

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tendências atuais na vigilância ativa do cancro da próstata: bases para a construção de um protocolo

Diogo Martim de Sousa Penetra

M

2022



Tendências atuais na vigilância ativa do cancro da próstata: bases para a construção de um protocolo

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Diogo Martim de Sousa Penetra

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201503214@up.pt | diogopenetra97@gmail.com

Orientador: Professor Doutor Rui Manuel Ferreira Henrique

Médico Assistente Graduado de Anatomia Patológica

Professor Catedrático Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: rmhenrique@icbas.up.pt

Coorientador: Doutor António Rui Azevedo Freitas

Assistente Hospitalar de Especialidade de Urologia – Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.

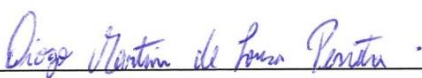
Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Universidade do Porto

Endereço: Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

Endereço eletrónico: antoniofreitas@ipoporto.min-saude.pt

Junho de 2022

Porto, junho de 2022



(Assinatura do Estudante)

Assinado por: **RUI MANUEL FERREIRA HENRIQUE**
Num. de Identificação: 08128802
Data: 2022.06.01 20:57:06+01'00'

(Assinatura do Orientador)



(Assinatura do Coorientador)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Rui Henrique, orientador desta dissertação, pela disponibilidade, preocupação, ajuda e compreensão ao longo de todo este processo.

Ao Doutor Rui Freitas, coorientador desta dissertação, pelo auxílio, espírito crítico e motivação que sempre demonstrou.

Aos meus pais, que me acompanharam com toda a paciência e dedicação durante este percurso.

Resumo

O cancro da próstata é uma patologia altamente impactante nos serviços de saúde na medida em que se trata do quarto cancro mais diagnosticado em todo o mundo e o segundo mais prevalente entre os homens. Acresce que, nas últimas décadas, com a melhoria das capacidades diagnósticas e consequente aumento do número casos diagnosticados, em especial nos países economicamente mais desenvolvidos, o cancro da próstata tem vindo a ganhar uma importância de estudo crescente ao nível da sua abordagem terapêutica.

Com este maior número de diagnósticos têm vindo a surgir, inevitavelmente, mais casos de doentes com doença localizada e de baixo risco que, potencialmente, não precisam de embarcar já numa terapêutica radical com os potenciais efeitos laterais que daí advêm. Nesta medida, o conceito de vigilância ativa emerge, no sentido em que se trata de uma abordagem curativa que opta por uma monitorização ativa desta tipologia de doentes por forma a apenas haver intervenção radical se necessário e no momento oportuno.

O objetivo desta dissertação passa por analisar as tendências atuais da literatura existente quanto aos protocolos já instituídos de vigilância ativa por forma a identificar possíveis premissas bases e pontos de variabilidade que nos indiquem um potencial caminho na construção de um protocolo-consenso, num futuro próximo.

Esta revisão bibliográfica foi realizada com recurso às plataformas PubMed, UptoDate e Google Scholar utilizando combinações de termos Medical Subject Headings (MeSH). Foi dada primazia a artigos de revisão bem como artigos originais prospetivos e retrospectivos publicados desde o ano de 2010, salvo algumas exceções, com especial foco naqueles com maior número de citações, assim como foram analisados dados das guidelines mais atualizadas do cancro da próstata a nível mundial.

A literatura apresenta pontos de contacto em alguns aspetos dos critérios de inclusão, monitorização e critérios de progressão no tratamento, todavia, existem ainda bastantes heterogeneidades, salientadas ao longo desta dissertação através do texto principal bem como das tabelas comparativas construídas. É discutido, também, o papel consensual das biópsias ao longo do processo, a possibilidade de obtenção de melhores resultados com recurso periódico a exames de imagem como a Ressonância Magnética Nuclear Multiparamétrica bem como outros aspetos menos consensuais e em estudo como o papel de alguns biomarcadores com o objetivo de deixar bases para um maior consenso no futuro.

Palavras-chave: Cancro da Próstata; Vigilância Ativa; Biópsia; Marcadores Biológicos; Antígeno específico da próstata; Ressonância magnética nuclear

Abstract

Prostate cancer is a highly impactful pathology in health services as it is the third most diagnosed cancer worldwide and the second most prevalent among men. In addition, in recent decades, with the improvement of diagnostic capabilities and the consequent increase in the number of diagnoses, especially in more economically developed countries, prostate cancer has gained increasing study importance in terms of its therapeutic approach.

With this greater number of diagnoses, more cases of patients with localized and low-risk disease have inevitably emerged, who, potentially, do not need to pursue a radical therapy with the potential side effects that come from it. To this extent, the concept of active surveillance emerges, in the sense that it is a curative approach that opts for active monitoring of this type of patients so that there is only radical intervention if necessary and at the opportune moment.

The objective of this dissertation is to analyze the current trends in the existing literature regarding the already established protocols of active surveillance in order to identify possible base assumptions and points of variability that indicate a potential path in the construction of a consensus protocol, in the near future.

This literature review was performed using the PubMed, UptoDate and Google Scholar platforms using combinations of Medical Subject Headings (MeSH) terms. Priority was given to review articles as well as prospective and retrospective original articles published since 2010, with a few exceptions, with a special focus on those with the highest number of citations, as well as data from the most up-to-date prostate cancer guidelines at the world.

The literature presents points of contact in some aspects of the inclusion criteria, monitoring and treatment progression criteria, however, there are still a lot of heterogeneities, highlighted throughout this dissertation through the main text as well as the comparative tables constructed. It is also discussed the consensual role of biopsies throughout the process, the possibility of obtaining better results with periodic use of imaging tests such as Magnetic Resonance as well as other less consensual aspects under study such as the role of some biomarkers with the objective of laying the groundwork for a greater consensus in the future.

Keywords: Prostate Cancer; Active Surveillance; Biopsy; Biological Markers; Prostate specific antigen; nuclear magnetic resonance

Lista de abreviaturas

ADC – Coeficiente de Difusão
AHS – Alberta Health Services
AS – Active Surveillance/Vigilância Ativa
AUA – American Urology Association
CCNS – Cancer Care Nova Scotia
CCO – Cancer Care Ontario
DUA – Dutch Urological Association
EANM – European Association of Nuclear Medicine
EAU – European Association of Urology
ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology
ESUR – European Society of Urogenital Radiology
FCCG – Finnish Medical Society Duodecim
ISUP – International Society of Urological Pathology
KCE – Belgian Healthcare Knowledge Centre
mpMRI – Ressonância Magnética Nuclear Multiparamétrica
MRI – Ressonância Magnética Nuclear
MSK – Memorial Sloan Kettering
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
NCCS - National Cancer Centre Singapore
NICE - National Institute of Health and Clinical Excellence
PCA3 – Antígeno do cancro da próstata 3
PCT – Prostate Cancer Taskforce
PRIAS – Prostate Cancer Research International Active Surveillance
PSA – Antígeno Específico da Próstata
PSADT – Tempo de duplicação do PSA
PSAV – Velocidade do PSA
SCAN – South East Scotland Cancer Network
SIOG – International Society of Geriatric Oncology
TMPRSS2:ERG – transmembrane protease, serine 2–v-ets avian erythroblastosis vírus E26 oncogene homolog gene fusions
TNM – Escala de Classificação Tumoral (Tumour Site and Size, Lymph Node and Metastatic Spread
TRUS – Ultrassonografia Transretal
UCSF – University of Califórnia – San Francisco

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas	v
Índice.....	vi
Lista de Tabelas.....	viii
Introdução	1
Classificação do Cancro de Próstata	3
Classificação TNM	3
Score de Gleason	3
Classificação de grupos de risco da EAU	4
Conceito/Definição de Vigilância Ativa e sua Aplicação	4
Critérios de Inclusão e Exclusão das <i>Guidelines</i> e Protocolos Institucionais de Vigilância Ativa ..	5
<i>Guidelines</i> – <i>Critérios de Inclusão</i> - características tumorais e características do paciente.....	5
Protocolos Institucionais – Critérios de Inclusão/Exclusão	8
O papel da mpMRI nos critérios de inclusão e exclusão	9
Estudo colaborativo DETECTIVE – Critérios de Inclusão e Exclusão	9
A questão da biópsia inicial	11
Estratégias de <i>Follow-up</i> das <i>Guidelines</i> e Protocolos Institucionais de Vigilância Ativa	11
<i>Guidelines</i> - <i>Follow-up</i>	11
Protocolos Institucionais - <i>Follow-up</i> ⁽⁴³⁾	13
Estudo colaborativo DETECTIVE – <i>Follow-up</i>	14
Relevância da Ressonância Magnética na Monitorização do Cancro da Próstata	14
A questão da biópsia confirmatória na monitorização da doença	15
Critérios de Progressão de Doença/Mudança no Tratamento das <i>Guidelines</i> e Protocolos Institucionais de Vigilância Ativa	16
<i>Guidelines</i> – Progressão de Doença/Mudança no Tratamento	16
<i>Protocolos Institucionais</i> - Progressão de Doença/Mudança no Tratamento ⁽⁴³⁾	17
Estudo colaborativo DETECTIVE – Progressão de Doença/Mudança no Tratamento	18
Influência das características do doente na progressão da doença	19
Influência dos fatores da biópsia na progressão da doença	19
Influência do PSA e derivados na progressão da doença.....	20
Influência de fatores genéticos e genómicos na progressão da doença	20
A importância da Ressonância Magnética ponderada por Difusão na Progressão da Doença	21
Outcomes dos Protocolos Institucionais.....	21

Influência da Vigilância Ativa na Qualidade de Vida.....	21
Conclusão	23
Tabelas	25
Tabela I – Classificação TNM do Cancro da Próstata	25
Tabela II – Tabela comparativa dos critérios de inclusão das Guidelines internacionais	26
Tabela III – Tabela comparativa dos critérios de inclusão Protocolos Institucionais.....	27
Tabela IV – Tabela comparativa das estratégias de <i>follow-up</i> das Guidelines internacionais 28	
Tabela V – Tabela comparativa das estratégias de <i>follow-up</i> dos Protocolos Institucionais..	30
Tabela VI – Tabela comparativa dos critérios de progressão no tratamento das Guidelines internacionais	31
Tabela VII – Tabela comparativa dos critérios de progressão no tratamento dos Protocolos Institucionais.....	33
Bibliografia	34

Lista de Tabelas

Tabela I – Classificação TNM do Cancro da Próstata

Tabela II – Tabela comparativa dos critérios de inclusão das Guidelines internacionais

Tabela III – Tabela comparativa dos critérios de inclusão Protocolos Institucionais

Tabela IV – Tabela comparativa das estratégias de *follow-up* das Guidelines internacionais

Tabela V – Tabela comparativa das estratégias de *follow-up* dos Protocolos Institucionais

Tabela VI – Tabela comparativa dos critérios de progressão no tratamento das Guidelines internacionais

Tabela VII – Tabela comparativa dos critérios de progressão no tratamento dos Protocolos Institucionais

Introdução

A próstata é uma glândula do sistema genitourinário masculino que, quando sujeita a um processo de malignização, está na origem do cancro da próstata ⁽¹⁾, uma doença com impacto elevado na vida de milhões de homens, com especial preponderância nas áreas de maior índice desenvolvimento humano como a Europa, América do Norte e Oceânia e com tendência crescente na Ásia. ⁽²⁾

Em termos epidemiológicos, o cancro da próstata é o quarto cancro mais diagnosticado em todo o mundo e o segundo cancro mais prevalente dentro da população masculina mundial. ⁽³⁾

Para efeitos de diagnóstico clínico, é fundamental relevar a importância do toque retal ⁽⁴⁾ e do antígeno específico da próstata (PSA) ⁽⁵⁾ sendo que é importante ter em linha de conta que o diagnóstico definitivo depende dos resultados histopatológicos obtidos através de biópsia prostática. ⁽⁶⁾

Durante largos anos, em doentes com diagnóstico de cancro da próstata em estadió localizado, as opções terapêuticas com intuito curativo estiveram reduzidas à prostatectomia radical ou à radioterapia externa/braquiterapia. ⁽⁷⁾ A prostatectomia radical é um tipo de cirurgia onde é excisada tanto a glândula prostática como as vesículas seminais e há, ainda, a possibilidade de remoção de gânglios linfáticos. ⁽⁸⁾ Por sua vez, a radioterapia externa consiste no uso de radiação ionizante sobre o tecido prostático. ⁽⁹⁾

Os efeitos laterais da prostatectomia radical estão bem estudados e compreendem hemorragia, infecção do trato urinário, incontinência urinária, disfunção erétil e estreitamento uretral. ⁽¹⁰⁾ Quanto à radioterapia externa há a possibilidade de haver um maior cansaço e fraqueza, pele dorida na área de tratamento, perda de pelos, incontinência urinária e fecal, disfunção erétil e hematúria. ⁽¹¹⁾ No que concerne à braquiterapia podemos esperar dificuldade em iniciar a micção, polaquiúria, disúria, hematúria, sensação de esvaziamento incompleto e disfunção erétil. ⁽¹²⁾

Outra abordagem plausível no contexto de doença localizada e que foi bem estudada ao longo dos últimos anos prende-se com a Vigilância Expectante – *Watchful Waiting*, que consiste, como o próprio nome indica, numa postura expectante em que o doente não é submetido a um tratamento com intuito curativo e se preconiza uma maior atenção ao desenvolvimento de sintomatologia ou à progressão de doença metastática para aí introduzir um tratamento de intuito paliativo. ⁽¹³⁾

Dois estudos paradigmáticos na comparação da prostatectomia radical em contraponto com a vigilância expectante foram o SPCG-4 (Radical Prostatectomy or *Watchful Waiting* in Early Prostate Cancer) e o PIVOT (Radical Prostatectomy or *Watchful Waiting* in Early Prostate Cancer) que concluíram que em casos de cancro da próstata assintomático, clinicamente localizado e em doentes com sobrevida inferior a 10 anos as vantagens do tratamento ativo (prostatectomia radical) sobre *Watchful Waiting* não existiam. Os resultados a longo prazo destes ensaios mostraram benefício em termos de sobrevivência da prostatectomia radical apenas para neoplasias da próstata de alto risco (Gleason > 7 e PSA >10ng/mL).^(14, 15)

Nas últimas décadas, outra forma de tratamento tem vindo a ganhar preponderância na abordagem de doentes com cancro de próstata de baixo risco (Gleason <7 e PSA < 10ng/mL) – a vigilância ativa.⁽¹⁶⁾ De uma forma simples, consiste no estabelecimento de protocolos detalhados com critérios de inclusão e exclusão, estratégias de *follow-up* e critérios de mudança/progressão no tratamento bem definidos, por forma a monitorizar ativamente o tumor, saber quando devemos atuar/alterar o tratamento, se necessário, e minimizar o risco de efeitos laterais de intervenções mais invasivas.⁽¹⁷⁾

O ensaio ProtecT, importante nesta questão da vigilância ativa, confirmou a segurança de uma postura de monitorização ativa em doentes com cancro da próstata de baixo risco, ainda que não tenha seguido um protocolo intensivo de vigilância como os mais atuais com recurso a ressonância magnética e biópsias mandatórias.⁽¹⁸⁾

Como é notório, a vigilância ativa tem conquistado um espaço cada vez maior como forma de tratamento de doença localizada de baixo risco, todavia ainda há uma grande heterogeneidade de premissas no que concerne aos critérios de inclusão e exclusão, melhores estratégias de *follow-up*, progressão da doença e impacto na qualidade de vida, questões que serão desenvolvidas nesta dissertação.

Tendências atuais da Vigilância Ativa no Cancro da Próstata

Classificação do Cancro de Próstata

Classificação TNM

Com o intuito de uniformizar procedimentos e de agrupar populações com características e riscos semelhantes, a Associação Europeia de Urologia (EAU) recomenda a classificação do cancro da próstata através de dois sistemas diferentes: através da escala TNM e pela própria escala de classificação de grupos de risco da EAU. ⁽¹⁹⁾

Relativamente à escala TNM, o T avalia o tumor primário tendo por base achados do toque retal, o N classifica o envolvimento linfático regional e o M classifica as Metástases Distantes (Tabela I). ⁽²⁰⁾

Score de Gleason

O *score* de Gleason permite-nos retirar conclusões quanto ao padrão histológico do tumor após a realização de biópsia prostática e está intimamente ligado ao prognóstico do doente em causa. ⁽¹⁹⁾ É obtido através da soma de dois algarismos que, no sistema de graduação de Gleason original variavam de 1 a 5, tendo em conta a histologia tumoral, sendo que a 1 correspondia um padrão de melhor diferenciação e 5 de pior diferenciação e, por conseguinte, pior prognóstico. Na reclassificação de 2014 do ISUP (International Society of Urology Pathology), todavia, os padrões de Gleason 1 e 2 foram excluídos desta classificação. ⁽²¹⁾

Para obtermos, então, o *score* de Gleason deve-se somar o grau de Gleason correspondente ao padrão mais extenso/primário ao segundo mais extenso/secundário, salvaguardando que se apenas um padrão estiver presente este deve ser duplicado e se três padrões forem detetados a soma faz-se entre o padrão mais comum e o mais elevado, independentemente da sua extensão. ⁽²²⁾

É de notar que o ISUP (International Society of Urology Pathology) correlaciona diretamente o seu grau ao *score* de Gleason previamente discutido - Gleason 2-6 é ISUP 1, Gleason 7 (3+4) é ISUP 2, Gleason 7 (4+3) é ISUP 3, Gleason 8 (4+4 or 3+5 or 5+3) é ISUP 4 e Gleason 9-10 é ISUP 5. ⁽²¹⁾

Classificação de grupos de risco da EAU

A EAU estabeleceu critérios bem definidos de grupos em menor ou maior risco de desenvolver recorrência bioquímica em caso de cancro da próstata localizado e localmente avançado tendo agrupado os doentes em três grupos: baixo risco, risco intermédio e risco elevado.⁽¹⁹⁾ No grupo de baixo risco inclui os doentes com PSA <10 ng/mL, *score* de Gleason <7 (ISUP1) e cT1-2a. O grupo de risco intermédio inclui os doentes com PSA 10-20 ng/mL, *score* de Gleason 7 (ISUP2-3) e cT2b. O grupo de risco elevado inclui na doença localizada PSA >20 ng/mL, *score* de Gleason >7 (ISUP4-5) e cT2c e na doença localmente avançada qualquer PSA, qualquer Gleason e cT3-4 ou cN+ (qualquer ISUP).⁽¹⁹⁾

Conceito/Definição de Vigilância Ativa e sua Aplicação

A vigilância ativa consiste no desenvolvimento e aplicação de programas/protocolos bem definidos de vigilância e monitorização de doentes que, pelas características da sua neoplasia, não necessitam de tratamento imediato para a mesma.⁽¹⁹⁾

É importante notar que se trata de uma forma de tratamento (ao contrário do *Watchful Waiting* previamente referido) com intuito curativo, que segue um esquema pré-definido com critérios de inclusão e exclusão específicos, estratégias de *follow-up* documentadas para pacientes com esperança de vida > 10 anos, por forma a evitar complicações de um potencial sobretratamento desnecessário tendo sempre em linha de conta quando devemos escalar desta postura menos invasiva para outro tipo intervenção justificada por critérios clínicos também eles previamente definidos.⁽²³⁾

A vigilância ativa é uma forma de tratamento que, atualmente, tem bastante aceitação e aplicação nos doentes com cancro da próstata de baixo risco, pese embora as investigações recentes proponham como hipótese a possibilidade de alargar a doentes com risco intermédio.

⁽²⁴⁾

CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão das *Guidelines* e Protocolos Institucionais de Vigilância Ativa

Com o advento do antígeno específico da próstata (PSA), a incidência de cancro da próstata tem vindo a aumentar. ⁽²⁵⁾ Todavia, este aumento da incidência está, muitas vezes, relacionado com um aumento de diagnósticos de doença de baixo risco em que o tratamento pode trazer mais efeitos laterais do que benefícios. ⁽²⁶⁾ Precisamente pela existência deste risco de sobretratamento, a vigilância ativa tem vindo a ganhar um papel preponderante, no entanto, existe alguma heterogeneidade no que concerne às variáveis dos protocolos de vigilância ativa, nomeadamente, nos critérios de inclusão/exclusão e processo de *follow-up*. ⁽¹⁹⁾

O estudo detalhado das *guidelines* existentes bem como de alguns protocolos institucionais é fundamental naquilo que se pretende que seja uma abordagem mais sistematizada desta problemática sem que haja o risco de sobretratarmos doentes que não o necessitavam ao mesmo tempo que não deixamos escapar doentes que têm maior potencial de evolução para doença grave. ⁽¹⁹⁾

Guidelines – Critérios de Inclusão - características tumorais e características do paciente

As *guidelines* da European Association of Urology (EAU) ⁽¹⁹⁾, no que concerne a critérios de elegibilidade/inclusão, preveem a vigilância ativa para cancro da próstata para doentes com risco baixo, estadió clínico T1c-T2a, PSA sérico inferior ou igual a 10ng/mL, *score* de Gleason igual a 6, exige 2% ou menos *cores* positivos em biópsia e 50% ou menos de extensão máxima de neoplasia *per core* e não fazem referência a o mínimo de *cores* necessários para amostragem. ⁽¹⁹⁾ Determinam, ainda, que tem que haver uma esperança de vida superior a 10 anos para que um doente seja elegível para este protocolo e aborda a influência de comorbilidades e preferências do doente. ⁽¹⁹⁾

As *guidelines* da American Urological Association (AUA) ⁽²⁷⁾, por sua vez, em doentes de risco muito baixo incluem aqueles com PSA<10 ng/mL, estadió clínico T1-T2a, <1/3 *cores* positivos, extensão máxima 50% *per core* e densidade PSA<0.15ng/mL/g; para risco baixo preveem a inclusão de pacientes com as características tumorais semelhantes à EAU, todavia, ao contrário da EAU, não fazem referência a *cores* positivos em biópsia nem a extensão máxima de neoplasia *per core*. ⁽²⁷⁾ Já em doentes de risco intermédio, as características mudam substancialmente e está prevista a vigilância ativa para estadió clínico T2b-c, PSA sérico entre 10 e 20ng/mL e *score* de Gleason 7. ⁽²⁷⁾ De notar que a função intestinal e renal e preferências/capacidade de decisão do paciente do paciente são, nesta *guideline*, fatores a ter em conta na decisão. ⁽²⁷⁾

As *guidelines* da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁽²⁸⁾, para doentes com risco muito baixo estão em linha com as características tumorais supracitadas noutros protocolos (estadio clínico T1c, PSA sérico inferior a 10ng/mL, *score* de Gleason igual a 6) mas diferem de outras *guidelines* em análise por incluírem a densidade do PSA <0.15ng/mL/g como critério de inclusão/exclusão e, ainda, uma diferença no número máximo de *cores* positivos em biópsia que difere do anteriormente exposto por ser de 3%, neste caso.⁽²⁸⁾ Em doentes de risco baixo, preveem a vigilância ativa para estadio clínico T1-T2a, com as restantes características a serem sobreponíveis às *guidelines* europeias.⁽²⁸⁾ A esperança de vida igual ou superior a 10 anos volta a ser um fator de análise neste caso particular.⁽²⁸⁾

As *guidelines* da National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁽¹¹⁾, preconizam vigilância ativa para cancro da próstata para doentes com risco baixo, estadio clínico T1-T2a, PSA sérico inferior a 10ng/mL, *score* de Gleason igual a 6, sem qualquer tipo de referência adicional quanto a características tumorais pelo que se consideram em linha com as anteriormente analisadas.⁽¹¹⁾ Em doentes de risco intermédio, prevê a vigilância ativa para estadio clínico T2b, PSA sérico entre 10 e 20 ng/mL e *score* de Gleason 7.⁽¹¹⁾

As *guidelines* da Dutch Urological Association (DUA) consideram vigilância ativa para cancro da próstata para doentes com características tumorais semelhantes ao anteriormente exposto, no caso dos de baixo risco. Em doentes de risco intermédio, em comparação com a NICE todos os critérios são sobreponíveis com a ligeira diferença que incluem a possibilidade de estadios clínicos T2c serem, também, considerados. Relativamente aos critérios de inclusão no que concerne às características do paciente, a DUA refere que se deve ter em conta tanto a idade do paciente como as suas comorbilidades.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Belgian Healthcare Knowledge Centre (KCE) não apresentam nenhum desvio significativo no que respeita às características tumorais comparativamente com as *guidelines* já analisadas. Salienta-se, apenas, nova referência à questão da esperança de vida superior a 10 anos como fator de inclusão.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Finnish Medical Society Duodecim (FCCG) preveem a vigilância ativa para cancro da próstata para doentes com risco baixo com as características tumorais já avaliadas previamente, com especial destaque para a menção a um critério específico de <3 *cores* positivos em biópsia e mínimo de 10-12 *cores* necessários para amostragem. Em doentes de risco intermédio, preveem a vigilância ativa para estadio clínico T2b, PSA sérico entre 10 e 20 ng/mL, *score* de Gleason menor ou igual a 3+4, <3% *cores* positivos em biópsia e mínimo de 10-12 *cores* necessários para amostragem, correspondendo a um dos poucos protocolos que inclui

doentes com estas características. Relativamente aos critérios de inclusão no que concerne às características do paciente, a FCCG refere a idade limite bem como a esperança de vida embora sem especificar *cut-offs* como acontece noutros estudos do género. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da South East Scotland Cancer Network (SCAN) apresentam-nos a possibilidade de vigilância ativa para cancro da próstata para doentes com risco baixo, estadio clínico T1c (notar que ao contrário de bastantes *guidelines*, estadios clínicos T2 não são considerados), PSA sérico inferior a 10ng/mL, *score* de Gleason igual a 3+3 e densidade do PSA <0.15ng/mL/g (à semelhança do que acontece na NCCN a densidade do PSA volta a ser um critério), exige menos de 50% *cores* afetados em biópsia e menos de 50% de extensão máxima de neoplasia *per core*. Relativamente aos critérios de inclusão no que concerne às características do paciente, a SCAN estabelece uma idade limite de menor ou igual a 75 anos (sendo das poucas que estabelece uma idade definida) e determina que tem que haver uma esperança de vida superior a 10 anos. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Cancer Care Nova Scotia (CCNS), está em linha com as *guidelines* europeias para doentes de risco baixo. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Alberta Health Services (AHS) abordam a vigilância ativa para cancro da próstata para doentes com risco baixo, estadio clínico inferior a T2b, PSA sérico inferior a 10ng/mL, *score* de Gleason inferior a 7, sem referência à densidade do PSA, 3% ou menos *cores* positivos em biópsia, 50% ou menos de extensão máxima de neoplasia *per core* e 10 *cores* necessários para amostragem. Relativamente aos critérios de inclusão no que concerne às características do paciente, a AHS não estabelece uma idade limite nem determina que tem que haver uma esperança de vida superior a 10 anos, mas faz referência à possível influência de comorbilidades e preferências do paciente. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Cancer Care Ontario (CCO) são, à semelhança do anteriormente analisado, sobreponíveis às *guidelines europeias* ⁽³⁰⁾. Relativamente aos critérios de inclusão no que concerne às características do paciente, a CCO não estabelece parâmetros de análise. ⁽³⁰⁾

As *guidelines* do National Cancer Centre Singapore (NCCS) assumem vigilância ativa para cancro da próstata para doentes com risco baixo, estadio clínico inferior ou igual a T2a, PSA sérico inferior a 10ng/mL, *score* de Gleason igual a 6, densidade do PSA <0.15ng/mL/g, 3% ou menos *cores* positivos em biópsia, 50% ou menos de extensão máxima de neoplasia *per core* e sem mínimo de *cores* necessários para amostragem. Quanto às características do paciente, traz a inovação de incluir doentes com sobrevida expectável inferior a 10 anos, ao contrário do que acontece noutros protocolos. ⁽²⁹⁾

A guidelines da Prostate Cancer Taskforce (PCT), para doentes com risco muito baixo, inclui quem está em estadio clínico T1a- T1c, PSA sérico inferior a 10ng/mL, *score* de Gleason 6, <3% *cores* positivos em biópsia e 50% de extensão máxima de neoplasia *per core*. Em doentes de risco baixo, prevê a vigilância ativa para estadio clínico T1-T2a, PSA sérico inferior a 10 ng/mL e *score* de Gleason 6. A esperança de vida é mencionada como fator de putativa inclusão/exclusão. ⁽²⁹⁾

Para melhor análise e compreensão das diferentes características tumorais preconizadas em cada *guideline*, apresenta-se uma tabela por forma a facilitar a análise comparativa (Tabela II).

Protocolos Institucionais – Critérios de Inclusão/Exclusão

O protocolo Royal Marsden tem como critérios de inclusão: estadio clínico T1-T2, PSA igual ou inferior a 15, Gleason igual ou inferior a 3+4, sem referência à densidade PSA, 50% ou menos de *cores* positivos e <50% de extensão máxima de neoplasia *per core*. ⁽³¹⁾

O protocolo University of Toronto tem como critérios de inclusão: estadio clínico T1c-T2a, PSA igual ou inferior a 10 (mais restrito que o Royal Marsden neste sentido), Gleason igual a 6 (não aceita o 7 ao contrário do primeiro protocolo em análise), sem outras referências a características tumorais. ⁽³²⁾

O protocolo University of San Francisco (UCSF) tem como critérios de inclusão: estadio clínico T1-T2, PSA igual ou inferior a 10, Gleason igual a 6, sem referência à densidade PSA, um terço ou menos *cores* positivos (fator distintivo relativamente aos restantes) e 50% ou menos de extensão máxima de neoplasia *per core*. ⁽³³⁾

O protocolo Princess Margaret Cancer Centre tem como critérios de inclusão: estadio clínico menor ou igual a T2a, PSA igual ou inferior a 10, Gleason igual a 6, sem referência à densidade PSA, 3% ou menos *cores* positivos e 50% ou menos de extensão máxima de neoplasia *per core*. ⁽³⁴⁾

O protocolo MSK tem como critérios de inclusão: estadio clínico T1-T2a, PSA igual ou inferior a 10, Gleason igual a 6, sem referência à densidade PSA, 3% ou menos *cores* positivos e 50% ou menos de extensão máxima de neoplasia *per core*. ⁽³⁵⁾

O protocolo PRIAS tem como critérios de inclusão: estadio clínico T1c-T2, PSA igual ou inferior a 10, Gleason igual a 6, densidade PSA <0.20ng/mL/g (inclui a densidade ao contrário da maioria dos protocolos institucionais), 2% ou menos *cores* positivos e sem referência a extensão máxima de neoplasia *per core*. ⁽³⁶⁾

O protocolo University of Miami tem como critérios de inclusão: estadió clínico inferior a T2, PSA igual ou inferior a 10, Gleason igual a 6, sem referência à densidade PSA, 2% ou menos *cores* positivos e 20% ou menos de extensão máxima de neoplasia *per core*.⁽³⁷⁾

O protocolo John Hopkins Medical Institute tem como critérios de inclusão: estadió clínico T1c, sem referência ao PSA, Gleason igual a 6 (sem padrão 4 ou 5), densidade PSA <0.15ng/mL/g, 2% ou menos *cores* positivos e 50% ou menos de extensão máxima de neoplasia *per core*.⁽³⁸⁾

Para melhor análise e compreensão das diferentes características tumorais preconizadas em cada protocolo institucional, apresenta-se uma tabela por forma a facilitar a análise comparativa (Tabela III).

O papel da mpMRI nos critérios de inclusão e exclusão

O papel da Ressonância Magnética Nuclear multiparamétrica (mpMRI) encontra-se, atualmente, bem estabelecido no âmbito da estratificação de risco e do *follow-up* de doentes sob protocolos de vigilância ativa. Todavia, o seu uso como critério de inclusão nestes protocolos, apesar de já ser por alguns recomendado, não é, como analisámos anteriormente, prática estabelecida em muitas *guidelines* e protocolos institucionais.⁽¹¹⁾

A German Society of Residents in Urology Academics conduziu um estudo no sentido de avaliar se os critérios atuais e já discutidos de inclusão nos protocolos de vigilância ativa seriam ou não colocados em causa através da realização de uma mpMRI combinada com a já abordada biópsia inicial. Tendo em conta as *guidelines* atuais no que concerne aos critérios de inclusão concluiu que apenas com biópsia poderiam ser incluídas uma média dos 22.1% dos pacientes em análise (em pelo menos uma das *guidelines*) enquanto que se realizássemos mpMRI inicial esse valor desceria para 15%, dando uma forte evidência para esta tipologia de exame ser incluída na abordagem inicial destes doentes. Relativamente aos motivos de exclusão, concluiu-se que a realização de mpMRI afeta o score de Gleason, o número de *cores* e o nível de infiltração sem ter influência no PSA e densidade do PSA.⁽³⁹⁾

Estudo colaborativo DETECTIVE – Critérios de Inclusão e Exclusão

No sentido de uniformizar e chegar a consensos relativamente a todos os aspetos que se relacionam com os protocolos de vigilância ativa, surgiu o estudo colaborativo DETECTIVE entre European Association of Urology (EAU), European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Society of Urogenital

Radiology (ESUR) e International Society of Geriatric Oncology (SIOG) que procura, então, dar respostas mais claras acerca desta temática.⁽⁴⁰⁾

Relativamente aos critérios de inclusão, este estudo colaborativo concluiu que, de entre toda a literatura disponível (282 estudos), existem 13 definições diferentes quanto ao *cut-off* do PSA, 13 quanto ao Gleason, 14 relativamente ao estadio T clínico, 12 no que concerne aos *core* positivos, 11 relativamente ao envolvimento *per core* e 9 na densidade do PSA, o que prova a heterogeneidade e falta de consenso neste domínio.⁽⁴⁰⁾

O padrão mais detetado (34 estudos) foi de PSA igual ou inferior a 10 ng/mL, Gleason igual a 3+3, estadio clínico T1c-T2c, dois ou menos *core* positivos, sem referência ao envolvimento *per core* e densidade do PSA <0.2ng/mL/g.⁽⁴⁰⁾

Relativamente aos critérios de inclusão, o DETECTIVE chegou a algumas frases-consenso.⁽⁴⁰⁾

Relativamente à idade e esperança de vida concluiu-se que: não há limite de idade inferior ou superior para inclusão desde que o critério de esperança de vida adequado seja cumprido; deve ser considerada uma esperança de vida superior ou igual a 10 anos; a esperança de vida na prática diária é mais bem avaliada por: *performance status* e índice de comorbilidades.⁽⁴⁰⁾

Relativamente à estratificação de risco: o doente com patologia de baixo risco é excluído se a extensão e/ou estadio da doença é alto com base em mpMRI; Gleason 3+4 não é um critério de exclusão automático; Gleason 7 (3+4) pode ser incluído apenas se características favoráveis estiverem presentes, incluindo PSA (<10ng/mL), estadio clínico (cT2a) e características de biópsia favoráveis; Gleason 4+3 é critério de exclusão imediato; PSA>10ng/mL não é um critério de exclusão imediato; a densidade do PSA é um critério importante; estadio clínico T2b ou superior não é um critério automático de exclusão; estadio clínico T2c ou superior é um critério automático de exclusão.⁽⁴⁰⁾

Relativamente às características patológicas: biópsias dirigidas devem ser analisadas separadamente às biópsias sistemáticas; a extensão de doença deve ser caracterizada em milímetros; a extensão de doença deve ser caracterizada em percentagem de volume de tumor; grau ISUP deverá ser reportado para cada *core* positivo; percentagem de neoplasia com padrão 4 de Gleason deve ser fornecido para cada local de biópsia com *score* 7 de Gleason; histologias intraductais e cribiformes são critérios de exclusão; quando são realizadas biópsias sistemáticas, a extensão da doença com base na histologia é um importante critério de inclusão/exclusão; extensão na histologia é importante mesmo para Gleason 3 + 3 = 6/ISUP 1 porque pode levar à exclusão de pacientes; . os pacientes com Gleason 3 + 3 = 6 não são automaticamente excluídos

mesmo que *core* positivo maior que 50%, maior que 3 ou maior que 5mm; se um paciente teve uma mpMRI inicial seguida de biópsias sistemáticas e dirigidas, não há necessidade de realizar biópsias de confirmação; se são realizadas biópsias dirigidas com base em imagens de mpMRI, o número de *cores* positivos não é um indicador da extensão da doença; o volume da lesão dominante vista na mpMRI deve ser levado em consideração como um indicador do volume do tumor; para inclusão, biópsias de próstata devem ser realizadas por: biópsias dirigidas guiadas por mpMRI com biópsias sistemáticas; para inclusão, todos os pacientes precisarão de mpMRI em algum momento.⁽⁴⁰⁾

A questão da biópsia inicial

A literatura estabelece que a biópsia inicial deverá ter pelo menos 8 *cores*⁽¹⁹⁾, ainda que biópsias com 10 a 12 *cores* aparentem ser mais eficazes a detetar cancro da próstata⁽⁴¹⁾. Esta biópsia, normalmente, é feita por abordagem transperineal. Uma revisão sistemática e metanálise que comparou biópsia transretal direcionada por RMN com biópsia transperineal direcionada por RMN mostrou uma maior sensibilidade para deteção de cancro de próstata quando a abordagem transperineal foi usada (86% vs. 73%).⁽⁴²⁾

Estratégias de *Follow-up* das *Guidelines* e Protocolos Institucionais de Vigilância Ativa

Guidelines - *Follow-up*

As *guidelines* da European Association of Urology (EAU)⁽¹⁹⁾, no que concerne a estratégias de *follow-up*, preveem a avaliação do PSA sérico e necessidade de re-biopsar (embora sem detalhe quanto à periodicidade) e mencionam a importância da realização de toque retal. Há uma menção à necessidade re-biopsar/imagem caso haja alteração na cinética do PSA (sem periodicidade definida) e preconiza o uso de mpMRI em combinação com outras estratégias por forma a melhorar a capacidade de deteção de *upgrade* histológico.⁽¹⁹⁾

As *guidelines* da American Urology Association (AUA) afirmam a importância do PSA sérico e toque retal (sem periodicidade definida), realização de biópsia confirmatória até 2 anos com sucessivas biópsias (sem periodicidade) e uso de mpMRI embora, novamente, sem periodicidade específica.⁽²⁷⁾

As *guidelines* da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) preveem a avaliação do PSA sérico com 6 ou mais meses de intervalo (a não ser que clinicamente se justifique o contrário), mencionam a realização de toque retal com 12 ou mais meses de intervalo, falam da importância

da biópsia confirmatória até aos 2 anos, mencionam a necessidade de re-biopsar com 12 ou mais meses de intervalo ou até mesmo intervalos de 6 meses caso biópsia inicial com menos de 10 cores e fazem referência ao uso de mpMRI com mais de 12 meses de intervalo. ⁽²⁸⁾

As *guidelines* da National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) preconizam a avaliação do PSA sérico a cada 3/4 meses no ano 1, cada 3/6 meses nos anos 2 a 4 e a cada 6 meses do ano 5 em diante (mais estrito neste sentido do que a NCCN), fazem referência à importância da cinética do PSA (velocidade do PSA, neste caso), mencionam a realização de toque retal a cada 6/12 meses no ano 1, a cada 6/12 meses nos anos 2 a 4 e anualmente do ano 5 em diante, mencionam a necessidade de re-biopsar aos 12 meses e fazem referência ao uso de mpMRI aos 12-18 meses, à semelhança do que estava previsto na *guideline* analisada imediatamente antes. ⁽¹¹⁾

As *guidelines* da Dutch Urological Association (DUA) não fazem qualquer referência acerca dos parâmetros acima discriminados. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Belgian Healthcare Knowledge Centre (KCE) recomendam a avaliação do PSA sérico a cada 6 meses, toque retal a cada 6 meses, re-biopsar (sem especificar a periodicidade) e voltar a fazer biópsia um ano depois e preconiza mpMRI anualmente (diferença relevante perante algumas *guidelines* que não incluem este tipo de exame como mandatório em todos os doentes). ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Finnish Medical Society Duodecim (FCCG) não fazem qualquer referência acerca dos parâmetros acima abordados. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da South East Scotland Cancer Network (SCAN) recomendam a avaliação do PSA sérico a cada 3 meses no primeiro ano e a cada 6 meses nos anos seguintes, preveem a avaliação do tempo de duplicação do PSA apenas após 5 medições de PSA sérico, toque retal a cada 6 meses, re-biopsar em 6 meses e depois no ano 1,4,7 e 10, apresentando neste último parâmetro semelhanças com o protocolo PRIAS que será abordado mais à frente. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Cancer Care Nova Scotia (CCNS), preveem a avaliação do PSA sérico a cada 6 meses, toque retal a cada 6 meses e re-biopsar aos 6 meses caso biópsia inicial com menos de 10 cores senão aos 18 meses apenas. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Alberta Health Services (AHS), abordam a necessidade de avaliar PSA sérico a cada 3/6 meses, mencionam a cinética do PSA sem especificar periodicidade, toque retal anual, e repetir biópsia 1 a 2 anos após a inicial, estando em linha com muitas das *guidelines* abordadas previamente. ⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Cancer Care Ontario (CCO) recomendam PSA sérico a cada 3-6 meses, toque retal anual, preveem biópsia de 12 a 14 *cores* guiada por ultrassonografia transretal (TRUS) entre 6 e 12 meses e depois biópsias seriadas entre 3 a 5 anos após e apenas menciona mpMRI quando há discordância clínico-patológica.⁽³⁰⁾

As *guidelines* do National Cancer Centre Singapore (NCCS) reiteram a necessidade PSA sérico a cada 3/6 meses, toque retal anual, re-biopsar nos primeiros 12 a 18 meses ou então aos 2 anos se não houver evolução clínica desfavorável.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Prostate Cancer Taskforce (PCT) recomendam PSA sérico a cada 6 meses ou 3 se notório agravamento clínico, faz menção à cinética do PSA bem como ao toque retal embora sem especificar periodicidade e preconiza re-biopsar aos 12 meses.⁽²⁹⁾

Para melhor análise e compreensão das diferentes estratégias de *follow-up* preconizadas em cada *guideline*, apresenta-se uma tabela por forma a facilitar a análise comparativa (Tabela IV).

Protocolos Institucionais - *Follow-up*⁽⁴³⁾

O protocolo Royal Marsden tem como estratégia de *follow-up*: PSA e toque retal a cada 3 meses para o 1º ano, a cada 4 meses para o 2º ano, depois a cada 6 meses. Preconiza realização de biópsia confirmatória em 18-24 meses, posteriormente a cada 2 anos.⁽³¹⁾

O protocolo University of Toronto tem como estratégia de *follow-up*: PSA a cada 3 meses por 2 anos, depois a cada 6 meses sendo, por isso, mais estrita nos dois primeiros anos do que o protocolo Marsden acima analisado. Prevê biópsia confirmatória dentro de 6-12 meses, depois a cada 3/4 anos até 80 anos.⁽³²⁾

O protocolo University of San Francisco (UCSF) tem como estratégia de *follow-up*: PSA a cada 3 meses; toque retal a cada 6 meses; TRUS a cada 6–12 meses; biópsia confirmatória aos 9 meses e biópsias repetidas a cada 12-24 meses.⁽³³⁾

O protocolo Princess Margaret Cancer Centre tem como estratégia de *follow-up*: PSA a cada 6-12 meses, toque retal a cada 6–12 meses; biópsia confirmatória antes de o paciente ser considerado em AS (dentro de 12–18 meses), re-biópsia a cada 1–3 anos até 80 anos; $\pm$ RMN a cada 1-3 anos (diferindo de grande parte dos protocolos por preconizar exame de imagem obrigatório).⁽³⁴⁾

O protocolo MSK tem como estratégia de *follow-up*: PSA a cada 6 meses (incluindo *ratio* PSA livre/total); toque retal a cada 6 meses; biópsia confirmatória antes de o paciente ser

considerado em AS, 3ª biópsia em 18 meses e depois a cada 2–3 anos; $\pm$ RMN a cada 1-3 anos.
(35)

O protocolo PRIAS tem como estratégia de *follow-up*: PSA a cada 3 meses por 2 anos, depois a cada 6 meses; biópsias repetidas nos anos 1, 4 e 7 (ou anualmente se tempo de duplicação do PSA <10 anos).⁽³⁶⁾

O protocolo University of Miami tem como estratégia de *follow-up*: PSA e toque retal a cada 3-4 meses por 2 anos, depois a cada 6 meses; biópsia confirmatória dentro de 9-12 meses e depois anualmente.⁽³⁷⁾

O protocolo John Hopkins Medical Institute tem como estratégia de *follow-up*: PSA e *ratio* PSA livre para total a cada 6 meses; biópsias repetidas anualmente.⁽³⁸⁾

Para melhor análise e compreensão das diferentes estratégias de *follow-up* preconizadas em cada Protocolo Institucional, apresenta-se uma tabela por forma a facilitar a análise comparativa (Tabela V).

Estudo colaborativo DETECTIVE – *Follow-up*

Relativamente ao *follow-up*, este estudo colaborativo concluiu que, de entre toda a literatura disponível (282 estudos), existem 23 definições diferentes quanto à frequência de avaliação do PSA, 26 quanto à frequência de toque retal, 32 relativamente à periodicidade de biópsia por TRUS, 29 no que concerne ao número de *cores* e 24 relativamente à frequência de mpMRI.⁽⁴⁰⁾

O padrão mais detetado (24 estudos) foi de PSA avaliado a cada 6/12 meses, toque retal a cada 6/12 meses, re-biópsia a cada 12 meses, múltiplos *cores*, e múltiplas avaliações por mpMRI.⁽⁴⁰⁾

Relativamente à monitorização/*follow-up*, o DETECTIVE chegou a algumas frases-consenso: em vigilância ativa, o PSA sérico deve ser avaliado a cada 6 meses; deve ser preconizado um toque retal como parte da monitorização a cada 12 meses; a biópsia de repetição deve ser desencadeada por uma mudança no mpMRI ou toque retal e estas biópsias devem ser dirigidas, guiadas por mpMRI.⁽⁴⁰⁾

Relevância da Ressonância Magnética na Monitorização do Cancro da Próstata

Na questão da monitorização/*follow-up*, a grande questão que se impõe responder é se num doente elegível para vigilância ativa segundo os critérios que anteriormente foram discutidos, a

ressonância magnética consegue detetar evolução para doença de mais alto risco e se pode, eventualmente, vir a substituir a necessidade de biópsias de repetição.⁽⁴⁴⁾

A ressonância é o método que melhor permite identificar e monitorizar lesões no lobo anterior da próstata, que podem escapar por outros meios de diagnóstico.⁽⁴⁵⁾

Um estudo de Schoots *et.al* desvendou que em pacientes que eram elegíveis para AS mas optaram por cirurgia radical, 73% teriam uma ressonância magnética positiva pelo que se poderá concluir que este exame auxilia na deteção de transição para doença de alto risco.⁽⁴⁴⁾

Outro estudo a incidir nesta temática concluiu que em doentes com ressonância magnética positiva, a taxa de reclassificação/progressão da doença é tanto maior quanto o score de suspeição da própria ressonância magnética, contribuindo para a ideia da importância deste exame no melhor *follow-up* dos doentes.⁽⁴⁶⁾

Outra evidência que aponta para a importância da ressonância magnética na avaliação inicial e monitorização prende-se com a comparação da reclassificação em pacientes sob AS com ressonância positiva e biópsia (28%)⁽³⁶⁾ em contrapartida com os pacientes com ressonância negativa e biópsia em que a reclassificação é de apenas 17%.⁽⁴⁴⁾

Este exame provou ser superior à biópsia por TRUS por apresentar melhores resultados a alocar doentes no grupo que necessita de tratamento precoce, por detetar melhor progressão de doença e reduzir a necessidade de biópsias seriadas.⁽⁴⁷⁾

Todavia, dados relativamente à substituição de biópsias *standard* por ressonância magnética são ainda díspares e não nos permitem tirar conclusões mais definitivas, se bem que há dados que apontam para o facto de a ressonância magnética multiparamétrica sem o auxílio das biópsias sistemáticas de repetição poder ser insuficiente na reclassificação de doença.^(48, 49)

A questão da biópsia confirmatória na monitorização da doença

A realização de uma biópsia confirmatória tem vindo, cada vez mais, a ser implementada nas estratégias de *follow-up*, principalmente porque há a possibilidade de progressão tumoral desfavorável bem como de a biópsia inicial não apresentar o resultado mais fidedigno havendo resultados bem definidos da relevância da sua realização na deteção de casos suspeitos que, numa primeira abordagem, estariam mal classificados.⁽⁵⁰⁾

O protocolo Royal Marsden apresenta um aumento de grau tumoral em 28% das biópsias confirmatórias e 9% de aumento na positividade dos *cores*.⁽⁵¹⁾

O protocolo University of San Francisco (UCSF) apresenta um aumento de grau tumoral em 21% das biópsias confirmatórias e não há referência a aumento na positividade dos *cores*.⁽⁵¹⁾

O protocolo MSK apresenta um aumento de grau tumoral em 16% das biópsias confirmatórias e 22% de aumento na positividade dos *cores*.⁽⁵¹⁾

O protocolo PRIAS apresenta um aumento de grau tumoral em 8.9% das biópsias confirmatórias e 7.2% de aumento na positividade dos *cores*.⁽⁵¹⁾

O protocolo University of Miami apresenta um aumento de grau tumoral em 2.5% das biópsias confirmatórias e 1.5% de aumento na positividade dos *cores*.⁽⁵¹⁾

O protocolo John Hopkins Medical Institute apresenta um aumento de grau tumoral em 13.8% das biópsias confirmatórias e 16.8% de aumento na positividade dos *cores*.⁽⁵¹⁾

Critérios de Progressão de Doença/Mudança no Tratamento das *Guidelines* e Protocolos Institucionais de Vigilância Ativa

***Guidelines* – Progressão de Doença/Mudança no Tratamento**

As *guidelines* da European Association of Urology (EAU) ⁽¹⁹⁾, no que concerne a critérios para abandono da vigilância ativa, não fazem referência a consenso próprio quanto qualquer parâmetro (referenciam estudo DETECTIVE) embora façam menção inespecífica a alguns parâmetros.⁽¹⁹⁾

As *guidelines* da American Urology Association (AUA) não fazem referência a consenso próprio quanto a qualquer parâmetro.⁽²⁷⁾

As *guidelines* da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) preveem a situação de o padrão de Gleason ser 4 ou 5 após a re-biópsia bem como se houver um aumento no número de *cores* positivos e na extensão cancerígena *per core*.⁽²⁸⁾

As *guidelines* da National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) preveem esta situação apenas em caso de progressão clínica geral desfavorável mas não apresentam consenso próprio, apenas referindo um conjunto de evidências científicas em alguns estudos.⁽¹¹⁾

As *guidelines* da Dutch Urological Association (DUA) não fazem referência a qualquer parâmetro.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Belgian Healthcare Knowledge Centre (KCE) preveem este *shift* na abordagem caso o PSA sérico seja superior a 10ng/mL, o tempo de duplicação do PSA seja inferior a 3 anos

(necessidade de re-biopsar), se houver alteração ao toque retal e lesões suspeitas em imagem, sendo das guidelines com parâmetros mais bem estabelecidos.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Finnish Medical Society Duodecim (FCCG) indicam mudança se tempo de duplicação do PSA inferior a 3 anos (necessidade de re-biopsar), Gleason na re-biópsia superior a 6, mais de 2% *cores* positivos e/ou se houver agravamento clínico.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da South East Scotland Cancer Network (SCAN) recomendam mudança se tempo de duplicação do PSA inferior a 3 anos (à semelhança da FCCG), lesão T2 palpável ao toque retal, padrão de Gleason 4 ou 5 (tal como a NCCN) na re-biópsia e extensão superior a 50% *per core*.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Cancer Care Nova Scotia (CCNS) não fazem referência a consenso quanto a qualquer parâmetro.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Alberta Health Services (AHS), preveem abandono da AS caso tempo de duplicação do PSA menor que 3 anos, alteração no toque retal, presença de padrão 4 ou superior no Gleason e envolvimento de mais de 50% *per core*.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Cancer Care Ontario (CCO) recomendam, por sua vez, alteração no tratamento se *score* Gleason ≥ 7 (4+3 ou 3+4) com padrão Gleason 4 a contribuir para >10% do tumor total) ou 3+ e/ou significativo aumento do volume de neoplasia Gleason 6.⁽³⁰⁾

As *guidelines* do National Cancer Centre Singapore (NCCS) reiteram que a alteração se deve processar quando há alterações no toque retal, *score* de Gleason maior ou igual a 7 ou qualquer padrão de Gleason 4 ou 5 (apresentando concordância com a CCO neste aspeto), mais de 2% *cores* positivos e envolvimento de mais de 50% *per core*.⁽²⁹⁾

As *guidelines* da Prostate Cancer Taskforce (PCT) não fazem referência a qualquer parâmetro.⁽²⁹⁾

Para melhor análise e compreensão dos diferentes critérios de progressão no tratamento preconizadas em cada *guideline*, apresenta-se uma tabela por forma a facilitar a análise comparativa (Tabela VI).

Protocolos Institucionais - Progressão de Doença/Mudança no Tratamento⁽⁴³⁾

O protocolo Royal Marsden tem como critério para mudança no tratamento: *score* de Gleason >3+4; mais de 50% de *cores* positivos; >50% extensão *per core* e velocidade do antígeno específico da próstata (PSAV) > 1ng/mL/ano.⁽³¹⁾

O protocolo University of Toronto tem como critério para mudança no tratamento: tempo de duplicação do PSA menos que 3 anos (indicação para re-biopsar ou mpMRI), *score* de Gleason >6 e estadió >cT2a.⁽³²⁾

O protocolo University of San Francisco (UCSF) tem como critério para mudança no tratamento: *score* de Gleason >6; >2% *cores* positivos; tempo de duplicação do PSA menos que 3 anos (re-biopsar) e velocidade do antígeno específico da próstata (PSAV) > 0.75 ng/mL/ano, sendo dos poucos a considerar este parâmetro da cinética do PSA.⁽³³⁾

O protocolo Princess Margaret Cancer Centre tem como critério para mudança no tratamento: *score* de Gleason >6; >PSA>10ng/mL e mais de 3 *cores* positivos.⁽³⁴⁾

O protocolo MSK prevê *score* de Gleason >6, mais de 3% *cores* positivos >50% extensão *per core*.⁽³⁵⁾

O protocolo PRIAS tem como critério para mudança no tratamento: tempo de duplicação do PSA menos que 3 anos (correlação com Toronto e UCSF), *score* de Gleason >6 e mais de 3% *cores* positivos.⁽³⁶⁾

O protocolo University of Miami tem como critério para mudança no tratamento: *score* de Gleason >6, mais de 2% *cores* positivos e qualquer aumento na extensão *per core*.⁽³⁷⁾

O protocolo John Hopkins Medical Institute tem como critério para mudança no tratamento: *score* de Gleason >6, mais de 2% *cores* positivos >33% extensão *per core*.⁽³⁸⁾

É, ainda, importante notar que há um estudo que sugere que o envolvimento do *core* regional do tumor está mais associado à progressão da doença em pacientes, pelo que deveria ser um fator a ter em conta na progressão da doença para tratamento mais radical.⁽⁵²⁾

Para melhor análise e compreensão dos diferentes critérios de progressão no tratamento preconizadas em cada Protocolo Institucional, apresenta-se uma tabela por forma a facilitar a análise comparativa (Tabela VII).

Estudo colaborativo DETECTIVE – Progressão de Doença/Mudança no Tratamento

Relativamente à progressão da doença/mudança de tratamento, este estudo colaborativo concluiu que, de entre toda a literatura disponível (282 estudos), existem 13 definições diferentes quanto ao estadió clínico, 13 quanto ao *score* de Gleason, 5 relativamente à duplicação do PSA, 13 no que concerne ao número de *cores* positivos, 8 relativamente ao envolvimento *per core* e 2 quanto a preferências específicas do doente.⁽⁴⁰⁾

O padrão mais detetado (14 estudos) foi sem recomendação quanto ao estadio clínico, >6 quanto ao *score* de Gleason, sem referência relativamente à duplicação do PSA, >2 no que concerne ao número de *cores* positivos, >50% relativamente ao envolvimento *per core* e sem menção quanto a preferências específicas do doente.⁽⁴⁰⁾

Relativamente à progressão da doença/mudança no tratamento, o DETECTIVE chegou a algumas frases-consenso: quanto às características dos pacientes – a reclassificação só se aplica a doentes com 10 ou mais anos de esperança de vida; ansiedade e depressão são motivos para reclassificação; pacientes que não querem repetir biópsias/imagem devem mudar de tratamento; quanto ao PSA – elevação do PSA não é suficiente para alterar tratamento nem para repetir biópsias sem outros fatores justificativos, diminuição do tempo de duplicação do PSA isoladamente não permite reclassificação, o aumento de PSA acima de 10ng/mL ou da velocidade do PSA acima de 1/ano ou da densidade do PSA não justificam, por si só, alteração de tratamento, apenas se acompanhadas de alterações histológicas; quanto às características histológicas – aumentos isolados no número de *cores* positivos e extensão *per core* não permitem alteração no tratamento; quanto à extensão clínica – alteração isolada no estadio por toque retal não faz alterar o tratamento; quanto à imagem – progressão radiológica obriga a realizar nova biópsia bem como o aparecimento de novo foco neoplásico.⁽⁴⁰⁾

Influência das características do doente na progressão da doença

Apesar de ser um dado em disputa, vários estudos validam a premissa de que doentes afro-americanos, ao contrários dos caucasianos, estão em maior risco de progressão da doença, de reclassificação nas biópsias sistemáticas de repetição e que necessitam, eventualmente, dos seus próprios critérios de inclusão em protocolos de vigilância ativa.⁽⁵³⁾

Outro fator que, embora com resultados discordantes, aparenta estar relacionado a progressão da doença através da evolução do PSA, reclassificação por biópsia e risco de aumento de mortalidade por todas as causas é a idade avançada do paciente.⁽⁵⁴⁾

Influência dos fatores da biópsia na progressão da doença

Van den Bergh estudou a influência isolada do *score* de Gleason e concluiu que, isoladamente, um Gleason de 7 (por exemplo) não é motivo para progressão para terapêutica mais invasiva na medida em que, se todos os restantes critérios de AS forem cumpridos, as taxas de sobrevivência permanecem elevadas.⁽⁵⁵⁾

Há evidência concreta de que a extensão *per core* e o número positivo de *cores* são fatores preditores importantes de progressão da doença.^(56, 57)

Influência do PSA e derivados na progressão da doença

Um estudo de Khatami *et.al* revelou que o PSADT é um fator preditivo importante da possibilidade de reclassificação⁽⁵⁸⁾ mas, por sua vez, Whitson *et.al* concluíram que este parâmetro não está significativamente associado à possibilidade de progressão da doença reforçando a falta de consenso neste aspeto.⁽⁵⁹⁾

Relativamente à velocidade e densidade do PSA também encontramos conclusões contraditórias quanto à sua capacidade de predição da progressão de doença.^(60, 61)

Influência de fatores genéticos e genómicos na progressão da doença

O marcador Oncotype DX relaciona-se com 12 genes associados ao cancro da próstata que podem ser incorporados na restante informação por forma a melhor avaliar o risco do paciente em específico.⁽⁶²⁾

Alguns estudos com dois marcadores urinários, o antigénio do cancro da próstata 3 (PCA3) e o TMPRSS2:ERG relacionaram-nos com o aumento do volume e grau da doença. Todavia a sua capacidade preditora não foi validada em análise multivariada.⁽⁶³⁾

Destaca-se, ainda, um estudo que teve por base o ERG em que se concluiu que nos doentes que o sobre-expressam a progressão em vigilância ativa é significativamente superior aos que não o expressam (58.6 vs. 21.7%)⁽⁶⁴⁾

Quanto a marcadores sanguíneos, vários estudos dão destaque ao ProPSA (forma inativa de PSA) -presente apenas em contexto patológico - e ao Prostate Health Index que poderão vir a ser importantes na medida em que há resultados que demonstram, claramente, que os seus valores são superiores em doentes que vieram a ser reclassificados bem como há confirmação de que a sua associação com mpMRI poderia evitar 20% de biópsias sistemáticas de repetição.^(65, 66)

Outro estudo a ter em conta na avaliação de progressão de doença é o que aborda o *The Four-Kalikrein Panel*, que é constituído pelo conjunto do PSA total, livre, intacto e a calicreína humana 2 que tem potencial para prever progressão em homens com *score* de Gleason 6 em vigilância ativa.⁽⁶⁷⁾

A caveolina-1, sobre expressada no cancro da próstata, está, também, associada a um maior risco de reclassificação.⁽⁶⁸⁾

A importância da Ressonância Magnética ponderada por Difusão na Progressão da Doença

Como explicitado anteriormente, resiste uma grande heterogeneidade e dúvida acerca dos melhores métodos para avaliar progressão de doença e consequente mudança no tratamento.⁽¹⁹⁾

Recentemente, tem vindo a ser estudada a possibilidade de a ressonância magnética ponderada por difusão ter um papel neste âmbito. O princípio subjacente baseia-se na difusão de moléculas de água através das membranas celulares, sendo que a difusão será tanto menor quanto mais membranas impeçam este movimento (tecidos altamente celulares) originando um valor de coeficiente de difusão (ADC) menor, como seria de esperar num tecido mal diferenciado, permitindo uma correta distinção.⁽⁶⁹⁾ Existe evidência que este parâmetro de avaliação pode até mesmo ser útil na avaliação inicial como potencial critério de inclusão dado a sua capacidade preditora de histologia adversa.⁽⁷⁰⁾

Um estudo prospetivo de van As *et.al* de 2008 obteve resultados significativos na medida em que se associou, de facto, um menor ADC a uma histologia maligna na biópsia confirmatória bem como a um menor tempo até haver progressão para um tratamento mais radical, sendo mesmo, de entre todas as variáveis em estudo, a que se associou a pior prognóstico.⁽³¹⁾

Outcomes dos Protocolos Institucionais

O protocolo John Hopkins Medical Institute, San Francisco, MSK e Miami apresentaram como motivo principal para o avanço para tratamento radical a histologia agravada enquanto que em Toronto e no Royal Marsden a razão foi a elevação de PSA. Em todos estes protocolos a mortalidade específica por cancro da próstata variou entre 0 e 1%, um dado importante na validação desta estratégia de vigilância ativa.⁽⁵¹⁾

Influência da Vigilância Ativa na Qualidade de Vida

A literatura é inequívoca na identificação de efeitos laterais associados à escolha de tratamento radical do cancro da próstata como, por exemplo, disfunção urinária, retal e erétil.⁽⁷¹⁾ Por outro lado, apesar de a vigilância ativa estar livre destes efeitos traz consigo potenciais consequências

do não tratamento efetivo da patologia em causa. ⁽⁷²⁾ Nos últimos tempos, têm sido realizados bastantes estudos por forma a avaliar a vigilância ativa nos mais diversos domínios da qualidade de vida. ⁽⁷³⁾

Como exemplos paradigmáticos da literatura salienta-se o estudo Bellardita *et. al*, de 2013 que procurou avaliar preditores de má qualidade de vida em pacientes sob protocolos de AS e concluiu que estes se relacionavam com a inexistência de parceiro, a fraca envolvência do médico nas decisões e diagnósticos precoces chegando à conclusão de que a grande maioria dos pacientes não apresentava défices na qualidade de vida por estar sob vigilância ativa. ⁽⁷⁴⁾

O estudo de Bergh *et.al*, de 2010 focou a sua atenção na ansiedade e stress associados à vigilância ativa, mas, novamente, não encontrou diferenças significativas com o grupo comparativo. ⁽⁷⁵⁾

Um estudo importante de Vanagas *et. al*, de 2013 procurou estudar parâmetros de qualidade de vida em pacientes sob AS em comparação com tratamento radical ou hormonoterapia e concluiu que os doentes sob AS apresentam um perfil de qualidade de vida superior. ⁽⁷⁶⁾

Conclusão

O tratamento do cancro da próstata localizado e de baixo risco através de vigilância ativa, apesar dos avanços das últimas décadas, apresenta, tal como revisto sistematicamente ao longo desta dissertação, grande variabilidade quer ao nível dos critérios de inclusão, estratégias de monitorização e critérios de progressão para um tratamento mais radical, quer no que concerne aos *cut-offs* que potenciem um melhor *outcome* em cada um destes tópicos.

Através da análise detalhada das guidelines internacionais e protocolos institucionais atualmente disponíveis verificamos que, em termos de critérios de inclusão, os que aparentam serem mais relevantes são o estadio clínico, valor de PSA sérico, o score de Gleason, a densidade do PSA, o número de *cores* positivos e extensão máxima per *core*. Através das tabelas comparativas verificamos a heterogeneidade nesta questão tanto nas guidelines como protocolos (embora com relativo acordo no estadio clínico, salvo algumas exceções, no valor de PSA e *score* de Gleason) e através do estudo DETECTIVE concluímos que o padrão mais detetado em diversos estudos foi de PSA igual ou inferior a 10 ng/mL, Gleason igual a 3+3, estadio clínico T1c-T2c, dois ou menos *core* positivos, sem referência ao envolvimento *per core* e densidade do PSA <0.2ng/mL/g.

Outro dado importante, cada vez com mais relevância nos protocolos atuais, prende-se com o maior consenso atual no uso padronizado de mpMRI numa abordagem inicial, em associação com biópsia, pois permite uma maior acuidade na seleção daqueles que são, verdadeiramente, os melhores candidatos para vigilância ativa, evitando assim muitos erros de classificação.

Quanto às estratégias de *follow-up*, parece haver um acordo relativamente à importância do PSA sérico, cinética do PSA, toque retal, biópsia confirmatória e re-biópsias bem como do papel da mpMRI. Há, contudo, diferenças visíveis nos valores e periodicidade de monitorização entre as guidelines, como é notório na respetiva tabela comparativa. No DETECTIVE o padrão mais detetado entre vários estudos foi: PSA avaliado a cada 6/12 meses, toque retal a cada 6/12 meses, re-biópsia a cada 12 meses, múltiplos *cores*, e múltiplas avaliações por mpMRI.

Mais uma vez, e apesar de ainda não ser prática comum em todos os protocolos, é cada vez mais notória a importância de associação da mpMRI à biópsia confirmatória e biópsias de repetição, na medida em que está provado que contribui para uma maior acuidade numa possível reclassificação e progressão da doença pese embora tenha menos valor isolada do que associada às biópsias daí a tendência mais atual seja de associar ambas e não se considere uma substituição das biópsias pelo método de imagem.

Relativamente à progressão no tratamento, dá-se importância ao estadió clínico, valor de PSA sérico, o score de Gleason, a densidade do PSA, o número de *cores* positivos e extensão máxima *per core*. O DETECTIVE tem como padrão mais notado entre vários estudos: sem recomendação quanto ao estadió clínico, >6 quanto ao *score* de Gleason, sem referência relativamente à duplicação do PSA, >2 no que concerne ao número de *cores* positivos, >50% relativamente ao envolvimento *per core* e sem menção quanto a preferências específicas do doente o que revela a grande dificuldade de consenso atual neste subtópico.

Tendo esta análise em linha de conta e através deste estudo comparativo verificamos que a vigilância ativa é uma opção válida do presente e do futuro, com dados bem estabelecidos e comprovados, mas com um longo caminho a percorrer, ainda, na uniformização de práticas a nível internacional naquilo que se pretende que venha a ser, um dia, a instituição de um protocolo consensual e universal.

Tabelas

Tabela I – Classificação TNM do Cancro da Próstata

T – Tumor Primário (baseado no toque retal digital) TX – Tumor Primário não pode ser avaliado T0 – Sem evidência de Tumor Primário T1 – Tumor clinicamente inaparente que não é palpável T1a – Achado histológico incidental em 5% ou menos do tecido ressecado T2a - Achado histológico incidental em mais de 5% do tecido ressecado T3a – Tumor identificado por biópsia por agulha (contexto de elevação de PSA) T2 – Tumor palpável e confinado à próstata T2a – Tumor envolve metade de um lobo ou menos T2b – Tumor envolve mais de metade de um lobo mas não ambos T2c – Tumor envolve ambos os lobos T3 – Tumor estende-se através da cápsula prostática T3a – Extensão extracapsular T4«3b – Invasão das vesículas seminais T4 – Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes para além das vesículas seminais
N – Gânglios linfáticos regionais – pélvicos Nx - Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados N0 – Sem metástases ganglionares regionais N1 – Metástases ganglionares regionais
M – Metástases à distância M0 – Sem metástases à distância M1 - Metástases à distância

Tabela II – Tabela comparativa dos critérios de inclusão das Guidelines internacionais

Guidelines	Risco do doente	Estadio clínico	PSA sérico (ng/mL)	Score de Gleason	Densidade PSA (ng/mL/g)	Cores positivos (%)	Extensão máxima per core	Mínimo core para amostragem
EAU	baixo	T1c – T2a	≤10	6	-	≤2	≤50%	-
AUA	muito baixo	T1-T2a	<10		<0.15	<1/3	≤50%	
AUA	baixo	T1 - T2a	<10	6	-	-	-	-
AUA	interm	T2b-c	>10-20	7	-	-	-	-
NCCN	muito baixo	T1c	<10	6	<0.15	<3	≤50%	10
NCCN	baixo	T1–T2a	<10	6	-	-	-	-
NICE	baixo	T1–T2a	<10	6	-	-	-	-
NICE	interm	T2b	10–20	7	-	-	-	-
DUA	baixo	T1c–T2a	<10	<7	-	1-2	-	-
DUA	interm	T2b–c	10–20	7	-	-	-	-
KCE	baixo	T1–T2a	<10	<7	-	-	-	-
FCCG	baixo	T1a–T2a	<10	<7	-	<3	-	10-12
FCCG	interm	T2b	10–20	≤3+4	-	<3	-	10-12
SCAN	baixo	T1c	<10	3+3	<0.15	<50% atingida	<50%	-
CCNS	baixo	T1–T2a	<10	6	-	-	-	-
AHS	baixo	<T2b	<10	<7	-	≤3	≤50%	10
CCO	baixo	≤T2a	<10	6	-	-	-	-
NCCS	baixo	≤T2a	<10	6	<0.15	<3	≤50%	-
PCT	Muito baixo	T1a,T1c	<10	6	<0.15	<3	<50%	-
PCT	baixo	T1–T2a	<10	6	-	-	-	-

Tabela III – Tabela comparativa dos critérios de inclusão Protocolos Institucionais

Instituição	Estadio clínico	PSA sérico (ng/mL)	Score de Gleason	Densidade PSA (ng/mL/g)	Cores positivos (%)	Extensão máxima <i>per core</i>
Royal Marsden	T1–T2	<15	≤3+4	-	<50%	≤50%
Toronto	T1c/T2a	<10	6	-	-	-
San Francisco	T1–T2	<10	6	-	≤1/3	≤50%
Princess Margaret	≤T2a	<10	6	-	≤3	≤50%
MSK	T1–T2a	<10	6	-	≤3	≤50%
PRIAS	T1c/T2	<10	6	<0.20	≤2	-
Miami	≤T2	<10	6	-	≤2	≤20%
Johns Hopkins	T1c	-	3+3, sem padrão 4 ou 5	≤0.15	≤2	≤50%

Tabela IV – Tabela comparativa das estratégias de *follow-up* das Guidelines internacionais

Guidelines	PSA sérico	Cinética do PSA	Toque retal	Re-biópsia	mpMRI
EAU	Menção inespecífica	Se alteração, re-biopsar/imagem	Menção inespecífica	Menção inespecífica	Menção inespecífica (combinação com as outras estratégias)
AUA	Menção inespecífica	-	Menção inespecífica	Confirmação até aos 2 anos e depois periodicidade inespecífica	Menção inespecífica
NCCN	Mais de 6 meses de intervalo	-	≥12 meses de intervalo	Biópsia confirmatória até aos 2 anos; repetir com >12 meses de intervalo (6 meses se biópsia inicial <10 cores)	Considerada nas <i>guidelines</i> mais recentes (>12 meses intervalo)
NICE	Ano 1: 3-4 meses; Ano a 4: 3-6 meses; Ano 5+: cada 6 meses	Pode incluir tempo de duplicação e velocidade	Ano 1: 6-12 meses; Ano a 4: 6-12 meses; Ano 5+: anual	Aos 12 meses ou se houver agravamento	Aos 12-18 meses
DUA	-	-	-	-	-
KCE	Cada 6 meses	-	Cada 6 meses	Aos 12 meses, seguido de biópsias de repetição	Anual
FCCG	-	-	-	-	-

SCAN	Ano 1: cada 3 meses; depois: cada 6 meses	Tempo de duplicação após 5 medições PSA sérico	Cada 6 meses	6 meses, 1,4,7,10 anos	-
CCNS	Cada 6 meses	-	Cada 6 meses	6 meses se biópsia inicial <10 cores	-
AHS	Cada 3-6 meses	Menção inespecífica	Anual	1 a 2 anos após	-
CCO	Cada 3-6 meses	-	Anual	Aos 6-12 meses biópsia TRUS 12-14 <i>core</i>	Se discordância clinicopatológica
NCCS	Cada 3-6 meses	-	Anual	Aos 12-18 meses; aos 2 anos se não tiver sinais de alarme	-
PCT	Cada 3-6 meses	Menção inespecífica	Menção inespecífica	Aos 12 meses	-

Tabela V – Tabela comparativa das estratégias de *follow-up* dos Protocolos Institucionais

Instituição	PSA sérico (ng/mL)	Confirmação e Re-Biópsia	Toque retal	MRI
Royal Marsden	Ano 1: a cada 3 meses; Ano 2: a cada 4 meses; a cada 6 meses em diante	Aos 18-24 meses, depois a cada 2 anos	Ano 1: a cada 3 meses; Ano 2: a cada 4 meses; a cada 6 meses em diante	-
Toronto	A cada 3 meses por 2 anos; a cada 6 meses em diante	Aos 6-12 meses, depois a cada 3-4 anos, até 80 anos	-	-
San Francisco	A cada 3 meses	Aos 9 meses, depois a cada 12-24 meses	A cada 6 meses	-
Princess Margaret	A cada 6-12 meses	Confirmação aos 12-18 meses e re-biópsia a cada 1-3 anos	A cada 6-12 meses	A cada 1-3 anos
MSK	A cada 6 meses, incluindo ratio PSA livre/total	Confirmação antes de AS, 3ª biópsia até 18 meses e depois a cada 2-3 anos	A cada 6 meses	A cada 1-3 anos
PRIAS	A cada 3 meses por 2 anos; a cada 6 meses em diante	Repetição aos 1,4 e 7 anos	-	-
Miami	A cada 3-4 meses por 2 anos; a cada 6 meses em diante	Confirmação aos 9-12 meses e depois anualmente	A cada 3-4 meses por 2 anos; a cada 6 meses em diante	-
Johns Hopkins	PSA sérico e <i>ratio</i> PSA livre/total a cada 6 meses	Aos 12 meses e depois anualmente	Cada 6 meses	-

Tabela VI – Tabela comparativa dos critérios de progressão no tratamento das Guidelines internacionais

Guidelines	PSA sérico (ng/mL)	Score de Gleason – Re- biópsia	Cinética do PSA	Cores positivos	Extensão máxima <i>per core</i>	Toque retal	Imagem
EAU	Menção inespecífica	-	Menção inespecífica	Menção inespecífica	Menção inespecífica	-	-
AUA	-	-	-	-	-	-	-
NCCN	-	Padrão 4/5	-	aumento	aumento	-	-
NICE	-	-	-	-	-	-	-
DUA	-	-	-	-	-	-	-
KCE	>10	-	PSADT<3 anos – re- biópsia	-	-	Alteração clínica	Lesões suspeitas
FCCG	-	>6	PSADT<3 anos – re- biópsia	>2	-	-	-
SCAN	-	Padrão 4/5	PSADT<3 anos – re- biópsia	-	>50%	Alteração para um T2 palpável	-
CCNS	-	-	-	-	-	-	-
AHS	-	Padrão ≥4	PSADT<3 anos – re- biópsia	-	>50%	Alteração estadio clínico	-
CCO	-	Gleason ≥7 (4+3 ou 3+4)	-	-	-	-	-

		ou com padrão 4 >10%)					
NCCS	-	≥7 ou padrão 4/5	-	>2	>50%	Alteração	-
PCT	-	6	-	-	-	-	-

Tabela VII – Tabela comparativa dos critérios de progressão no tratamento dos Protocolos Institucionais

Instituição	PSA sérico (ng/mL)	Score de Gleason – Re- biópsia	Cinética do PSA	Cores positivos (%)	Extensão máxima <i>per core</i>	Toque retal	Imagem
Royal Marsden	-	GS >3+4	PSAV >1 ng/mL/ano	>50%	>50%	-	-
Toronto	-	GS >6	PSADT<3 anos – biópsia ou MRI	-	-	-	(ver Cinética)
San Francisco	-	GS >6;	PSAV >0.75 ng/mL/ano PSADT<3 anos	>2	-	-	-
Princess Margaret	PSA >10 ng/mL	GS >6	-	>3	-	-	-
MSK	-	GS >6	-	>3	>50%	-	-
PRIAS	-	GS >6	PSADT<3 anos – repetir biópsia	≥3	-	-	-
Miami	-	GS >6	-	>2	aumento	-	-
Johns Hopkins	-	GS >6	-	>1/3	>50%	-	-

Bibliografia

1. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. [The prostate gland: a crossroad between the urinary and the seminal tracts]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 2012;22 Suppl 1:S2-6.
2. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers*. 2021;13(2).
3. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European urology*. 2020;77(1):38-52.
4. Herrera-Caceres JO, Wettstein MS, Goldberg H, Toi A, Chandrasekar T, Woon DTS, et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2020;14(9):E453-e7.
5. David MK, Leslie SW. Prostate Specific Antigen. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

6. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian journal of urology*. 2019;6(2):129-36.
7. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nature reviews Urology*. 2017;14(7):415-39.
8. Redondo C, Rozet F, Velilla G, Sánchez-Salas R, Cathelineau X. [Complications of radical prostatectomy.]. *Archivos españoles de urologia*. 2017;70(9):766-76.
9. Kee DLC, Gal J, Falk AT, Schiappa R, Chand ME, Gautier M, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer treatment reviews*. 2018;70:265-71.
10. Hisasue S, Takahashi A, Kato R, Shimizu T, Masumori N, Itoh N, et al. Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. *Japanese journal of clinical oncology*. 2004;34(5):274-9.
11. NICE Guidance - Prostate cancer: diagnosis and management: © NICE (2019) Prostate cancer: diagnosis and management. *BJU international*. 2019;124(1):9-26.
12. Anderson JF, Swanson DA, Levy LB, Kuban DA, Lee AK, Kudchadker R, et al. Urinary side effects and complications after permanent prostate brachytherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. *Urology*. 2009;74(3):601-5.
13. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, Comber H, Fitzgerald T, Wallace Kazer M. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(11):Cd006590.
14. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2319-29.
15. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *European urology*. 2020;77(6):713-24.
16. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, Rodríguez-Antolín A, Vilaseca A, Carlsson SV, et al. Active surveillance for prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2016;23(3):211-8.
17. Cimino S, Privitera S, Favilla V, Cantiello F, Manno S, Cicione A, et al. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: Are All Criteria Similar? Anti-cancer agents in medicinal chemistry. 2018;18(7):958-63.
18. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(15):1415-24.

19. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2021;79(2):243-62.
 20. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):87-117.
 21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
 22. Munjal A, Leslie SW. Gleason Score. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
23. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nature reviews Urology*. 2017;14(5):312-22.
 24. Enikeev D, Morozov A, Taratkin M, Barret E, Kozlov V, Singla N, et al. Active Surveillance for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Current Protocols and Outcomes. *Clinical genitourinary cancer*. 2020;18(6):e739-e53.
 25. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(2):175-81.
 26. Hugosson J, Carlsson S. Overdetection in screening for prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2014;24(3):256-63.
 27. Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. *The Journal of urology*. 2022:101097ju00000000000002758.
 28. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(5):479-505.
 29. Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, Leapman MS, Rannikko A, Petrides N, et al. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nature reviews Urology*. 2016;13(3):151-67.
 30. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2182-90.
 31. van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *European urology*. 2008;54(6):1297-305.
 32. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(32):8165-9.
 33. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauff F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008;112(12):2664-70.
 34. Finelli A, Trottier G, Lawrentschuk N, Sowerby R, Zlotta AR, Radomski L, et al. Impact of 5 α -reductase inhibitors on men followed by active surveillance for prostate cancer. *European urology*. 2011;59(4):509-14.

35. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *The Journal of urology*. 2008;180(5):1964-7; discussion 7-8.
36. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology*. 2013;63(4):597-603.
37. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU international*. 2008;101(2):165-9.
38. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3379-85.
39. Kornienko K, Siegel F, Borkowetz A, Hoffmann MA, Drerup M, Lieb V, et al. Active surveillance inclusion criteria under scrutiny in magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy: a multicenter cohort study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2022;25(1):109-16.
40. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *European urology*. 2019;76(6):790-813.
41. Taylor JA, 3rd, Gancarczyk KJ, Fant GV, McLeod DG. Increasing the number of core samples taken at prostate needle biopsy enhances the detection of clinically significant prostate cancer. *Urology*. 2002;60(5):841-5.
42. Motamedinia P, RiChard JL, McKiernan JM, DeCastro GJ, Benson MC. Role of immediate confirmatory prostate biopsy to ensure accurate eligibility for active surveillance. *Urology*. 2012;80(5):1070-4.
43. Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S, Carlsson S, Cahill D, Brown C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Translational andrology and urology*. 2018;7(1):83-97.
44. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *European urology*. 2015;67(4):627-36.
45. Hoeks CM, Somford DM, van Oort IM, Vergunst H, Oddens JR, Smits GA, et al. Value of 3-T multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance-guided biopsy for early risk restratification in active surveillance of low-risk prostate cancer: a prospective multicenter cohort study. *Investigative radiology*. 2014;49(3):165-72.
46. Hu JC, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Targeted prostate biopsy in select men for active surveillance: do the Epstein criteria still apply? *The Journal of urology*. 2014;192(2):385-90.
47. Stavriniades V, Giganti F, Trock B, Punwani S, Allen C, Kirkham A, et al. Five-year Outcomes of Magnetic Resonance Imaging-based Active Surveillance for Prostate Cancer: A Large Cohort Study. *European urology*. 2020;78(3):443-51.
48. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
49. Chu CE, Lonergan PE, Washington SL, Cowan JE, Shinohara K, Westphalen AC, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Alone is Insufficient to Detect Grade Reclassification in Active Surveillance for Prostate Cancer. *European urology*. 2020;78(4):515-7.
50. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *The Journal of urology*. 2001;166(5):1688-91.
51. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2012;62(6):976-83.

52. Leong JY, Capella C, Teplitzky S, Gomella LG, Trabulsi EJ, Lallas CD, et al. Impact of Tumor Regional Involvement on Active Surveillance Outcomes: Validation of the Cumulative Cancer Location Metric in a US Population. *European urology focus*. 2020;6(2):235-41.
53. Sundi D, Faisal FA, Trock BJ, Landis PK, Feng Z, Ross AE, et al. Reclassification rates are higher among African American men than Caucasians on active surveillance. *Urology*. 2015;85(1):155-60.
54. Kozminski MA, Wei JT, Nelson J, Kent DM. Baseline characteristics predict risk of progression and response to combined medical therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU international*. 2015;115(2):308-16.
55. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Gleason score 7 screen-detected prostate cancers initially managed expectantly: outcomes in 50 men. *BJU international*. 2009;103(11):1472-7.
56. Iremashvili V, Soloway MS, Rosenberg DL, Manoharan M. Clinical and demographic characteristics associated with prostate cancer progression in patients on active surveillance. *The Journal of urology*. 2012;187(5):1594-9.
57. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2009;181(4):1635-41; discussion 41.
58. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *International journal of cancer*. 2007;120(1):170-4.
59. Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, Cowan JE, Perez N, Cooperberg MR, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1656-60.
60. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2810-6.
61. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisah R, Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2007;178(3 Pt 1):833-7.
62. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC genomics*. 2013;14:690.
63. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(9):2442-50.
64. Berg KD, Vainer B, Thomsen FB, Røder MA, Gerds TA, Toft BG, et al. ERG protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. *European urology*. 2014;66(5):851-60.
65. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, Elliot DJ, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1131-6.
66. Schwen ZR, Mamawala M, Tosoian JJ, Druskin SC, Ross AE, Sokoll LJ, et al. Prostate Health Index and multiparametric magnetic resonance imaging to predict prostate cancer grade reclassification in active surveillance. *BJU international*. 2020;126(3):373-8.
67. Lin DW, Newcomb LF, Brown MD, Sjöberg DD, Dong Y, Brooks JD, et al. Evaluating the Four Kallikrein Panel of the 4Kscore for Prediction of High-grade Prostate Cancer in Men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *European urology*. 2017;72(3):448-54.

68. Basourakos SP, Davis JW, Chapin BF, Ward JF, Pettaway CA, Pisters LL, et al. Baseline and longitudinal plasma caveolin-1 level as a biomarker in active surveillance for early-stage prostate cancer. *BJU international*. 2018;121(1):69-76.
69. Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001;22(1):60-4.
70. Henderson DR, de Souza NM, Thomas K, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, et al. Nine-year Follow-up for a Study of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in a Prospective Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *European urology*. 2016;69(6):1028-33.
71. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *The New England journal of medicine*. 2002;347(11):790-6.
72. van den Bergh RC, Korfage IJ, Bangma CH. Psychological aspects of active surveillance. *Current opinion in urology*. 2012;22(3):237-42.
73. Kazer MW, Psutka SP, Latini DM, Bailey DE, Jr. Psychosocial aspects of active surveillance. *Current opinion in urology*. 2013;23(3):273-7.
74. Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, Villani D, Magnani T, Marengi C, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *European urology*. 2013;64(1):30-6.
75. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *The Journal of urology*. 2010;183(5):1786-91.
76. Vanagas G, Mickeviciene A, Ulys A. Does quality of life of prostate cancer patients differ by stage and treatment? *Scandinavian journal of public health*. 2013;41(1):58-64.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

