL 69% recebeu ADT, 22% WW e 9% RT não dirigida ao tumor primário (destes 76% fizeram ADT).

O tempo de seguimento médio foi de 39 meses e a razão OM-FS foi de 50% na população total estudada. Quando analisados os grupos independentemente os doentes submetido a terapêutica local (TL) obtinham OM-FS de 63% e aqueles sem tratamento local uma OM-FS de 48%. No grupo TL associada a ADT nos 6 meses seguintes ao diagnóstico a probabilidade de sobrevivência a 3 anos foi de 57% e no grupo TL de 69% enquanto que na no grupo STL ADT foi de 48%. Subdividindo o grupo TL tendo em conta a modalidade de tratamento obtemos que a maior probabilidade de sobrevivência a 3 anos foi obtida nos doentes submetidos a BT (80%) seguido dos doentes operados (PR) (78%) e por fim os doentes submetidos a RT (60%). (36)

Tabela 6 - *Overall mortality-free survival* e *overall survival* por modalidade terapêutica, adaptado de Löppenberget al. 2016 (36)

| Modalidade terapêutica | | OM-FS a 3 anos (%) | OS a 3 anos (%) |
|------------------------|---------|--------------------|-----------------|
| STL | | 48,0 | |
| | STL+ADT | | 48,0 |
| TL | | 63,0 | 69,0 |
| | TL+ADT | | 57,0 |
| | PR | | 78,0 |
| | BT | | 80,0 |
| | RT | | 60,0 |

Satkunasivam *et al.* analisaram dados da SEER recolhidos entre 2004 e 2009 de homens com CaPm tendo em conta a sua modalidade de tratamento. Foram incluídos 4.069 pacientes com diagnóstico de CaPm. Destes 3.827 pertencem ao grupo STL, 47 ao grupo PR, 88 ao grupo IMRT e 107 ao grupo CRT. O seguimento médio foi de 20 meses com um total de 2.872 óbitos (71%) sendo que 2.058 (72%) destes foram devidos ao CaPm.

Quando comparado o grupo STL com os grupos PR e RT conclui-se que estes últimos têm risco de mortalidade nos 6 meses seguintes ao diagnóstico respetivamente 57% e 55% inferior. No caso da mortalidade específica por CaP, mais uma vez, os grupos PR e RT obtiveram resultados melhores do que o grupo STL apresentando probabilidade de morte 52% e 62% inferior.

O OS a 3 anos foi de 73% no grupo PR, 72% no IMRT, 37% no CRT e 34% no STL. Quando analisamos a DSS a 3 anos verificamos que a tendência anterior de os resultados melhores serem apresentados pelas modalidades de TL se mantém. Assim o grupo PR obteve 79%, IMRT 82%, CRT 49% e STL 46%. (37)

Tabela 7 - *Overall mortality* e *disease specific mortality* por modalidade terapêutica, adaptado de Satkunasivan et al. 2015 (37)

| Modalidade terapêutica | OM | DSM |
|------------------------|----------------------|----------------------|
| | HR ajustado (95% CI) | HR ajustado (95% CI) |
| STL | 1,0 (referência) | 1,0 (referência) |
| CRT | 0,90 | 0,85 |
| IMRT | 0,45 | 0,38 |
| PR | 0,43 | 0,48 |

Tabela 8 - *Overall survival* e *disease specific survival* por modalidade terapêutica, adaptado de Satkunasivam et al. 2015 (37)

| Modalidade terapêutica | OS a 3 anos (%) | DSS a 3 anos (%) |
|------------------------|-----------------|------------------|
| STL | 34 | 46,0 |
| CRT | 37 | 49,0 |
| IMRT | 72,0 | 82,0 |
| PR | 73,0 | 79,0 |

Heidenreich *et al.* desenvolveram o primeiro estudo caso-controlo abordando esta temática. Apesar de ser um estudo com uma população pequena, os critérios utilizados para selecionar os indivíduos permitiram chegar a conclusões importantes. O grupo 1, formado por 23 pacientes com CaPm com metástases ósseas de baixo volume, foi sujeito a PR desde que cumprissem os 6 critérios definidos pelos autores do estudo: CaP completamente ressecável avaliado por ecografia transrectal e toque retal, 3 ou menos metástases ósseas, ausência de metástases linfáticas retroperitoneais, ausência de linfadenopatia pélvica superior a 3 centímetros, ausência de metástases viscerais e assinatura do consentimento informado. Este grupo fez terapêutica com análogos LHRH durante pelo menos 6 meses combinada com bicalutamida. Um segundo grupo de controlo (grupo 2) foi formado por 38 homens tratados com ADT, sem realização de qualquer terapia local até haver progressão e necessidade de realização desta como forma de reverter sintomas locais.

O seguimento médio do grupo 1 foi de 34,5 meses, registando-se apenas 2 óbitos durante o seguimento do referido grupo. Durante este período 2 pacientes do referido grupo desenvolveram metástases ósseas sistémicas aos 18 e 25 meses. Nos casos em que houve recidiva (clínica, bioquímica ou imagiológica) foram efetuadas terapêuticas subsequentes: em 5 pacientes (21,7%) foram reintroduzidos os análogos LHRH, noutros 5 (21,7%) administrou-se acetato de abiraterona e 2 (8,7%) receberam docetaxel. Apesar da recidiva em 9 (39,1%) homens não foi introduzida qualquer terapêutica extra.

No que concerne ao grupo 2, o seguimento mediano foi de 37 meses. Dentro deste grupo, 11 (28,9%) homens tiveram necessidade de intervenções devido a progressão local da doença, que ocorreu em média 23 meses após a introdução de ADT: 9 (23,7%) doentes foram submetidos a RTU-P paliativa por barragem infravesical e em 2 (5,2%) foi-lhes colocada uma nefrostomia percutânea por hidronefrose secundária a obstrução supravesical. De notar que estas intervenções ocorreram em homens com *score* de Gleason superior a 8 (11 de 23 - 47,8%) sendo que nos doentes com *score* inferior a 7 ao diagnóstico não houve progressão local sintomática. Os doentes com recidiva da doença foram submetidos a docetaxel (8 - 21,1%), abiraterona (10 - 26,3%) e enzalutamida (6 - 15,8%). Em 14 (36,8%) doentes não houve necessidade de terapêutica de segunda linha. De acordo com estes dados a PR reduziu significativamente a incidência de complicações locais, principalmente urinárias). Nenhum paciente do grupo 1 desenvolveu qualquer sintoma devido à progressão local enquanto que

um terço dos doentes do grupo 2 teve complicações locais (obstrução urinária infravesical, hematúria).

Comparando por fim os dois grupos no que diz respeito a OS e DSS, verifica-se que os pacientes do grupo 1 obtiveram resultados mais satisfatórios quando comparados com o grupo de controlo. Assim, no grupo 1 verificou-se uma taxa de OS de 91,3%, bastante superior ao verificado no grupo 2 - 78,9%. Quando avaliamos o DSS mais uma vez o grupo 1 apresenta resultados melhores com um valor de 95,6% e um valor no grupo de controlo de 84,2%. (38)

Tabela 9 - Overall survival, disease specific survival e surgery free survival por modalidade terapêutica, adaptado de Heidenreich et al. 2015 (38)

| Modalidade terapêutica | OS (%) | DSS (%) | Surgery free survival rate |
|------------------------|--------|---------|----------------------------|
| PR | 91,3 | 95,6 | 100,0 |
| STL | 78,9 | 84,2 | 71,1 |

Halabi *et al.* procederam à análise de dados da *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) com a finalidade de aferir se a realização de PR em doentes com mCRPC (carcinoma da próstata metastizado e resistente à castração) conferiria vantagens. Os dados recolhidos são referentes a ensaio clínicos, quatro deles de fase III e cinco de fase II, da referida base de dados. Foram incluídos 1.296 homens que preencheram os requisitos propostos pelos autores: CaP progressivo durante a ADT com níveis de testosterona concordantes com a definição de castração, ausência de tratamento quimioterápico, imunossupressor ou manipulações hormonais secundárias e função renal, hepática e hematológica preservada.

O seguimento médio foi de 31,9 meses, sendo que 95% tinham falecido até dezembro de 2005. Nos pacientes sujeitos a PR a sobrevivência média foi de 14,7 meses *versus* 14,5 meses verificados nos doentes não submetidos a tratamento local, não havendo assim diferença significativa entre os 2 grupos. Os restantes dados analisados seguem na linha dos anteriormente apresentados, não se verificando benefício significativo na realização de PR em contexto de mCRPC. Os valores de DSS (16,5 meses para PR vs. 16,1 meses nos STL) e PFS (2,6 meses vs. 2,6 meses) foram, neste estudo, sobreponíveis. (39)

Gratzke *et al.* seguindo a linha de estudos anteriormente publicados utilizaram dados do *Munich Cancer Registry* (MCR) recolhidos entre 1998 e 2010 incluindo assim 1.538 homens com CaPm ao diagnóstico. Destes apenas 74 (5%) foram sujeitos a tratamento cirúrgico mas revelaram uma probabilidade de sobrevida aos 5 anos de 55% *versus* 21% dos doentes não submetidos a terapêutica local. (40)

Sooriakumaran *et al.* elaboraram uma análise retrospectiva de 106 doentes que realizaram PR com linfadenectomia pélvica extensa na presença de CaPm. Os dados remontam ao período entre 2007 e 2014 em vários países europeus (Alemanha, Itália e Suécia) e nos Estados Unidos da América.

Os pacientes incluídos tinham idade média de 64,5 anos, IMC médio de 26,9 Kg/m², volume prostático médio de 40 cc, PSA médio de 23,5 ng/ml e *score* de Gleason médio de 8,5. Dentro da população estudada 70 (66%) tinha metástases ósseas sendo que destes, 20 (28,6%) tinham 1 lesão metastática, 7 (10%) tinham 2 e 9 (12,9%) tinham 3 ou mais lesões ósseas. Durante o seguimento médio de 22,8 meses, ocorreram 12 (11,3%) óbitos por CaP, 10 (83,3%) destes com metástases ósseas ao diagnóstico, mas apenas um doente faleceu no período inferior a 1 ano após a cirurgia. A modalidade cirúrgica não foi a mesma em todos os centros: 4 dos 6 centros utilizaram a abordagem cirúrgica aberta “clássica”, 1 centro optou por cirurgia aberta em 87,1% dos casos e robótica em 12,9% e o centro restante utilizou a prostatectomia radical robótica em todas as intervenções. (41)

Katellaris *et al.* estudaram os casos de 6 doentes com diagnóstico de CaPm sujeitos a PR robótica (5 doentes) ou cistoprostatectomia (1 doente) entre 2012 e 2014. A idade média dos homens era de 63,8 anos. Caracterizando sumariamente a população deste estudo 3 pacientes apresentavam metástases ósseas solitárias e *scores* de Gleason 8. Dois homens tinham diagnóstico anterior ao início do estudo e alguns anos de evolução do CaPm, recusando inicialmente a proposta de tratamento local. Um destes foi sujeito a PR após 5 anos de terapia ADT com PSA estável neste período. Outro foi sujeito a RT dirigida a metástase óssea situada na grelha costal aquando do diagnóstico, ou seja, 9 anos antes do presente estudo, condicionando neste tempo de evolução complicações locais sintomáticas relacionadas com a progressão local do CaP. Todos os pacientes, exceto o último, tiveram um período pós-cirúrgico sem complicações e com continência urinária preservada aos 3 meses. O último paciente, por progressão local da doença, necessitou de colostomia temporária. Todos receberam terapêuticas adicionais dirigidas às metástases.

Durante o seguimento nenhum dos doentes experimentou qualquer sintomatologia relacionada com progressão local, embora as respostas do PSA não tenham sido idênticas em todos os casos. (42)

Cho *et al.* levaram a cabo um estudo coorte com a finalidade de analisar a eficácia e segurança em termos de toxicidade do tratamento RT em doentes CaPm. Foram incluídos neste estudo 140 homens com diagnóstico de CaPm entre 2003 e 2011 na *Yonsei University College of Medicine* (YUCM).

Dentro da população estudada, 63 (45%) dos pacientes não receberam RT. Dos 77 (55%) pacientes que receberam RT, 38 (27%) receberam RT dirigida à lesão tumoral primária. Os doentes submetidos a RT dirigida a lesões metastáticas foram incluídos no grupo STL. As indicações estabelecidas para a realização de RT incluíam lesões metastáticas condicionando

dor, risco de fratura e complicações neurológicas. Praticamente todos os doentes (96%) iniciaram ADT ao diagnóstico. A idade média da população foi de 69 anos, o score de Gleason era superior a 8 em 74% dos doentes e o nível de PSA superior a 100 ng/ml em 61%. Relativamente à caracterização das lesões metastáticas, 78% dos doentes com metástases apresentavam lesões ósseas, sendo objetivadas em cada paciente ao diagnóstico - 13% tinha 1 lesão metastática, 30% 2 a 4 lesões metastáticas e 40% 5 ou mais lesões.

O seguimento mediano foi de 34 meses e a OS a 3 anos de toda a população estudada foi de 48,2% e a BFFS de 25%. Quando avaliados os grupos separadamente o grupo RT obteve uma probabilidade OS a 3 anos de 69%, resultado este bastante superior aos 43% do grupo STL sendo o valor de BFFS a 3 anos também superior no grupo RT quando comparado com o grupo STL (52% e 16%, respetivamente). Dentro do grupo sem tratamento local não se verificaram diferenças significativas entre os doentes que fizeram terapêutica sistémica combinada com a RT dirigida às metástases e os que realizaram apenas a terapêutica sistémica. (43)

Tabela 10 - *Overall survival e biochemical failure free-survival* por modalidade terapêutica, adaptado de Cho et al. 2016 (43)

| Modalidade terapêutica | | OS a 3 anos (%) | BFFS (%) |
|------------------------|------------------|-----------------|----------|
| RT | | 69,0 | 52,0 |
| STL | | 43,0 | 16,0 |
| | RT paliativa | 50,0 | 10,0 |
| | Sem RT paliativa | 40,0 | 20,0 |

Rusthoven *et al.* procuraram através dos dados registados entre 2004 e 2012 na NCDB avaliar os resultados da RT externa em doentes com CaPm ao diagnóstico. Foram incluídos no estudo 6.382 pacientes, 5.844 (91,6%) que receberam apenas ADT e 538 (8,4%) receberam ADT combinado com RT.

O seguimento médio foi de 5,1 anos. Os resultados demonstram que o tratamento conjunto de ADT com RT dirigida à próstata estava associado a OS mais longa (53 meses) contra os 29 meses da terapêutica ADT isolada. Ao mesmo tempo a probabilidade OS a 3, 5 e 8 anos exibiu valores significativamente superiores (62%, 49% e 33%) nos casos em que foi usada a associação terapêutica acima referida quando comparada com os casos de ADT isolada (43%, 25% e 13%).

Os autores levaram a cabo outras análises a partir da divisão da população em diferentes grupos segundo critérios previamente definidos. Procederam à estratificação dos pacientes tendo em conta fatores específicos relacionados com o CaP. Assim os doentes de baixo risco tinham uma probabilidade de OS a 5 anos de 39%, os de risco intermédio 31%, os de alto risco de 21% e os de muito alto risco de 11%. A terapêutica ADT com adição de RT

estava associada a melhorias em todos os grupos com exceção dos doentes de muito alto risco.

Dentro do grupo de doentes que receberam RT procederam também a uma estratificação tendo em conta a dose de radiação utilizada nos tratamentos. Assim, dos 487 homens que possuíam informação que permitia esta análise 324 (67%) receberam RT de alta dose e 163 (33%) RT de baixa dose. A subsequente análise evidenciou melhores *outcomes* em termos de OS nos doentes incluídos no grupo de RT de alta dose quando comparados com os doentes do grupo RT de baixa dose.

Por fim foram comparados os doentes do grupo submetido a RT de baixa dose com o grupo de ADT isolada (OS a 5 anos sobreponível - 29% vs. 25%) e foram ainda introduzidos 69 pacientes da mesma base de dados que realizaram PR combinada com ADT que comparados com RT de alta dose obtiveram resultados semelhantes (64% vs. 59%). Ambos foram superiores à terapia ADT isolada. (44)

Tabela 11 - *Overall survival* por modalidade terapêutica, adaptado de Rusthoven et al. 2016 (44)

| | OS (meses) | OS 3 anos (%) | OS 5 anos (%) | OS 8 anos (%) |
|--------|------------|---------------|---------------|---------------|
| RT+ADT | 53 | 62,0 | 49,0 | 33,0 |
| ADT | 29 | 43,0 | 25,0 | 13,0 |

Tabela 12 - *Overall survival* de acordo com a estratificação de risco de carcinoma da próstata metastizado, adaptado de Rusthoven et al. 2016 (44)

| | OS 5 anos (%) | OS 5 anos (%) RT+ADT | OS 5 anos (%) ADT |
|---------------------|---------------|-------------------------|----------------------|
| Risco baixo | 39,0 | 65,0 | 36,0 |
| Risco intermédio | 31,0 | 51,0 | 29,0 |
| Risco elevado | 21,0 | 41,0 | 20,0 |
| Risco muito elevado | 11,0 | 15,0 | 10,0 |

Tabela 13 - Overall survival por modalidade terapêutica, adaptado de Rusthoven et al. 2016 (44)

| | OS 5 anos (%) |
|---------------------|---------------|
| RT alta dose + ADT | 59,0 |
| RT baixa dose + ADT | 29,0 |
| ADT | 25,0 |
| PR + ADT | 64,0 |

Qin *et al.* desenvolveram uma investigação algo diferente das anteriormente apresentadas uma vez que recorreram à RTU-P no contexto de BAC, para perceber a sua influência nos doentes com CaPm hormonossensíveis. Foram assim incluídos 19 homens submetidos a RTU-P versus 107 doentes sem cirurgia local, com diagnóstico de CaPm entre 2006 e 2007.

O seguimento médio foi de 15 meses. No final do estudo, os doentes do grupo sujeito a RTU-P tinham PSA nadir médio inferior ao grupo não tratado (0.15 ng/ml vs. 0.82 ng/ml,) assim como um tempo mais prolongado para atingimento de PSA nadir (11,2 meses vs. 6,4 meses) respetivamente.

No que diz respeito às probabilidades de OS e DSS, havia uma ligeira vantagem na realização de RTU-P. Não obstante, o único valor com significância estatística foi o de PFS mais longo nos casos submetidos a RTU-P. (45)

3.3 - Complicações do tratamento local no CaPm

Como qualquer procedimento médico, seja ele diagnóstico ou terapêutico, as modalidades de tratamento local passíveis de serem oferecidas em casos de CaPm também acarretam eventuais complicações. De qualquer forma, ao contrário daquilo que se poderia esperar, os efeitos secundários não foram superiores nos doentes portadores de CaPm. Assim, com as devidas limitações inerentes aos estudos retrospectivos, podemos considerar a prostatectomia radical segura quando concretizada em doentes com neoplasia da próstata metastizada e considerar que não expõe a riscos superiores quando comparada com o mesmo procedimento realizado em doentes com neoplasia localizada.

Segundo um estudo de 2015, a maioria dos doentes não experimentou qualquer tipo de complicação nos 90 dias pós-operatórios. Dos 106 homens apenas 22 (20,8%) experimentaram complicações: 9 (8,5%) linfocele, 7 (6,6%) fuga na anastomose vesico-uretral e 5 (4,7%) infeção da cicatriz cirúrgica. Seis (27,3%) dos doentes apresentaram 2 complicações. Estratificando os doentes tendo em conta o estadio M, não se verificaram diferenças significativas entre os doentes M1a e M1b (19,4% vs. 21,4% de complicações). A continência urinária aos 90 dias pós-cirurgia estava restabelecida nos 38 (64,4%) dos 59

pacientes em que foi relatada. Apenas 11 (18,6%) doentes mantinham incontinência moderada a grave. Com base nestes dados, a PR nos casos de CaPm é segura e fiável não conduzindo a taxa de complicações superior em relação aos doentes convencionais. (41)

Heidenreich *et al.* na coorte anteriormente referida analisaram as complicações decorrentes da PR em doentes CaPm. O tempo médio de internamento dos pacientes foi de 7,8 dias com uma média de 5,6 dias de algaliação. As perdas sanguíneas intraoperatórias tiveram um valor médio de 335 mL, com valores médios de hemoglobina pré e pós operatórios de 13,1 mg/dl e 11,8 mg/dl respetivamente. Três doentes (13%) desenvolveram linfocelos, sendo que 2 (8,7%) foram resolvidos com drenagem percutânea e 1 (4,3%) por marsupialização laparoscópica. Dois doentes (8,7%) desenvolveram TVP sendo que num deles evoluiu para tromboembolia pulmonar. 91,3% dos doentes mantiveram continência urinária com recurso a 1 ou menos fraldas por dia. (38)

No que diz respeito aos efeitos indesejáveis provocados pela RT dirigida, Cho *et al.* avaliaram a toxicidade inerente a este método durante o seu estudo com avaliação hematológica semanal. Nenhum dos 38 doentes que realizaram RT dirigida à lesão primária teve efeitos severos devidos à toxicidade inerente a esta modalidade terapêutica. Registaram-se 4 (11%) casos de trombocitopenia grau 3 e 3 (8%) casos de leucocitopenia grau 3. (43)

3.4 - Seleção de candidatos com CaPm para tratamento local

O universo de doentes que se apresentam com CaPm ao diagnóstico é extremamente heterogéneo. Tradicionalmente é estratificado segundo a localização de metástases (axial, apendicular, visceral), características do tumor primário (nível de PSA e *score* de Gleason) e performance status dos doentes. (46) (47) Assim, tendo em conta os dados apresentados anteriormente, é fundamental perceber quais os doentes que potencialmente beneficiam do tratamento local em casos de CaPm.

Em primeiro lugar o tumor primário tem de apresentar características que permitam a realização de tratamento local. Quando se optar pela modalidade cirúrgica deve ser ressecada toda a lesão neoplásica primária com as devidas margens de segurança. No caso de a lesão ser demasiado extensa pode optar-se por ADT neoadjuvante seguido da modalidade terapêutica local escolhida, seja ela a prostatectomia radical ou a radioterapia dirigida. É fundamental ter sempre em conta as possíveis complicações e fomentar um adequado seguimento. (16)

Fossati *et al.* desenharam e desenvolveram um estudo recorrendo à base de dados SEER com a finalidade de perceber quais as características dos pacientes com CaPm ao diagnóstico que predizem resultados mais favoráveis e nos quais existe evidente vantagem na realização de tratamento dirigido à lesão neoplásica primária. Foram incluídos 8.197 homens com CaPm ao diagnóstico, dos quais 628 (8%) foram submetidos a terapêutica local (não especificada) enquanto 7.569 (92%) não realizou terapêutica dirigida. Os dados individuais utilizados para fazer a previsão da CSM nos doentes STL foram a idade ao diagnóstico, nível de PSA, *score* de Gleason, Estadio T, N e M.

Como demonstrado noutros estudos, o benefício da realização de tratamento local foi evidente. O tratamento local conferiu CSM-free survival superior em pacientes com CSM < 40%, quando comparado com o grupo STL. Por outro lado quando o risco CSM ultrapassava os 50%, não havia benefício na realização de TL. Conclui-se assim que o sucesso da terapêutica local depende não só das características do individuo mas também das particularidades da neoplasia. (46)

O benefício do tratamento é também superior em doentes com probabilidade OM mais baixa, ou seja, pacientes com tumores que apresentem características menos agressivas e estado de saúde geral melhor. Mais uma vez, em pacientes com elevada probabilidade OM o benefício foi mais questionável. (36)

Fatores que influenciaram de forma negativa foram a idade superior a 70 anos, doença estadio cT4, PSA \geq 20 ng/ml, doença de alto grau e linfadenopatia pélvica. A presença de 3 ou mais dos referidos fatores equaliza a DSS e OS entre doentes que realizaram TL ou que não a realizaram. Doentes com idade superior a 70 anos não beneficiam da TL uma vez que a DSS não foi significativamente superior neste grupo quando comparado com os pacientes STL. (34)

Na mesma linha e com resultados que se assemelham aos acima apresentados, são apresentados num estudo de 2015 fatores que condicionaram um risco mais elevado de PCSM na população estudada. Assim, homens mais idosos, PSA mais elevado, grau de agressividade do tumor primário, aumento do CCI e RT dirigida a metástases ósseas dentro dos 6 meses após o diagnóstico, foram fatores que independentemente condicionavam a PCSM dos homens da população estudada. (37)

Grau de metastização, localização das metástases e o seu número também podem influenciar os resultados. Doentes com metástases viscerais apresentavam piores resultados. (43) (48) A doença oligometastática definida pela presença de 5 ou menos locais de lesão metastática recorrente após tratamento primário é vista com interesse no campo do tratamento local no CaPm. (48)

A análise de conclusões de vários estudos aponta para a possibilidade da existência de vários fenótipos de CaP com diferente evolução e progressão e consequentemente diferentes respostas ao tratamento. (43)

Conclusão

O carcinoma da próstata continua a ser um problema importante de saúde pública devido à sua elevada incidência. No entanto, com os avanços ocorridos nos campos dos meios complementares de diagnóstico e tratamento, foi possível identificar os pacientes que padecem desta condição cada vez mais cedo e oferecer tratamentos que promovem excelentes resultados em termos de sobrevida quando nos deparamos com um tumor em estadio inicial.

Em contrapartida, quando analisamos os tumores de elevado risco, em especial na presença de metástases, os resultados são bastante diferentes. O carcinoma da próstata metastizado continua a ser um desafio na área da Medicina. A taxa de mortalidade específica desta condição continua a ter valores importantes. Os tratamentos que atualmente são oferecidos a este tipo de doentes são tratamentos de natureza sistémica, não curativos, que apenas conseguem prevenir a progressão da neoplasia até certo ponto, muitas vezes a curto/médio prazo, uma vez que invariavelmente acabaremos por ficar perante um carcinoma da próstata resistente à castração. É um facto que recentemente entraram no mercado fármacos com indicação para ser utilizados aquando do aparecimento desta resistência à castração e que aparentemente os resultados obtidos são animadores. Mas também é um facto que existe a possibilidade de oferecer um tratamento diferente e eventualmente um melhor prognóstico a alguns destes doentes.

Nos últimos anos tem aumentado o interesse na possibilidade de oferecer tratamentos dirigidos ao tumor primário nos casos de carcinoma da próstata metastizado ao diagnóstico. Procura-se assim conseguir um controlo da doença local e eventual controlo da doença sistémica através da realização de prostatectomia radical ou radioterapia dirigida.

São várias as explicações com bases racionais e evidências fortes que suportam esta nova corrente de pensamento.

O controlo local, tal como em outras neoplasias é extremamente importante porque as fases avançadas do carcinoma da próstata condicionam elevada morbimortalidade devido ao estabelecimento de sintomas. É cientificamente plausível que a progressão local conduz ao incremento de células tumorais circulantes que podem nidificar e criar depósitos metastáticos secundários. Assim, ao controlar a neoplasia primária através de tratamento dirigido, é possível atrasar ou até mesmo prevenir o estabelecimento destes sintomas derivados da progressão local.

Por outro lado existe uma conexão através de determinadas vias moleculares entre o carcinoma primário, as metástases e as células do hospedeiro. Este circuito é responsável pela criação de microambientes específicos em determinados locais do organismo onde futuramente se estabelecem as metástases - *premetastatic nich*. Alguns autores defendem

que a lesão primária é fundamental quer para o estabelecimento de metástases, quer para o seu crescimento, quer para manter a viabilidade das células tumorais circulantes uma vez que estas perdem a sua capacidade de estabelecer novas metástases quando um tumor primário é sujeito a remoção cirúrgica. É importante também referir que as células tumorais circulantes muitas vezes colonizam a própria lesão primária, promovendo assim a sua progressão local. Um fenómeno observado de grande importância na temática das metástases é o *abscopal effect*, no qual se verifica uma regressão das metástases devida a uma reação inflamatória provocada pela radioterapia dirigida ao tumor primário.

Como foi referido anteriormente, as terapêuticas atualmente indicadas são terapêuticas sistémicas que a prazo deixar de ser eficazes. Verificou-se que a progressão local leva a uma heterogeneidade genética e fenotípica que leva ao aparecimento de colónias celulares resistentes às referidas terapêuticas. Evidências recentes mostram que a eficácia das terapias sistémicas aumenta quando são combinadas com qualquer modalidade terapêutica dirigida ao carcinoma primário.

Vários estudos demonstram a existência de vantagens em termos de resultados clínicos. A sobrevida e sobrevivência livre de doença são superiores aquando da realização de tratamento primário, quando comparadas com doentes sem tratamento local. Em praticamente todos os estudos a prostatectomia radical evidencia ligeira vantagem sobre a radioterapia dirigida no que diz respeito aos resultados obtidos. No entanto é necessário ser cauteloso ao analisar os dados existentes. A maioria dos estudos disponíveis atualmente são de carácter retrospectivo com limitações decorrentes da disponibilidade dos dados recolhidos. Os próprios autores apontam, na generalidade, essa lacuna nos seus estudos o que não permite tomar conclusões com elevada certeza.

Ainda assim, foi possível concluir que as percentagens de ocorrência de complicações ou efeitos indesejados aquando da realização de terapêuticas dirigidas à neoplasia primária em doentes com carcinoma da próstata metastizado em nada difere das observadas nas situações em que atualmente estas terapêuticas estão indicadas.

Neste momento, uma das grandes questões que se levanta é perceber quais são os pacientes que realmente beneficiam da realização da prostatectomia radical ou radioterapia dirigida. Os estudos analisados, na sua generalidade, apontam fatores que condicionam prognósticos menos favoráveis que poderão futuramente ser a base para a criação de critérios para a seleção dos pacientes que devem ou não realizar este tipo de tratamento.

Neste ponto, é impossível afirmar com certeza que há uma evidente vantagem na realização de tratamento primário no carcinoma da próstata metastizado. No entanto é-nos possível afirmar que a evidência começa a apontar nesse sentido e que poderemos estar perto de uma mudança de paradigma no que diz respeito a esta temática. Futuramente será fundamental a realização de estudos prospetivos que abordem esta temática, com critérios bem definidos que permitam tirar conclusões seguras.

Referências bibliográficas

1. Filippou P, Iii JEF, Nielsen ME. Epidemiology of Prostate and Testicular Cancer. 2016;1(212):182-5.
2. Nunes P, Pimentel FL, Pina F, Rolo F. Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal - ReNaCaP. Acta Urológica. 2010;(3):39-45. Available from: <http://www.apurologia.pt/acta/3-2010/renacap.pdf>
3. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Doenças Oncológicas em números - 2014. Ministério da Saúde - Direção-Geral Saúde. 2014;11,41-48.
4. Direcção Geral de Saúde. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas: Relatório 2013 - Avaliação e Monitorização dos Rastreamentos Oncológicos Organizados de Base Populacional de Portugal Continental. 2014;44. Available from: <http://www.dgs.pt/pagina.aspx?f=3&back=1&mid=5005&id=26948>
5. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. World J Urol. 2012;30(2):195-200.
6. Ding X, Boney-montoya J, Owen BM, Bookout AL, Coate C, Mangelsdorf DJ, et al. Recent Time Trends in the Epidemiology of Stage IV Prostate Cancer in the United States: Analysis of Data From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2013;16(3):387-93.
7. Mottet N, Bellmunt J, Representative EBP, Bolla M, Bourke L, Vice-chair PC, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2017;
8. Collette L, Studer UE, Schro FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why Phase III Trials of Maximal Androgen Blockade Versus Castration in M1 Prostate Cancer Rarely Show Statistically Significant Differences. Centrum. 2001;39(July 2000).
9. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. Urol Int. 2001;66(3):135-9.
10. American Cancer Society, Society AC. Breast cancer facts & figures. Am Cancer Soc. 2010;8(2):1-34.
11. Mathieu R, Korn SM, Bensalah K, Kramer G, Shariat SF. Cyto-reductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? World J Urol. 2016;1-11.

12. Piper C, Porres D, Pfister D, Heidenreich A. The role of palliative surgery in castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(3):250-7. Available from:
http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP_TLP:landingpage&an=01263393-201409000-00012
13. Kirk D. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol*. 1997;79(2):235-46.
14. Antwi S, Everson TM. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(4):435-41. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2014.04.002>
15. Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, Gleave ME, Graefen M, Montorsi F, et al. Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Urol*. 2016;69(5):775-87. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.036>
16. Canby-Hagino E, Swanson G, Crawford E, Basler J, Hernandez J, Thompson I. Local and Systemic Therapy for Patients with Metastatic Prostate Cancer: Should the Primary Tumor Be Treated? *Curr Prostate Rep*. 2005;3:153-9.
17. Swanson G, Thompson I, Basler J, Crawford ED. Metastatic Prostate Cancer-Does Treatment of the Primary Tumor Matter? *J Urol*. 2006;176(4):1292-8.
18. Tzelepi V, Efstathiou E, Wen S, Troncoso P, Karlou M, Pettaway CA, et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2574-81.
19. Taplin M-E, Montgomery B, Logothetis CJ, Bubley GJ, Richie JP, Dalkin BL, et al. Intense Androgen-Deprivation Therapy With Abiraterone Acetate Plus Leuprolide Acetate in Patients With Localized High-Risk Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase II Neoadjuvant Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3705-15. Available from:
www.jco.org
20. 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(2):500-506-507.
21. Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XHF, Norton L, et al. Tumor Self-Seeding by Circulating Cancer Cells. *Cell*. 2009;139(7):1315-26. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.025>

22. Arcangeli S, Zilli T, Bari B De, Alongi F. "Hit the primary": A paradigm shift in the treatment of metastatic prostate cancer? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;97:231-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26375435>
23. Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the "soil": The premetastatic niche. *Cancer Res*. 2006;66(23):11089-93.
24. Reeves F, Costello AJ. Comments Is there a place for cytoreduction in metastatic prostate cancer? 2015;14-5.
25. Weckermann D, Polzer B, Ragg T, Blana A, Schlimok G, Arnholdt H, et al. Perioperative activation of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1549-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237635>
26. Gudem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*. 2015;520(7547):353-7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature14347>
<http://dx.doi.org/10.1038/nature14347>
27. Resel Folkersma L, San José Manso L, Galante Romo I, Moreno Sierra J, Olivier Gómez C. Prognostic significance of circulating tumor cell count in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urology*. 2012;80(6):1328-32.
28. Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. 2013;123(11):4-8.
29. Lin GG, Scott JG. *NIH Public Access*. 2012;100(2):130-4.
30. Won ACM, Gurney H, Marx G, De Souza P, Patel MI. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2013;112(4):250-5.
31. Logothetis CJ, Aparicio AM. Is it time to re-examine the prostate cancer treatment paradigm by targeting the interaction between the prostate and metastases? *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2810-1.
32. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol*. 2002;4(4):163-70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1475999&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Aoun F, Peltier A, Van Velthoven R. A comprehensive review of contemporary role of local treatment of the primary tumor and/or the metastases in metastatic prostate cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014.

34. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014;65(6):1058-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.012>
35. Ingels A, De La Taille A, Ploussard G. Radical prostatectomy as primary treatment of high-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2012;13(2):179-86.
36. Lööpberg B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, Meyer CP, et al. The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. *Eur Urol.* 2016;2-7.
37. Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, Nguyen MM, Quinn DI, Ballas L, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *J Urol.* 2015;194(2):378-85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4834920&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: Results of a feasibility and case-control study. *J Urol.* 2015;193(3):832-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.089>
39. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou SS, Small EJ. The Impact of Prior Radical Prostatectomy in Men With Metastatic Castration Recurrent Prostate Cancer: A Pooled Analysis of 9 Cancer and Leukemia Group B Trials. *J Urol.* 2007;177(2):531-4.
40. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Data from the munich cancer registry. *Eur Urol.* 2014;66(3):602-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.009>
41. Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, Copsey B, Montorsi F, Hammerer P, et al. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *Eur Urol.* 2016;69(5):788-94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.023>
42. Katelaris N, Murphy D, Lawrentschuk N, Katelaris A, Moon D. Cytoreductive surgery for men with metastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2016;4(3):103-6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2287888215301008>
43. Cho Y, Chang JS, Rha KH, Hong SJ, Choi YD, Ham WS, et al. Does Radiotherapy for the Primary Tumor Benefit Prostate Cancer Patients with Distant Metastasis at Initial Diagnosis? *PLoS One.* 2016;11(1):e0147191. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147191>

44. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ, et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2835-42.
45. Qin XJ, Ma CG, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, et al. Tumor cytorreduction results in better response to androgen ablation-a preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2012;30(2):145-9.
46. Fossati N, Trinh QD, Sammon J, Sood A, Larcher A, Sun M, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: A SEER-based Study. *Eur Urol.* 2015;67(1):3-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.056>
47. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson IAN. METASTATIC CARCINOMA OF THE PROSTATE: IDENTIFYING PROGNOSTIC GROUPS USING RECURSIVE PARTITIONING. 2003;169(January):164-9.
48. Moon D, Sathianathen NJ, Lawrentschuk N, Moon DA, Murphy DG. Role of cytorreductive prostatectomy in non- organ confined prostate cancer FO R U M R OLE OF CYTOREDUCTIVE PROSTATECTOMY IN. 2015;24(November).