



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CATARINA PINTO OLIVEIRA

O CANCRO DA PRÓSTATA NO IDOSO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERISSIMO
DOUTOR HENRIQUE IGREJA DINIS**

[MARÇO/2015]



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Artigo de Revisão

“O Cancro da Próstata no Idoso”

Trabalho Final com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos
de Mestrado Integrado em Medicina

Catarina Pinto Oliveira

cat_p_oliveira@hotmail.com

Número de Aluna: 2007026928

Orientador: Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo

Co-orientador: Doutor Henrique Igreja Dinis

Coimbra, 2015

Índice

Lista de abreviaturas	3
Resumo/Palavras-chave	4
Abstract/Keywords	5
1. Introdução	6
2. Material e Métodos	8
3. Envelhecimento	9
4. Cancro da Próstata	11
4.1. História natural e patologia	11
4.2. Epidemiologia	12
4.3. Fatores de risco e etiologia	13
4.4. Sinais e sintomas	15
4.5. Diagnóstico precoce	15
4.6. Classificação e estadiamento	18
4.7. Progressão do cancro da próstata	19
4.8. Opções de tratamento	19
4.9. Prognóstico	20
5. Abordagem do Cancro da Próstata no Idoso	21
5.1. O cancro da próstata no envelhecimento e recomendações gerais	21
5.2. Tratamento diferido	24
5.2.1. Vigilância ativa (active surveillance)	25
5.2.2. Observação (watchful waiting)	25
5.3. Tratamento curativo	25
5.3.1. Prostatectomia radical	26
5.3.2. Radioterapia	27

5.3.2.1. Radioterapia externa	27
5.3.2.2. Braquiterapia.....	28
5.4.3. Criocirurgia.....	28
5.4.4. High Intensity Focused Ultrasound	28
5.4.5. Tratamento focal	29
5.4.6. Recidiva bioquímica	29
5.5. Tratamento hormonal.....	30
5.5.1. Terapêutica de privação androgénica.....	30
5.5.1.1. Castração cirúrgica	31
5.5.1.2. Análogos de LHRH	31
5.5.1.3. Antagonistas de LHRH	31
5.5.1.4. Antiandrogénios.....	32
5.5.1.5. Estrogénios.....	32
5.5.2. Fármacos de nova geração para a doença hormono-resistente	33
5.6. Tratamento de doença metastizada	34
5.6.1. Quimioterapia	34
5.6.2. Radioterapia por radioisótopo.....	35
5.6.3. Terapia óssea.....	35
6. Discussão e Conclusão	37
Agradecimentos	39
Referências Bibliográficas	41

Lista de abreviaturas

ACP – *American College of Physicians*

ACS – *American Cancer Society*

AGC – *Avaliação Geriátrica Completa*

AS – *Active Surveillance*

BT – *Braquiterapia*

CaP – *Cancro da Próstata*

CPMRC – *Cancro da Próstata Metastático Resistente à Castração*

CT – *Crioterapia*

EAU – *European Association of Urology*

EMV – *Esperança Média de Vida*

HIFU – *High Intensity Focused Ultrasound*

LHRH – *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

OMS – *Organização Mundial da Saúde*

PSA – *Antigénio Específico da Próstata*

PR – *Prostatectomia Radical*

QV – *Qualidade de Vida*

RB – *Recidiva Bioquímica*

RE – *Radioterapia Externa*

SIOG – *International Society of Geriatric Oncology*

TF – *Tratamento Focal*

TPA – *Terapêutica de Privação Androgénica*

TR – *Toque Retal*

WW – *Watchful Waiting*

Resumo

O cancro da próstata (CaP) constitui a neoplasia maligna mais frequente no sexo masculino e a segunda causa de mortalidade por cancro nos homens do mundo ocidental. Esta doença apresenta baixa taxa de mortalidade por cancro entre os homens, sendo um tumor com história natural altamente variável.

Com o aumento da população geriátrica a incidência do CaP tende a aumentar. A idade apresenta o maior fator de risco para o cancro da próstata e esta patologia tem sido uma das maiores preocupações de saúde pública.

Tendo em conta a relação risco-benefício, o doseamento de PSA é desaconselhado pois verifica-se um aumento do risco dos doentes serem confrontados com o diagnóstico de CaP em troca de uma redução incerta do risco de morte pela própria doença.

Atualmente torna-se importante a utilização de uma avaliação geriátrica para identificar quais os doentes vulneráveis permitindo uma estimativa da esperança média de vida (EMV), fator muito importante nas decisões terapêuticas nos idosos com cancro.

As opções de tratamento para o cancro da próstata têm evoluído significativamente ao longo da última década e são descritas várias opções de tratamento deferido, curativo e paliativo.

PALAVRAS-CHAVE: cancro da próstata, idoso, envelhecimento, comorbilidades, orientação, abordagem e tratamento.

Abstract

Prostate cancer (CaP) is the most common malignancy in men and the second leading cause of cancer mortality in men in the Western world. This disease has a low cancer mortality rate among men, and it's a tumor with highly variable natural history. With the increase in the elderly population the incidence of CaP tends to increase. Age is the highest risk factor for prostate cancer and this disease has been a major public health concerns.

Taking into account the risk-benefit balance, the PSA assay is not recommended because there is an increased risk of patients being confronted with the diagnosis of CaP in exchange for an uncertain reduced risk of death from that disease.

Nowadays it becomes important to use a geriatric assessment to identify vulnerable patients allowing an estimate of the average life expectancy, very important factor in treatment decisions in the elderly with cancer.

Treatment options for prostate cancer have significantly evolved over the last decade and are described various treatment including deferred, curative and palliative treatment.

KEYWORDS: prostate cancer, elderly, aging, comorbidities, orientation, management and treatment.

1. Introdução

O cancro da próstata constitui o tumor maligno não cutâneo mais frequente no sexo masculino e a segunda causa de mortalidade por cancro na população masculina em todo o mundo, excedida apenas pelo pulmão [1]. Um aumento da incidência e mortalidade por CaP é observado com o aumento da idade, atingindo um pico máximo dos 70 aos 74 anos, sendo a terceira causa de morte por cancro na população idosa [2,3]. Assim, 41% dos homens que morrem de CaP têm idade entre 75 e 84 anos e 30% têm idade >85 anos [3].

Estima-se que em Portugal a incidência desta patologia ascenda aos 4000 casos/ano, sendo atribuídas cerca de 1800 mortes a este tumor [4].

O crescimento global e o envelhecimento da população mundial levam a um aumento de incidência de CaP, principalmente em homens idosos. Além disso este aumento é influenciado pela crescente utilização de deteção precoce com base na utilização de antígeno específico da próstata.

Para discutir o CaP no envelhecimento uma definição de “idoso” é necessária. Embora não haja um conceito preciso de “idoso”, a Organização Mundial de Saúde classifica cronologicamente como idosos as pessoas com mais de 65 anos de idade em países desenvolvidos e com mais de 60 anos de idade em países em desenvolvimento [5].

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica adequada e detalhada relativamente ao CaP no idoso, incluindo as orientações atuais da avaliação geral e diagnóstico precoce, modalidades de tratamento com recentes fármacos aprovados. Através da deteção precoce e do desenvolvimento de terapêuticas locais cada vez mais sistematizadas é possível tratar muitos homens com esta patologia [4]. Contudo, para aqueles diagnosticados com doença metastática ou que a desenvolvem posteriormente,

as opções terapêuticas permanecem limitadas [4]. Uma notável atenção tem sido evidenciada na abordagem do CaP em idosos. Médicos e doentes são confrontados com o desafio de identificar quais as estratégias mais eficientes para o tratamento do CaP localizado, para a recidiva bioquímica e cancro avançado na população idosa [2]. Para doentes com cancro localizado a opção do tratamento depende da avaliação do seu estado geral e da estratificação do risco do tumor. Doentes com patologia avançada devem ser tratados inicialmente com terapêutica de privação androgénica. O perfil de toxicidade de muitos dos agentes recentemente aprovados para o tratamento do CaP avançado merece ser tido em consideração nas opções terapêuticas para os doentes idosos [6].

Este artigo de revisão irá fornecer uma visão geral da abordagem atual do CaP nos homens idosos, descrever quais as opções terapêuticas mais recentes e melhor toleradas e focar a importância de personalizar a terapia com base no estado funcional, nutricional, cognitivo e psicológico, comorbilidades, síndromes geriátricas, suporte social e controlo da medicação em vez da idade cronológica por si só. O uso de uma avaliação geriátrica é importante para identificar as necessidades específicas de doentes mais idosos e o tratamento do CaP nesta faixa etária deve ser adaptado ao estado de saúde [7]. Com o aumento da EMV o tratamento do CaP em homens idosos é um problema de saúde pública importante e um desafio para o futuro.

2. Material e Métodos

Através da revisão de aproximadamente duas dezenas de artigos originais, científicos, de revisão e guidelines da EAU e NCCN, presentes na base de dados informáticos Medline com interface de pesquisa PubMed tratei de objetivar a associação existente entre o cancro da próstata e o envelhecimento de forma a fazer uma melhor perceção deste tema e a sua associação. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados entre 1997 e 2015, isto é, artigos dos últimos 18 anos. Na pesquisa, utilizaram-se as seguintes palavras e expressões, com diversas combinações diferentes: cancro da próstata, idoso, envelhecimento, comorbilidades, orientação, abordagem e tratamento. A informação recolhida foi analisada e discutida por urologistas, radiologistas, geriatras e oncologistas da Europa e da América do Norte.

3. Envelhecimento

O envelhecimento apresenta-se como um dos problemas centrais do século XXI. Nas últimas décadas, sociedades mais desenvolvidas foram transformadas em sociedades envelhecidas devido ao aumento ininterrupto do número de idosos. Segundo dados do EUROSTAT, três em cada dez pessoas terão 65 ou mais anos em 2050 [8] e o cenário demográfico acentuará por consequência o envelhecimento. A Europa é atualmente a região mais envelhecida do mundo, situação que se prevê manter-se no futuro. As taxas de mortalidade diminuíram em quase todos os países e pensa-se que a EMV em todo o mundo chegará aos 73 anos em 2020. Também em Portugal assistimos a um envelhecimento marcado da população [9,10]. O envelhecimento resulta de progressos realizados pela humanidade em termos económicos, sociais e biomédicos, dos quais se desenvolveram as políticas públicas de acesso generalizado da população aos cuidados de saúde. As condições sociais afetam o estado de saúde individual em qualquer fase da vida, mas o risco de desenvolver doenças aumenta consideravelmente com a idade. À medida que esta aumenta, um crescente número de idosos confrontar-se-á com problemas acrescidos de autonomia e dependerá cada vez mais dos outros, bem como dos apoios sociais e familiares. A redução da capacidade funcional não deve definir o envelhecimento pois este é um processo dinâmico. O aumento da longevidade neste grupo etário levou à necessidade de se criarem novas classes etárias dentro do grupo dos indivíduos idosos, assim temos: os idosos-novos (65-74 anos), os idosos (75-84 anos) e os idosos-idosos (com mais de 84 anos). A perda progressiva dos mecanismos de reservas do organismo em diferentes vertentes é, de uma forma geral, o que caracteriza o processo de envelhecimento, e que torna o indivíduo mais vulnerável a agressões de menor intensidade [9,10]. É um processo que ocorre naturalmente no ser humano e que se caracteriza por ser completo, irreversível e progressivo e que passam

por alterações genéticas e biológicas. Envelhecimento encontra-se associado a vários acontecimentos que ocorrem a nível molecular, celular e fisiológico que influenciam a carcinogénese e cursa com adaptações hormonais, de citocinas, e factores de crescimento progressivos [11].

O conceito de envelhecimento ativo preconizado pela OMS e defendido na Assembleia Mundial sobre o envelhecimento, depende de uma variedade de determinantes que envolvem não apenas os indivíduos mas também as famílias e as próprias nações. A noção de envelhecimento ativo refere-se à possibilidade de envelhecer com saúde e autonomia, continuando a participar plenamente na sociedade enquanto cidadão, que é promovido em três domínios: emprego, participação na sociedade e autonomia.

Em Portugal, as principais causas de mortalidade a partir dos 64 anos tanto para homens como para mulheres são as doenças cardiovasculares e os tumores malignos, sendo que estes têm um peso particularmente grave na mortalidade masculina [5]. Dizem os especialistas que será possível esperar uma longevidade a partir dos 75-80 anos e afirmam que as estimativas apontam para a duplicação da atual EMV. A epidemiologia do cancro na 3ª idade mostra que o cancro é, sem dúvida, a causa de maior mortalidade e de incapacidade nesta faixa etária.

4. Cancro da Próstata

4.1. História natural e patologia

O cancro da próstata, atualmente uma das grandes preocupações médicas da sociedade moderna, é uma das neoplasias mais diagnosticadas nos homens portugueses. Constitui a neoplasia maligna mais frequente no sexo masculino e representa a segunda causa de mortalidade por cancro nos homens do mundo ocidental e a idade média do seu diagnóstico é aos 68 anos [4,7]. O CaP diferencia-se de outros tumores devido à sua evolução lenta observada na maioria dos casos pelo que os seus sintomas podem demorar vários anos até se manifestarem e podem evoluir muitas vezes de forma silenciosa atingindo estadios avançados sem um único sintoma. Quando detetado em fases iniciais da doença pode quase sempre ser tratado, mas continua a exigir cuidados de vigilância ao longo da vida pois pode recidivar. O CaP já ultrapassou o cancro do pulmão como o tipo de cancro mais comum em homens e estas alterações resultaram do aparecimento do teste PSA que detetou muitos cancros da próstata em estadios iniciais. Estima-se que no ano de 2014 foram diagnosticados 233 mil novos casos, o que corresponde a 27% dos novos casos de cancro em homens e foram contabilizados 29480 óbitos em 2014 [12]. Felizmente as taxas de mortalidade por CaP diminuíram, sugerindo uma maior consciência pública com a deteção e o tratamento precoce.

As características patológicas do cancro da próstata em homens mais idosos diferem dos homens com idade inferior a 70 anos. O adenocarcinoma é a forma mais comum de CaP, sendo diagnosticado em 95% dos casos. Os restantes incluem o carcinoma mucinoso, carcinoma fusocelular, carcinoma de pequenas células, carcinoma espinocelular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células em anel de sinete, carcinoma endometrióide e carcinoma ductal. Embora a sua prevalência seja aproximadamente 30-50% na população masculina entre os 60 e os 70 anos de idade,

está estimado que apenas cerca de 10% desenvolve doença clinicamente significativa, e a taxa de mortalidade do CaP é apenas de 2-3% [7,14]. O curso clínico do CaP varia com o seu grau e extensão local. Tumores de baixo grau, isto é, bem ou moderadamente diferenciados e confinados à próstata, tendem a ter uma evolução mais lenta ao invés dos de alto grau tendem a progredir mais rapidamente para doença metastática. Nalguns casos a doença tem um curso indolente e silencioso e os doentes eventualmente morrem por outras causas não relacionadas com a doença, enquanto existem casos que apresentam uma clínica mais agressiva com crescimento rápido e metastização precoce, com uma EMV de 24 a 36 meses [14].

4.2. Epidemiologia

A epidemiologia do cancro do idoso na Europa mostra que a incidência de cancro em geral é significativamente mais elevada na 3ª idade. Contudo no grupo etário situado entre os 85 e os 90 anos parece haver um declínio [2,5].

O CaP é a doença mais grave na 3ª idade e pode ser identificada em vida ou *post-mortem*, entre 40 e 75% de todos os homens [15]. Estima-se que no ano de 2008, na Europa, tenham ocorrido aproximadamente 382000 novos casos e cerca de 90000 mortes por CaP. Em Portugal, segundo estatísticas mais recentes GLOBOCAN, no ano de 2008 foram estimados 5140 novos casos e 2021 mortes por cancro da próstata [13]. É a neoplasia masculina mais frequentemente diagnosticada nos Estados Unidos e na Europa e representa a segunda e a terceira causa de morte por cancro em homens nessas regiões respectivamente [7].

As taxas de incidência de CaP apresentam uma grande heterogeneidade a nível mundial, sendo mais elevadas nos países desenvolvidos, nomeadamente na Austrália, Nova Zelândia, Europa Ocidental e América do Norte, enquanto as mais baixas são

registadas em populações asiáticas. A população afro-americana apresenta as maiores taxas de incidência, sendo 70% superior à da população caucasiana com uma taxa de mortalidade duas vezes maior. Até à década de 80 a incidência de CaP era estável mas a partir da década de 90 verificou-se um aumento de 10% a cada 5 anos de novos casos na maioria dos países Europeus [14]. As taxas de incidência e de mortalidade refletem o desenvolvimento de estratégias de deteção precoce e de abordagens terapêuticas.

4.3. Fatores de risco e etiologia

Pouco se sabe acerca da etiologia do cancro da próstata mas são conhecidos diversos fatores de risco que aumentam a sua incidência.

A idade é o principal fator de risco para CaP e verifica-se um aumento exponencial do número de casos em homens com mais de 65 anos. Estudo recente baseado em autópsias revelou uma prevalência média da doença de 23% em homens com 40 anos, 42% com 60 anos e quase 60% com 70 anos. Cerca de 6 em cada 10 casos de CaP são encontrados em homens com mais de 65 anos de idade [14].

A etnia parece desempenhar um papel significativo no desenvolvimento desta neoplasia. O CaP ocorre mais frequentemente em homens de descendência afro-americanos do que em homens de outras raças e estes apresentam o dobro da probabilidade de morrer por CaP comparativamente à raça caucasiana. O CaP ocorre com menos frequência em homens asiático-americanos e hispânicos latinos do que em caucasianos não-hispânicos [16].

A história familiar da doença é importante fator de risco para o desenvolvimento do CaP, estando presente em cerca de 9% de todos os casos, sugerindo que possa haver um fator hereditário ou genético. Se existe história familiar de CaP em familiares diretos o risco de cancro é duas a três vezes superior comparativamente a homens que não tem

familiares com esta doença. O risco é muito maior para os homens com vários familiares afetados, principalmente se o diagnóstico dos familiares foi feito numa idade mais jovem [16]. Foram descobertas diversas mutações genéticas hereditárias que parecem aumentar o risco do CaP, mas estes provavelmente representam apenas uma pequena percentagem de casos gerais. Mutações hereditárias dos genes BRCA1 ou BRCA2 aumentam o risco do cancro mama e do ovário em algumas familiares. As mutações nestes genes podem também aumentar o risco de CaP. Homens com síndrome de Lynch têm um risco aumentado para uma série de cancros, incluindo o CaP [16].

O papel exato da dieta não é claro, mas diversos fatores têm sido estudados. Homens que comem muita carne vermelha ou produtos lácteos ricos em gordura parecem ter um risco ligeiramente maior de CaP. As gorduras e produtos de origem animal constituem mais de 40% da ingestão calórica total na população norte-americana, onde esta neoplasia é mais frequente. No mundo oriental, a dieta é em geral pobre em gorduras e produtos de origem animal mas rica em fibras e outros constituintes de origem vegetal, e como tal a mortalidade é significativamente mais baixa [16].

A maioria dos estudos não definiu uma associação entre obesidade com um maior risco geral de ter CaP, mas alguns estudos descobriram que os homens obesos têm maior risco de desenvolver CaP mais agressivo [16].

Não foi encontrada ligação entre o tabagismo e o risco de ter CaP [16].

Alguns investigadores sugeriram que a prostatite pode estar associada a um risco aumentado de CaP [16].

As infeções sexualmente transmissíveis (gonorreia ou clamídia) estão associadas ao aumento do risco de CaP [16].

Homens que realizaram vasectomia têm um risco ligeiramente aumentado de CaP [16].

Existem vários fatores ambientais, genéticos e biológicos relacionados com o desenvolvimento de CaP [14]. Fatores hereditários são importantes para determinar o risco de desenvolvimento do CaP, no entanto fatores exógenos podem ter um impacto importante na sua progressão [3].

4.4. Sinais e sintomas

A maioria dos doentes com CaP precoce geralmente não apresenta sinais e sintomas. O diagnóstico sintomático é também por si só pouco provável dado que esta neoplasia apresenta sintomas do tracto genito-urinário inferior comuns a outras patologias mais frequentes tais como a hiperplasia benigna da próstata. Estes sintomas são: polaquiúria, nictúria, disúria, urgência miccional, desconforto ou dor pélvica, mas também disfunção erétil, ejaculação dolorosa e incontinência. Em tumores localmente avançados pode observar-se hematúria ou hematospermia. Tumores disseminados podem provocar dores ósseas, compressão medular ou parestesias nos membros inferiores [16].

4.5. Diagnóstico precoce

Um rastreio é realizado com intuito de encontrar patologias como o cancro em pessoas assintomáticas e, desta forma, pode detetar a doença numa fase precoce. Os princípios fundamentais que justificam a realização de um rastreio são a prevalência da doença, o grau de conhecimento da sua história natural numa fase latente ou sintomática precoce, a validade e aceitabilidade dos testes, a existência de terapêutica curativa, uma relação custo/benefício aceitável, e a efetividade das atividades preventivas em termos

da redução da morbilidade e mortalidade e da melhoria da qualidade de vida [14]. No caso do CaP não está provado o benefício de um programa de rastreio, tal como é definido pela *European Association of Urology* (EAU).

O teste PSA corresponde a uma análise sanguínea que deteta os níveis do antigénio específico da próstata, substância produzida por células da glândula prostática (normais e cancerígenas). O risco de ter CaP sobe com o aumento do PSA. Ainda assim, níveis <4 ng/ml não garantem que um homem não tenha cancro (cerca de 15% dos homens com PSA inferior a 4 ng/ml terá CaP numa biópsia). Homens com um nível de PSA entre 4 e 10 ng/ml têm cerca de 25% de risco de vir a ter CaP. Se o PSA é >10 ng/ml, a possibilidade de ter cancro da próstata é superior a 50%. O nível de PSA também aumenta com outros factores que não o CaP, tais como: hiperplasia benigna da próstata, idade (a partir dos 60 anos níveis de PSA podem aumentar lentamente), prostatite, ejaculação, certos procedimentos urológicos. Há, no entanto, fármacos que diminuem os níveis séricos de PSA, como é o caso de inibidores da 5-alfa redutase (finasterida, dutasteride) [16].

Um valor elevado de PSA ou alterações detetadas no toque retal (TR) poderá levar à realização de uma biópsia prostática transretal. É indispensável que todos os homens após os 50 anos (ou 45 anos se história familiar de doença) vigiem o PSA. A medição dos níveis séricos de PSA é atualmente o melhor exame para a deteção precoce do CaP embora não seja específico. Cerca de 90% dos carcinomas da próstata diagnosticados atualmente nos Estados Unidos são clinicamente localizados na altura do diagnóstico e aproximadamente 94% destes doentes optam por tratamento [14]. A utilidade do PSA como teste de rastreio para reduzir a mortalidade por CaP tem sido uma área de intensa controvérsia desde a sua introdução e a maioria da comunidade médica permanece dividida devido à ausência de evidência inquestionável sobre os reais

benefícios do rastreio e às consequências associadas a um sobrediagnóstico, sobretratamentos em benefícios para o doente. Uma análise de risco-benefício continua a desaconselhar o uso de PSA, no rastreio do CaP em doentes assintomáticos [14].

Atualmente todas as principais sociedades urológicas têm concluído que o rastreio do CaP não é apropriado e desta forma o diagnóstico precoce (rastreamento oportunista) deve ser oferecido ao homem, pelo que os doentes devem ser informados dos benefícios e dos riscos que correm ao efetuar o rastreio. Devem saber que ao escolher realizar o doseamento sérico do PSA, aumentam substancialmente o risco de serem confrontados com o diagnóstico de CaP em troca de uma redução incerta do risco de morte por essa doença [3,7]. A decisão de efetuar ou não esta deteção precoce deve ser partilhada entre o doente e o médico e devem-se equilibrar as suas vantagens e desvantagens. A *American Cancer Society* (ACS) recomenda que a decisão deve ser feita depois de obter informações sobre as incertezas, riscos e benefícios potenciais da deteção precoce do CaP [16]. As decisões da deteção precoce individualizada do cancro parecem ser mais indicadas (dependendo dos fatores de risco individuais) do que as que são baseadas em critérios rigorosos de idade cronológica (estado de saúde geral, e não a idade por si só, é importante na tomada de decisões sobre a seleção) [7]. Assim, os indivíduos que beneficiam de uma deteção precoce são:

- Homens com 50 anos de idade com risco médio de CaP e que apresentam uma EMV \geq 10 anos [7,16], recomendando-se a realização de rastreio oportunista anualmente.
- Homens com 45 anos de idade com alto risco de desenvolver CaP. Inclui afro-americanos e os homens que têm familiar de primeiro grau (pai, irmão ou filho) com diagnóstico de CaP em idade precoce (menos de 65 anos de idade) [16].

- Homens com 40 anos de idade com riscos elevados (homens que têm mais do que um familiar de primeiro grau com CaP em idade precoce) [16].

Segundo a EAU, o rastreio oportunista com testes PSA não é necessário em homens com idade superior a 70-75 anos, com comorbilidades importantes e com uma EMV <10 anos [7]. Estes não apresentam benefícios para realizar uma detecção precoce uma vez que o CaP cresce lentamente em homens assintomáticos.

4.6. Classificação e estadiamento

Quando confirmado CaP é necessário decidir qual o seu tratamento e estabelecer o seu prognóstico e para tal é fundamental o estadiamento.

O estadiamento clínico é feito com base em elementos de ordem clínica (TR), bioquímica (PSA) e histológica (biópsia – grau Gleason, permeabilidade capsular, invasão perineural), podendo ser complementado com exames imagiológicos em determinados casos (TAC pélvica, RMN pélvica, cintigrafia óssea) [17].

De acordo com o estadio e no que se refere à dimensão do cancro recomenda-se atualmente o sistema de estadiamento TNM em que T refere-se ao estadiamento local do tumor primário, N determina a existência de gânglios linfáticos, M a presença de metástases à distância [17]. O estadiamento local tem mais impacto na decisão terapêutica, se a doença é localizada (T1 e T2) ou doença localmente avançada (T3 e T4). O patamar do estadiamento sistémico depende da suspeita clinico-laboratorial de disseminação à distância (linfática, óssea, visceral), justificando-se nessas circunstâncias a realização de cintigrafia óssea ou outros exames imagiológicos adequados [17].

4.7. Progressão do cancro da próstata

O CaP pode-se disseminar localmente e invadir a bexiga e a uretra. Pode metastizar à distância, para os gânglios linfáticos, osso e pode atingir ainda o pulmão, o fígado e as glândulas suprarrenais.

4.8. Opções de tratamento

O CaP normalmente evolui de forma lenta ao longo de muitos anos e poucos são os casos que se disseminam rapidamente. Todos os cancros da próstata irão responder a algum tipo de tratamento e alguns casos podem não necessitar de terapêutica. A escolha do tratamento é influenciada pela extensão do cancro, agressividade, idade e EMV, prognóstico, comorbilidades, e riscos de complicações cirúrgicas.

Pode-se adotar uma atitude conservadora e vigiar o tumor não se fazendo qualquer tratamento a não ser que haja sintomas, sendo a evolução do cancro monitorizada através do TR e de doseamento periódico de PSA. É a abordagem preferencial para homens com CaP de baixo risco e EMV < 10 anos [7].

Uma vez que o CaP na maioria dos casos é uma doença indolente há que ter em conta a QV e os efeitos secundários do tratamento. Como tal as características da neoplasia a tratar devem ser valorizadas cuidadosamente assim como o estado geral do doente e as diferentes opções de tratamento devem ser adaptadas individualmente.

Existem tratamentos para a doença localizada como a cirurgia, a radioterapia (radioterapia externa ou braquiterapia), HIFU, criocirurgia e tratamentos focais, cuja aprovação generalizada carece ainda de estudos.

Os tratamentos para a doença metastática passam pela hormonoterapia, fármacos de nova geração, e a quimioterapia.

O tratamento e a respetiva abordagem do CaP será posteriormente discutida com mais detalhe.

4.9. Prognóstico

O prognóstico é bom pois mais de 3/4 de todos os homens diagnosticados com CaP vivem pelo menos 15 anos. Os homens com esta patologia morrem mais vezes devido a outras causas do que pelo ao próprio cancro [7]. Os fatores de prognóstico mais usados no CaP são o estadio clínico, o nível de PSA sérico antes do tratamento, a escala de Gleason na biópsia prostática e todos eles formam a base da estratificação do risco para avaliar a probabilidade de recidiva bioquímica em 5 anos após tratamento curativo.

Doentes de **baixo risco** (<25% de probabilidade de aumento do PSA em 5 anos) têm estadio do tumor T1-T2a, nível sérico de PSA <10 ng/ml e escala de Gleason ≤ 6 [7].

Doentes de **alto risco** (>50% de probabilidade de aumento do PSA em 5 anos) apresentam um estadio do tumor $\geq T3a$, ou nível sérico de PSA >20 ng/ml ou classificação na escala de Gleason ≥ 8 [7,18].

Doentes de **risco intermédio** (25-50% de probabilidade de aumento do PSA em 5 anos) enquadram-se entre os dois anteriores. Têm sido desenvolvidos outros modelos para avaliar o risco de recorrência da doença após cirurgia, radioterapia e braquiterapia [7,18].

Dá-se importância ao estadiamento do CaP para estimar o prognóstico e avaliar o risco de evolução oncológica desfavorável e para decidir qual o melhor tratamento para o doente em questão [7].

5. Abordagem do Cancro da Próstata no Idoso

5.1. O cancro da próstata no envelhecimento e recomendações gerais

O CaP é uma doença predominante em homens com idade superior a 70 anos. De acordo com os resultados finais da vigilância epidemiológica na população dos Estados Unidos e da Europa um aumento na proporção de homens com idade superior a 65 anos irá levar a um aumento estimado de 70% no diagnóstico de CaP anual em 2030 [3].

Apesar da elevada incidência e prevalência do CaP não existem directrizes específicas para a sua abordagem nesta população devido a comorbilidades inerentes a este grupo e porque os ensaios clínicos do CaP são muitas vezes excluídos em doentes idosos [3]. A *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) recomenda que o tratamento para idosos deve ser baseado na avaliação sistemática do estado de saúde de forma a detetar problemas sem resolução, melhorar o seu estado funcional e a sobrevida [7]. Doentes idosos apresentam maior dependência funcional, maior número de comorbilidades médicas e medicamentos associados, um declínio no estado cognitivo e nutricional, e/ou a falta de apoio social. Estas questões foram integradas nas recomendações da SIOG para a abordagem do CaP em homens idosos [7].

Uma das formas de avaliação do estado de saúde é através do questionário geriátrico G8, que é facilmente realizado em contexto clínico [3]. Este incorpora oito parâmetros diferentes, incluindo a ingestão de alimentos, alterações do peso, mobilidade, problemas neuropsicológicos, índice de massa corporal, uso de medicamentos, auto-avaliação do estado de saúde do doente e idade. Uma pontuação $G8 > 14$ (doentes aptos) indica que os doentes devem receber o mesmo tratamento que os pacientes mais jovens. Por sua vez, doentes com $G8 < 14$ (doentes vulneráveis ou frágeis) devem ser submetidos a uma avaliação geriátrica completa, avaliando

comorbilidades, estado nutricional, e as funções cognitivas e físicas. Idosos podem ser classificados num dos quatro grupos em relação à sua condição de saúde baseada na pontuação G8:

- Doentes aptos: sem comorbilidades graves, funcionalmente independentes, sem desnutrição, e por isso apresentam um bom estado de saúde para tolerar qualquer tipo de tratamento padrão do cancro;
- Doentes vulneráveis: pelo menos com uma comorbilidade não controlada dependem de uma ou mais actividades instrumentais da vida diária, estão em risco de desnutrição, como tal vão beneficiar de intervenção geriátrica adicional e podem receber tratamento padrão para o cancro após a reversão dos problemas geriátricos;
- Doentes frágeis: pelo menos com duas ou mais comorbilidades descontroladas, dependem de uma ou mais actividades de vida diária mostram grande desnutrição, como tal devem beneficiar de intervenção geriátrica e podem receber tratamento específico adaptado do cancro;
- Doentes muito frágeis: têm pior estado de saúde e só podem receber tratamento paliativo [3,7].

Uma avaliação geriátrica completa tem por objetivo avaliar as diversas correlações clínicas e biológicas do envelhecimento do indivíduo em todas as suas vertentes, incluindo por isso, aspetos como o estado funcional, nutricional, cognitivo e psicológico, comorbilidades, síndromes geriátricas, suporte social e controlo da medicação. É um processo abrangente que inclui procedimentos diagnósticos, planos específicos de tratamento e intervenção geriátrica, permitindo, desta forma, analisar detalhadamente o estado individual de saúde dos doentes. Médicos geriatras e oncologistas devem começar a trabalhar em conjunto de forma a integrar os princípios

da geriatria na oncologia [7]. Assim é necessária uma avaliação do estado de saúde, história pessoal e familiar do doente e dos seus antecedentes. Atualmente a Avaliação Geriátrica Completa (AGC) é um instrumento de avaliação proposto para ajudar na orientação de doentes idosos com CaP.

O envelhecimento é um processo altamente heterogéneo e cada doente deve ser tratado individualmente. Um doente idoso que não tem doença agressiva mas que apresenta uma curta EMV pode não beneficiar da terapêutica pois pode ser mais vulnerável a efeitos secundários do tratamento devido às condições subjacentes do seu estado de saúde. Para além da idade, as cormobilidades do doente, alterações ou incapacidades funcionais e síndromes geriátricas fornecem clinicamente estimativas úteis e precisas para a EMV [2]. O estado de saúde influencia a sobrevivência do doente e pode afetar a capacidade que o doente tem para tolerar acontecimentos adversos associados ao tratamento pois existe uma grande variabilidade na EMV entre os diferentes grupos etários [7].

As recomendações de tratamento devem equilibrar o risco de morte por CaP num indivíduo com riscos de eventos adversos que podem resultar de intervenções específicas. A existência de cormobilidades também tem impacto no diagnóstico e nas intervenções terapêuticas, diminuindo desta forma a capacidade dos doentes idosos tolerarem determinados procedimentos [19]. Distúrbios mentais e psíquicos também complicam a assistência ao doente idoso e comprometem desta forma a capacidade que o clínico tem em compreender a doença e o seu tratamento. Nestas circunstâncias em que as opções de tratamento estão limitadas pela presença de severas cormobilidades devem ser oferecidas estratégias de terapêutica que diferem de um doente mais jovem, pelo que hoje a EMV do doente torna-se um dos parâmetros essencial a avaliar.

Segundo as recomendações internacionais atuais existentes, a abordagem urológica em homens idosos com CaP deve ser igual à dos doentes mais jovens [2], devendo ser tratados de acordo com o seu estado de saúde individual, que é impulsionado principalmente pela gravidade de condições associadas a comorbilidades, dependência e estado nutricional e não de acordo com a idade cronológica.

5.2. Tratamento diferido

Muitos homens com CaP localizado não beneficiarão do tratamento definitivo, e aproximadamente 45% dos homens com deteção da neoplasia por PSA são candidatos a adiar a terapêutica. Homens com comorbilidades e EMV limitadas devem adiar tratamento do CaP localizado para evitar a perda de qualidade de vida. Há duas estratégias distintas para uma terapêutica conservadora que visam reduzir o sobretratamento: *watchful waiting* (WW) que corresponde à observação ou *active surveillance* (AS) [3]. Estas estratégias apresentam objetivos bastante diferentes.

Estudos concluíram que candidatos para AS/WW são homens com idade superior a 70 anos com CaP localizado de baixo grau (escala de Gleason de 2 a 4), homens com idade superior a 65 anos ou mais que têm doença de baixo grau ou volume tumoral mínimo ou homens com maior risco de progressão da doença cujo tratamento não foi suficiente para controlar o cancro indiferenciado. As vantagens da AS/WW são a prevenção de complicações e redução dos riscos que podem ocorrer após terapêutica curativa ou paliativa e manter a qualidade de vida. Por outro lado as desvantagens são o risco de progressão ou desenvolvimento de metástases, aumento da ansiedade e realização de exames médicos com frequência [12,19].

5.2.1. Vigilância ativa (active surveillance)

A AS envolve a monitorização ativa da doença com o objetivo de intervir de forma curativa se o cancro progredir, sendo a abordagem preferencial para homens com CaP de risco muito baixo e com EMV entre 10 a 20 anos [3]. A AS consiste na realização de testes de rotina como o PSA, TR e biópsia prostática para vigiar o cancro e avaliar a sua progressão antes que a patologia se torne incurável [3,12,19]. Os doentes que beneficiam desta abordagem são os grupos de baixo risco, nomeadamente com estadio T1-T2a, ou escala de Gleason ≤ 6 , ou PSA <10 ng/ml [18].

5.2.2. Observação (watchful waiting)

A WW envolve a monitorização da doença com o objetivo de administrar terapêutica paliativa observando o desenvolvimento de sintomas ou mudanças no PSA que sugiram sintomas iminentes, sendo a abordagem preferencial para homens com CaP de baixo risco e EMV <10 anos [3,19].

5.3. Tratamento curativo

CaP localizado inclui doentes com patologia T1-3N0M0. O tratamento curativo é possível se o tumor estiver confinado à glândula prostática e sem invasão da cápsula. As opções do tratamento do CaP localizado incluem a prostatectomia radical (com ou sem linfadenectomia pélvica bilateral), radioterapia de feixe externo (com ou sem terapêutica de privação androgénica), braquiterapia, HIFU e crioterapia. As decisões da terapêutica em doentes idosos devem ter em conta os potenciais efeitos secundários da própria terapêutica, as preferências do doente, e o risco de mortalidade do CaP. Homens com alto risco de doença têm grande probabilidade de morrer do cancro, comparativamente aos de baixo-intermédio risco, e como tal podem beneficiar do

tratamento curativo. Muitos aspetos da abordagem do CaP são ainda controversos, mas a SIOG recomenda que homens idosos vulneráveis no grupo de alto risco, com EMV >10 anos beneficiam de um tratamento curativo. Os grupos de alto risco apresentam T3a, ou escala de Gleason de 8-10, ou PSA >20 ng/ml [18].

5.3.1. Prostatectomia radical

A prostatectomia radical é atualmente considerada o gold standard das opções terapêuticas dado o seu benefício na sobrevida livre da doença. Esta técnica pode ser realizada através de abordagens convencionais, por via retropúbica ou perineal, ou através de abordagem laparoscópica, incluindo a robótica [17]. Doentes idosos com CaP cirurgicamente ressecável têm diferentes abordagens consoante a sua faixa etária quando a PR é uma opção de tratamento. Os candidatos ideais para esta cirurgia são homens saudáveis, com idade inferior a 73 anos, com tumor da próstata localizado e com EMV >10 anos [19]. Segundo alguns estudos a PR não melhora a sobrevida e são necessários tratamentos adicionais num prazo de 5 anos após cirurgia [19]. As complicações mais comuns são hemorragia, incontinência urinária, estenose vésico-uretral e disfunção erétil. [2,17]. A cirurgia radical pode ser inadequada para doentes muito idosos pois este grupo etário é mais propenso a complicações como trombose venosa profunda, tromboembolia pulmonar, cardiovascular e complicações infecciosas [19].

O *American College of Physicians* (ACP) concluiu que a PR acrescenta 3 anos de vida a homens com idade inferior a 50 anos, 1,5 para homens com 60 anos e 0,4 para homens com 70 anos. No entanto, este tratamento não é indicado para homens com mais de 75 anos de idade independentemente da EMV uma vez que há maior risco de mortalidade operatória [2].

Em suma e segundo a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) a PR é apropriada para qualquer doente cujo tumor é clinicamente limitado à próstata, tem EMV ≥ 10 anos e sem comorbilidades que constituam contraindicações de uma cirurgia eletiva [7,17]. Sendo assim são candidatos ideais para realização de PR doentes com baixo risco de mortalidade por CaP e com alta probabilidade de sobrevida aos 5-10 anos [7].

5.3.2. Radioterapia

5.3.2.1. Radioterapia externa

Doentes idosos com EMV > 10 anos e sem fatores de risco para toxicidade da RE beneficiam mais deste tratamento comparativamente à PR uma vez que evita complicações operatórias associadas, nomeadamente menor risco de incontinência urinária e melhor preservação da função erétil [2]. A combinação com bloqueio androgénico permite melhorar a sobrevida nos doentes de intermédio a alto risco [2,17]. Estudos realizados não verificaram diferenças das complicações tardias da RT entre doentes mais jovens e idosos. Segundo a NCCN, as recomendações de tratamento são baseadas na EMV e no risco de recorrência [7]:

- Se baixo risco de recorrência (T1-T2a, baixo Gleason, PSA < 10 ng/ml): radioterapia (conformacional 3D ou braquiterapia) é uma estratégia aceitável para doentes cuja idade ou comorbilidades leve a uma EMV < 10 anos, bem como doentes com uma EMV ≥ 10 anos.
- Se risco de recorrência intermédio (T2b-T2c, pontuação de Gleason de 7, PSA de 10-20ng/ml): radioterapia é uma opção de tratamento para homens com uma EMV < 10 anos, bem como aqueles com uma EMV ≥ 10 anos.

5.3.2.2. Braquiterapia

A colocação transperineal de pequenos implantes radioativos intraprostáticos deve ser considerada em doentes idosos com CaP localizado de baixo risco [2]. É indicada em doentes com tumores de estadio clínico T1b-T2a,b, N0M0, escala de Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml, volume prostático <60 ml. Esta técnica parece ser uma escolha apropriada para tratamento de doentes idosos com CaP de baixo risco, mas o seu benefício em termos de sobrevida nestes doentes não está estabelecido. Apesar de complicações decorrentes da utilização da BT (queixas urinárias de natureza irritativa) estas parecem ser menos severas do que as que estão associadas à RT ou a PR.

5.4.3. Criocirurgia

A criocirurgia é realizada através da colocação de sondas sob orientação ecográfica transretal. Os candidatos ideais são os que têm CaP localizado e os que têm doença mínima de extensão para além da próstata. A próstata deve ter tamanho ≤ 40 ml, PSA <20 ng/ml e a escala de Gleason deverá ser <7 [3]. Não é a primeira linha de tratamento dado que ainda não há certezas de que seja tão efetivo como a PR ou radioterapia. No entanto, é uma opção a considerar em doentes com mais de 70 anos ou naqueles em que há uma recidiva da doença mesmo após radioterapia [7].

5.4.4. High Intensity Focused Ultrasound

É um tratamento hipertérmico minimamente invasivo que usa ondas de ecografia focalizada através da ablação. Poderá vir a ser no futuro uma opção para doentes idosos que são incapazes de realizar PR ou radioterapia como tratamento ao CaP localizado. Pode ser ainda alternativa para o tratamento de recidiva local em doentes idosos que tenham recebido anteriormente radioterapia prévia e que continuam a ser N0M0 [3, 20].

5.4.5. Tratamento focal

A maioria da terapêutica focal até à data tem sido alcançada com tecnologias ablativas como a crioterapia, HIFU, radioterapia focal por braquiterapia. O principal objetivo do TF é limitar a toxicidade do tratamento em doentes que poderiam beneficiar do controlo local da doença [3]. Embora o tratamento seja de uma única sessão, os doentes devem saber que a continuação do tratamento pode ser necessária no futuro. Critérios de acompanhamento e de terapêutica por TF do CaP ainda não são claros e desta forma não pode ser recomendado como uma alternativa terapêutica [3].

5.4.6. Recidiva bioquímica

A probabilidade de recidiva após terapêutica com intuito curativo para doença localizada varia entre os 15% aos 5 anos e 35% aos 15 anos. O tratamento da RB passa por equilibrar o aumento da sobrevida com os efeitos adversos da terapêutica em doentes idosos, assintomáticos e com uma EMV limitada [2,17]. Esta recidiva, ou subida do PSA quase invariavelmente precede o desenvolvimento de sintomas e depende do tipo de tratamento local definitivo que o doente recebeu. Após a PR níveis de PSA devem tornar-se indetetáveis dentro de três semanas após a cirurgia, sendo que duas medições consecutivas de valores de PSA $\geq 0,2$ ng/ml são consensualmente consideradas indicativas de recidiva. Após radioterapia o PSA desce lentamente (até 3 anos) até oscilar em torno de um valor idealmente ≤ 1 ng/ml sendo que se define insucesso ou recidiva quando se detetam três medições consecutivas com valores crescentes [3,20].

5.5. Tratamento hormonal

5.5.1. Terapêutica de privação androgénica

ATPA pode ser realizada através de intervenções cirúrgicas (castração cirúrgica) ou médicas (análogos de LHRH, antagonistas de LHRH, androgénios e estrogénios). O objectivo da terapia médica é atingir os níveis de testosterona semelhantes à castração cirúrgica semelhantes.

Dado o seu benefício comprovado relativamente à mortalidade a TPA é o gold standard para doentes idosos com CaP metastizado, apesar da resposta favorável por esta terapia ser de curta duração pois as células malignas tornam-se resistentes à terapêutica hormonal após 12-18 meses do seu início [4]. O bloqueio androgénico provoca apoptose das células tumorais, levando a uma diminuição do volume tumoral e ao atraso da progressão da doença. Na maioria dos doentes, as células são insensíveis aos androgénios sobrevivem e proliferam levando à morte do doente. A testosterona é a principal hormona masculina e a privação da sua ação relaciona-se com efeitos secundários tais como diminuição da libido, disfunção sexual, instabilidade emocional, fadiga. No entanto, apresenta efeitos secundários mais silenciosos e potencialmente mais graves nomeadamente obesidade, sarcopénia, osteoporose e fraturas, diminuição da performance física, quedas, aumento do risco de síndrome metabólica e risco cardiovascular [3,21]. Existem diversos métodos para minimizar os seus efeitos incluindo medidas gerais associadas com alterações no estilo de vida (dieta, exercício físico) ou terapêutica farmacológica específica. O médico que institui a TPA deve adotar uma atitude proativa, aquando do seguimento destes doentes, para deteção, prevenção e tratamento atempado das várias condições, nomeadamente quando a sobrevida global é prolongada [21].

TPA intermitente pode ser considerada nos homens idosos especialmente se os doentes não tolerarem a toxicidade da mesma [2]. TPA imediato deve ser usado apenas em doentes que necessitam de tratamento paliativo sintomático [3].

5.5.1.1. Castração cirúrgica

A castração cirúrgica por orquiectomia bilateral ainda é considerada o gold standard para a TPA. É um procedimento simples, barato, leva a uma rápida redução da testosterona em um curto espaço de tempo (<12 h) e é praticamente livre de complicações cirúrgicas [3,18].

Desde a introdução dos agonistas LHRH houve diminuição da orquiectomia em homens idosos, tendo sido esta última amplamente substituída por orquiectomia médica na América do Norte e na Europa, devido ao enorme efeito psicológico associado à castração cirúrgica [18,19].

5.5.1.2. Análogos de LHRH

Análogos de LHRH de ação prolongada são atualmente as principais formas de TPA. Estes análogos sintéticos de LHRH (triptorrelina, leuprorelina, goserrelina) são injetados intramuscularmente a cada 1, 3, 4, 6 ou 12 meses e o nível de castração é geralmente obtida dentro de 2-4 semanas [3].

5.5.1.3. Antagonistas de LHRH

As propriedades terapêuticas dos antagonistas de LHRH resultam da *downregulation* do recetor hipofisário da LHRH após uma primeira fase de estimulação deste. Essa primeira fase pode resultar num recrudescimento temporário da sintomatologia. Posteriormente consegue-se um nível baixo de testosterona. Estes

fármacos (goserelina, leuprorelina, triptorelina) são hoje o padrão mais comum no tratamento da doença avançada, com eficácia comparável à da castração cirúrgica e à do dietilestilbestrol. Degarelix é um antagonista de LHRH com uma formulação subcutânea mensal e mais de 95% dos doentes alcançaram um nível de castração no 3º dia de tratamento mas, a sua eficácia comparativamente aos análogos da LHRH ainda precisa ser comprovada [3].

5.5.1.4. Antiandrogénios

O bloqueio direto dos recetores de testosterona e dihidrotestosterona é o mecanismo básico dos fármacos designados. Estes podem ser de natureza esteróide (ciproterona, medroxiprogesterona, megestrol) ou não-esteróide (nilutamida, bicalutamida, flutamida). A eficácia destes fármacos não está bem estabelecida, embora seja inferior à castração quando administrados isoladamente. São mais frequentemente usados como complemento dos análogos LHRH [17]. Os compostos orais não-esteróides em monoterapia melhoram a qualidade de vida mas podem dar toxicidade hepática.

5.5.1.5. Estrogénios

A administração de estrogénios reduz os níveis de testosterona inibindo directamente a produção desta ativando o retrocontrolo hipotalâmico. O estrogénio classicamente mais usado é o dietilestilbestrol, um fármaco com significativa toxicidade cardiovascular devido à metabolização hepática. Atualmente apesar de ser eficaz, não é considerado um fármaco de primeira linha [17]. Ao contrário da castração cirúrgica, a supressão de testosterona por estrogénios não leva à perda de massa óssea [3].

5.5.2. Fármacos de nova geração para a doença hormono-resistente

A hormono-resistência ocorre como resultado de processos de seleção clonal. O bloqueio androgénico suprime o crescimento do tumor de forma inevitavelmente limitada (aproximadamente 24 meses), e então ocorre um agravamento da doença com crescimento independente do estímulo androgénico [17].

A sinalização através do recetor de androgénios permanece crucial para tumores da próstata que progridem apesar da TPA. Após a castração médica ou cirúrgica, locais extragonadais como as suprarrenais mantêm a produção persistente de baixos níveis de androgénios. Alguns tumores adquirem a capacidade de converter os esteróides adrenais em androgénios, contribuindo desta forma para a manutenção de níveis suficientes à ativação do recetor de androgénios. A inibição da produção persistente de androgénios e da sinalização mediada pelo seu recetor constituem estratégias terapêuticas de relevo na abordagem do CPMRC.

O acetato de abiraterona é um inibidor seletivo da biossíntese androgénica que bloqueia de forma potente o citocromo P450 c17 (CYP17) e inibe a conversão do colesterol em testosterona e dihidrotestosteron e como tal deve sempre ser administrado com prednisona para prevenir a insuficiência suprarrenal. A eficácia da abiraterona foi amplamente demonstrada e o seu uso nos doentes “*químico naïve*” já foi aprovado [4].

A enzalutamida é um novo antagonista do recetor de androgénios, que demonstrou em estudos ser capaz de bloquear a ligação da testosterona ao recetor de androgénios, impedir o movimento deste recetor para o núcleo das células prostáticas neoplásicas e inibir a sua ligação ao ADN.

Abiraterona e enzalutamida são as novas opções para os doentes mais idosos com CPMRC após o docetaxele que não são mais candidatos à quimioterapia. Estudos afirmam que estes novos fármacos apresentam uma melhoria na sobrevida global e são

bem tolerados comparativamente à terapia citotóxica e são bem adaptados para a população idosa [6]. No entanto, a adesão a estes medicamentos pode ser difícil, especialmente para os homens idosos com comprometimento cognitivo [4,6].

O recente uso destes dois fármacos na pré-quimioterapia mudou verdadeiramente a abordagem do CPMRC em doentes idosos pois existem menos efeitos secundários do tratamento em doentes vulneráveis ou frágeis e muitos vão adquirir benefício significativo na sobrevivência e cuidados paliativos [6].

5.6. Tratamento de doença metastizada

5.6.1. Quimioterapia

Em muitos doentes idosos a quimioterapia não é realizada devido à idade e a outras limitações apesar de ter grande potencial na sobrevida e na palição dos sintomas para doentes com patologia extensa [6]. Docetaxel é o tratamento padrão de primeira linha para a quimioterapia [4] que tem demonstrado um benefício de sobrevida para doentes com CPMRC. Além disso o docetaxel permite um alívio significativo da dor, reduzir o uso de analgésicos e melhoria na QV. Existem duas opções para quimioterapia de segunda linha em doentes com CPMRC. A primeira opção é mudar para mitoxantrona e prednisolona, cujos benefícios são mínimos. A segunda opção é reservada para doentes que apresentam uma boa resposta ao docetaxel e prednisolona como primeira linha e que podem beneficiar do retratamento com docetaxel e prednisolona como segunda linha. O esquema de quimioterapia para cada doente deve ser determinado de acordo com o estado de saúde do doente e pode ser administrada em conjunto com intervenções geriátricas específicas [7]. Até à data e em comparação com a mitoxantrona, o cabazitaxel é o único agente citotóxico associado a vantagem significativa na sobrevida no tratamento de doentes com CPMRC que progrediram após

terapêutica com docexatel [4]. Novas terapêuticas com atividade promissora e perfis de toxicidade favoráveis têm sido desenvolvidos e clinicamente investigados [4].

5.6.2. Radioterapia por radioisótopo

A radioterapia é a primeira linha para metástases dolorosas localizadas [7], sendo útil em doentes idosos com CPMRC. A alfaradina (cloreto de rádio-223) é um agente emissor de partículas α de alta energia que tem como alvo as metástases ósseas [4]. É o mais novo agente para doentes com CPMRC que têm dor óssea sem metástases viscerais após a progressão com docetaxel [2]. Este agente oferece uma opção mais segura de terapia paliativa em doentes mais idosos que são demasiado frágeis para a quimioterapia [6].

5.6.3. Terapia óssea

Estima-se que 90% dos homens que morrem de CaP têm metástases e patologia óssea que contribuem para uma grande percentagem da morbidade através da compressão da medula espinal, fraturas patológicas e dor. Ao melhorar a saúde óssea, doentes idosos com CaP podem ter menor necessidade de medicamentos opiáceos, procedimentos ortopédicos e menor risco de fraturas. Assim o doente pode viver de forma independente e contribuir também para uma melhor qualidade de vida e diminuição da morbidade e mortalidade. Existem também agentes específicos para o tratamento da doença óssea que foram aprovados e demonstraram diminuir a incidência de complicações resultantes de metástases ósseas em homens com CPRC: ácido zoledrónico e denosumab [2]. O uso de bifosfonatos (ácido zoledrónico), inibidores da função osteoclástica, tem merecido atenção nos últimos anos devido à redução da dor óssea associada às metástases e mesmo à prevenção de fraturas patológicas. A indicação

mais consensual será o caso de CPMRC com metastização óssea [17]. Não há informações específicas sobre os efeitos dos bifosfonatos em doentes idosos. As diretrizes da EAU e NCCN recomendam o uso de bifosfonatos em doentes com metástases dolorosas e afirmam que deve ser realizada avaliação da função renal e do risco potencial de osteonecrose da mandíbula [7]. Denosumab, um anticorpo monoclonal totalmente humano contra ativador do recetor do fator nuclear kappa-B ligante (RANKL) tem a vantagem de ser administrado subcutaneamente e não tem toxicidade renal. Este agente reduz complicações ósseas em comparação com o ácido zoledrónico. Deve-se notar o risco de osteonecrose da mandíbula em um pequeno número de pacientes tratados. Isto pode ser mais comum em doentes idosos com dentição pobre ou que necessitam de procedimentos odontológicos.

A redução da morbidade de eventos relacionados ao esqueleto através do uso de um agente de proteção óssea é extremamente importante em doentes idosos [6].

6. Discussão e Conclusão

Uma das grandes limitações na abordagem do cancro da próstata prende-se com a complexidade da sua história natural, que permanece ainda, em grande parte, desconhecida.

Enquanto não existem orientações definidas para o doente idoso cabe ao médico decidir de uma forma mais equilibrada a abordagem de cada caso, enquadrando-o individualmente e sendo o doente devidamente informado das decisões a serem tomadas.

No caso do CaP não está provado o benefício de um programa de rastreio. Contudo, a ACS recomenda que esta decisão deve ser feita depois de obter informações sobre as incertezas, riscos e benefícios potenciais da deteção precoce do CaP [16]. A escolha de efetuar ou não esta deteção precoce deve ser partilhada entre o doente e o médico, equilibrando-se as suas vantagens e desvantagens.

As opções de tratamento para CaP têm evoluído ultimamente e novas terapêuticas têm sido benéficas nos doentes idosos. Este aspeto é fundamental na medida em que estamos a assistir a um aumento da incidência do cancro da próstata principalmente com o envelhecimento.

Segundo as recomendações internacionais atuais existentes, a abordagem urológica em homens idosos com CaP deve ser igual à dos doentes mais jovens [2], devendo ser tratados de acordo com o seu estado de saúde individual, que é impulsionado principalmente pela gravidade de condições associadas a comorbilidades, dependência e estado nutricional. Com base na avaliação detalhada dos parâmetros do questionário geriátrico, os doentes devem ser classificados como aptos, vulneráveis, frágeis e muito frágeis.

A escolha do tratamento é influenciada pela extensão do cancro, agressividade, idade e EMV, prognóstico, comorbilidades e riscos de complicações cirúrgicas. A capacidade de o doente tolerar o tratamento é também um factor essencial a ter em conta. Reforça-se a importância de que a idade por si só não deve constituir um obstáculo ao tratamento pois o envelhecimento é um processo altamente diverso e cada doente deve ser tratado como um indivíduo. A SIOG recomenda que o tratamento para idosos deve ser baseado na avaliação sistemática do estado de saúde de forma a detetar problemas sem resolução, melhorar o seu estado funcional e a sobrevida [7].

Apesar da elevada incidência e prevalência do CaP não existem directrizes específicas para a sua abordagem nesta população devido a comorbilidades inerentes a este grupo e porque os ensaios clínicos do CaP excluem muitas vezes os doentes idosos [3]. Em consequência, muitos médicos tomam decisões de tratamento sem terem informação adequada. Homens com comorbilidades e EMV limitadas devem adiar tratamento do CaP localizado para evitar a perda de qualidade de vida. O estado de saúde e alterações relacionadas com a idade também têm um impacto sobre a tolerância da hormonoterapia e quimioterapia [2]. Neste sentido, novos agentes com atividade promissora e perfis de toxicidade favoráveis têm sido desenvolvidos e clinicamente investigados.

Investigadores devem começar a pensar qual a melhor abordagem do cancro da próstata em homens idosos, devendo ser-lhes oferecido o tratamento a que têm direito.

Agradecimentos

Este espaço é dedicado a todos que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho fosse realizado. Não sendo viável nomeá-los a todos, há no entanto alguns a quem não posso deixar de manifestar o meu apreço e agradecimento sincero.

Ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, pela sugestão do tema, bibliografia disponibilizada, apoio prestado e reorientação do trabalho.

Agradeço igualmente ao Doutor Henrique Dinis, coorientador deste artigo, pelo seu grande profissionalismo e tempo precioso dispensado ao esclarecimento de dúvidas, pela disponibilidade na revisão dos textos, pelas sugestões apresentadas e por poder contar sempre com o seu entusiasmo contagiante, com a sua alegria e com a sua palavra amiga, de reconhecimento e de incentivo a cada momento. O apoio, a disponibilidade manifestada e a confiança depositada contribuíram decisivamente para que este artigo tenha chegado a bom termo.

À minha irmã, ouvinte atenta de algumas dúvidas, inquietações, desânimos e sucessos, pelo apoio, pela confiança que sempre depositou no meu trabalho, e pela valorização sempre tão entusiasta do meu trabalho, dando-me, desta forma, coragem para ultrapassar a culpa pelo tempo que a cada dia lhe subtraía. Pela sua grande paciência, enorme compreensão, pela ajuda fulcral na elaboração deste tema e por todas as suas palavras sábias um grande Obrigada “mana”.

Aos meus pais, por sempre me incentivarem perante os desafios, a fazer mais e melhor, quero partilhar convosco a alegria de os conseguir vencer continuamente! Uma palavra de reconhecimento muito especial para eles, pelo amor incondicional e pela forma como ao longo de todos estes anos, tão bem, souberam ajudar-me incansavelmente.

Às minhas colegas de casa, à Juani e a todos meus amigos pela total disponibilidade para conselhos, auxílio, confiança no meu trabalho e acima de tudo pela motivação, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Obrigada por tudo!

Referências Bibliográficas

- [1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
- [2] Fung C, Dale W, Mohile SG. Prostate Cancer in the Elderly Patient. *J Clin Oncol*. 2014;32(24).
- [3] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*; 2011;53:31-45 [updated 2015 March, cited 2015 March 15]. Available from: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2005/Pocket/Prostate_Cancer.pdf.
- [4] Rodrigues S, Dores M, Metrogos V, Rodrigues M, Neto Gomes P, Cabrita M, et al. Carcinoma da próstata metastático resistente à castração – novas abordagens terapêuticas. *Acta Urológica Port. Elsevier Masson SAS*; 2014;31(1-2):36-40.
- [5] DGS. Programa Nacional para a Saúde das Pessoas Idosas. A Direcção-Geral da Saúde–Notas históricas. 2004 [cited 2015 Jan 10]. Available from: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/1C6DFF0E-9E74-4DED-94A9-F7EA0B3760AA/0/i006346.pdf>.
- [6] Flaig T, Kessler E. Geriatric considerations in the treatment of advanced prostate cancer. *F1000Prime Rep*. 2014;6 (May).
- [7] Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73:68-91.
- [8] Ferreira PM, Silva PA Da, Jerónimo P, Marques T. *Processos de Envelhecimento em Portugal Usos do tempo, redes sociais e condições de vida*. 2013.

- [9] Gonçalves C, Carrilho M. Envelhecimento crescente mas especialmente desigual. *Revista de Estudos Demográficos*. 2007;40:21-37.
- [10] Instituto Nacional de Estatística; Estatísticas Demográficas 2007. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística; 2008.
- [11] Pina FM, Lunet N, Dias MM. Carcinoma da próstata e envelhecimento: Aspectos preocupantes. *Arq Med*. 2006;20:153-60.
- [12] NCCN – National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2015 [cited 2015 March 17]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- [13] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
- [14] Doellinger VR., Marques F. Rastreio do cancro da próstata – estudo atual e reflexões futuras [Artigo de Revisão Bibliográfica]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2012.
- Bangma CH, Van Schaik RH, Blijenberg BG, Roobol MJ, Lilja H, Stenman U. On the use of prostate-specific antigen for screening of prostate cancer in European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 3109-3119.
- [15] Conde J. Cancro e geriatria. *Acta Méd. Port*.1993;6:421-7.
- [16] American Cancer Society. Prostate Cancer Prevention and Early Detection.2014 [cited 2015 February 15]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/moreinformation/prostatecancerearlydetection/prostate-cancer-early-detection-toc>.

- [17] Monteiro PG, Rolo F, Palma B, Silva C, Martins F, Ribeiro J, et al. *Acta Urológica*. 2006;23(3):89-92.
- [18] Jha GG, Anand V, Soubra A, Konety BR. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. Nature Publishing Group; 2014;11(6):354-64.
- [19] Syrigos KN, Karapanagiotou E, Harrington KJ. Prostate cancer in the elderly. *Anticancer Res*. 2005;25:4527-33.
- [20] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Association of Urology*; 2011;59(4):572-83.
- [21] Lopes N, Rodrigues F, Santos T, Mota JC, Covita R, Soares A, et al. Complicações da terapêutica de privação androgénica no cancro da próstata / uma revisão. 2015;1-7.