

Atualizações sobre a prostatectomia radical para Câncer de próstata localizado

Updates on radical prostatectomy for localized prostate Cancer

DOI:10.34119/bjhrv6n1-091

Recebimento dos originais: 12/12/2022

Aceitação para publicação: 13/01/2023

Bernardo Moraes da Costa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Avenida Otacilio Negrão de Lima, 10600, Belo Horizonte - MG

E-mail: becosta.costa@gmail.com

Letícia Basuino

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)

Endereço: Rua Butantã, 313

E-mail: letybasuino@gmail.com

Matheus Henrique Ferreira de Campos

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)

Endereço: Rua Butantã, 313

E-mail: matheushf.campos@outlook.com

Cendi Soares Silveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Rua Engenheiro Vicente Assunção, 47

E-mail: cendisilveira@gmail.com

Mateus Santiago da Silva

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Endereço: Rua Dominicanos, 280, Nossa Senhora da Abadia, Uberaba

E-mail: bira.matheus11@gmail.com

Maria Eduarda Guimarães Preto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Rua Alameda Tapirai, 270

E-mail: mariaaaeduardaaa12@gmail.com

Bernardo Resende Lopes de Lacerda

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Rua Alagoas, 335, Funcionários

E-mail: bernardo.rlacerda@outlook.com

Felipe Silva Silveira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Rua Inconfidentes, 597

E-mail: 12felipesilveira@gmail.com

João Vitor Jordão Ravazi

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Adamantina (UNIFAI)

Endereço: Rua Chujiro Matsuda, 142

E-mail: joaoravazi@gmail.com

Gabriela Resende Lopes de Lacerda

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Rua Alagoas, 335

E-mail: gabriela.llacerda@hotmail.com

Daniel da Costa Silva Filho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Rua Uberaba, 62, Bom Jesus, Motozinhos

E-mail: daniel467f@gmail.com

RESUMO

A prostatectomia radical é a abordagem padrão para a maioria dos pacientes que escolhem a cirurgia para o tratamento definitivo do câncer de próstata, a prostatectomia radical assistida por robótica em vez de um procedimento aberto devido a melhores resultados perioperatórios. Nos Estados Unidos, a prostatectomia radical é mais comumente realizada de forma robótica. As opções padrão de tratamento para homens com câncer de próstata clinicamente localizado incluem prostatectomia radical, radioterapia, e para pacientes adequadamente selecionados, vigilância ativa. Os pacientes tratados com RT que foram classificados como de alto risco com base na avaliação pré-tratamento e aqueles tratados com prostatectomia radical que apresentam achados patológicos adversos significativos (margens positivas, invasão da vesícula seminal, elevação persistente do antígeno específico da próstata [PSA] sérico) podem exigir uma modalidade combinada abordagem. A função erétil após a prostatectomia radical depende da preservação dos nervos cavernosos autônomos, localizados dentro dos feixes neurovasculares, todos os esforços devem ser feitos para preservar os feixes neurovasculares bilaterais durante a prostatectomia, desde que o controle do câncer não seja comprometido.

Palavras-chave: prostatectomia, Câncer de próstata, cirurgia.

ABSTRACT

Radical prostatectomy is the standard approach for most patients who choose surgery for the definitive treatment of prostate cancer, robotic-assisted radical prostatectomy over an open procedure due to better perioperative outcomes. In the United States, radical prostatectomy is most commonly performed robotically. Standard treatment options for men with clinically localized prostate cancer include radical prostatectomy, radiotherapy, and for properly selected patients, active surveillance. Patients treated with RT who were classified as high risk based on pretreatment assessment and those treated with radical prostatectomy who have significant adverse pathologic findings (positive margins, seminal vesicle invasion, persistent elevation of prostate-specific antigen [PSA] serum) may require a combined modality approach. Erectile function after radical prostatectomy depends on preserving the autonomic cavernous nerves, located within the neurovascular bundles, all efforts should be made to preserve the bilateral neurovascular bundles during prostatectomy, as long as cancer control is not compromised.

Keywords: prostatectomy, prostate Cancer, surgery.

1 INTRODUÇÃO

As opções padrão de tratamento para homens com câncer de próstata clinicamente localizado incluem prostatectomia radical; radioterapia (RT), incluindo RT de feixe externo e/ou braquiterapia; e, para pacientes adequadamente selecionados, vigilância ativa. Os pacientes tratados com RT que foram classificados como de alto risco com base na avaliação pré-tratamento e aqueles tratados com prostatectomia radical que apresentam achados patológicos adversos significativos (margens positivas, invasão da vesícula seminal, elevação persistente do antígeno específico da próstata [PSA] sérico) podem exigir uma modalidade combinada abordagem¹.

A prostatectomia radical é uma opção de tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado, juntamente com radioterapia externa, braquiterapia e, em alguns casos, vigilância ativa. A escolha da terapia depende de uma decisão informada do paciente, incorporando conhecimento sobre as potenciais vantagens e desvantagens associadas a diferentes abordagens de tratamento. A prostatectomia radical geralmente não é indicada para pacientes com metástases distantes, embora novos ensaios clínicos estejam avaliando seu papel como parte de uma abordagem multimodal em homens que apresentam doença oligometastática. A prostatectomia também não está indicada quando há fixação do tumor a estruturas adjacentes².

O aconselhamento pré-operatório que inclui o cônjuge ou parceiro é essencial para abordar as questões práticas e emocionais que envolvem a prostatectomia radical. As intervenções psicossociais pré-cirúrgicas, incluindo o foco no controle do estresse, podem ser úteis para melhorar a qualidade de vida após a cirurgia. Além disso, os pacientes devem ser

aconselhados sobre a importância de modificar comportamentos relacionados à saúde ou fatores de risco, como tabagismo e obesidade. Um dos objetivos mais importantes antes do tratamento é estabelecer expectativas razoáveis para os efeitos de curto e longo prazo da cirurgia no nível de atividade, continência e potência. A ênfase é colocada no tipo de anestesia a ser usada, se a linfadenectomia será realizada e se um procedimento poupador de nervos é contemplado, bem como o tempo de internação previsto³.

O presente estudo tem como objetivo revisar sobre o papel da prostatectomia radical no tratamento do câncer de próstata clinicamente localizado.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Prostatectomy; Prostate cancer; Surgery. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 13 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1995 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o papel da prostatectomia radical no tratamento do câncer de próstata clinicamente localizado.

3 DESENVOLVIMENTO

A prostatectomia radical, que implica a remoção total da próstata e das vesículas seminais, pode ser realizada com segurança por meio de uma variedade de abordagens (aberta retropúbica ou perineal; laparoscópica transperitoneal ou extraperitoneal; robótica transperitoneal, extraperitoneal, transvesical [através da bexiga] ou transperineal). A abordagem é determinada principalmente pela habilidade e experiência do cirurgião, embora a extensão da doença também seja importante. Em países ricos em recursos, como os Estados Unidos, a prostatectomia radical é mais comumente realizada de forma robótica. Quando realizada por cirurgiões experientes, a prostatectomia radical assistida por robótica (PRAR) tem resultados oncológicos e funcionais semelhantes, mas menor tempo de internação, menor tempo de cateter e menos complicações graves, em comparação com a prostatectomia radical aberta. Uma diretriz prática de 2017 patrocinada conjuntamente pela American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) e Society of Urologic Oncology (SUO), e posteriormente endossada pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) em 2018, considera aberto e PRAR sejam semelhantes no controle do câncer, recuperação da continência e recuperação sexual. As vantagens das técnicas minimamente invasivas, além de uma incisão menor, residem principalmente nos resultados perioperatórios, como redução da perda de sangue e menos complicações pós-operatórias^{1,2,3}.

A função erétil após a prostatectomia radical depende da preservação dos nervos cavernosos autônomos, localizados dentro dos feixes neurovasculares. Como uma abordagem poupadora de nervos está associada a uma melhor recuperação da função erétil do que abordagens não poupadoras de nervos, todos os esforços devem ser feitos para preservar os feixes neurovasculares bilaterais durante a prostatectomia, desde que o controle do câncer não seja comprometido. Para pacientes sem evidência de tumor envolvendo o feixe neurovascular, recomendamos que uma abordagem poupadora de nervos seja incorporada à prostatectomia radical. Essa abordagem está associada a um retorno mais rápido da continência urinária e a uma menor frequência de disfunção erétil em homens que eram potentes antes da cirurgia⁴.

A prostatectomia radical assistida por robótica poupadora de Retzius (RS-RARP) evita a dissecação do espaço retropúbico de Retzius e, em vez disso, disseca o espaço posterior de Douglas (bolsa retovesical). Pelo menos em teoria, RS-RARP pode melhorar a continência urinária pós-operatória, preservando o colo vesical e a anatomia uretral através de um plano posterior de dissecação. No entanto, o RS-RARP tem um espaço de trabalho mais limitado em comparação com o RARP padrão. Uma meta-análise Cochrane de 2020 de cinco estudos concluiu que a abordagem poupadora de Retzius resultou em uma taxa de incontinência urinária

menor em até seis meses, mas uma taxa de margem positiva mais alta. Os resultados oncológicos e funcionais de longo prazo são necessários antes que a prostatectomia radical poupadora de Retzius possa ser recomendada para uso generalizado^{3,4}.

A prostatectomia radical perineal recapitula a abordagem retropúbica por meio de uma incisão perineal, em vez de abdominal. Foi a abordagem de prostatectomia radical preferida por muitos anos até a descrição da prostatectomia radical retropúbica, cujas vantagens incluíam um grande espaço de trabalho e uma anatomia mais familiar. A adoção e rápida difusão da tecnologia robótica trouxe um novo interesse na abordagem perineal. Embora originalmente um procedimento aberto, a prostatectomia radical perineal está sendo realizada roboticamente usando uma plataforma de porta única em centros especializados. A prostatectomia radical perineal é uma opção razoável para homens com tumores primários de baixo risco e próstatas relativamente pequenas (p. em quem uma dissecação de linfonodos pélvicos não é indicada. A prostatectomia radical perineal, aberta ou robótica, pode ser vantajosa em pacientes com cirurgia abdominal prévia, embora a abordagem transvesical robótica evite o abdome e permita mais espaço de trabalho do que a abordagem perineal. As abordagens perineais estão associadas a tempos mais longos para a recuperação das ereções. A prostatectomia pode ser combinada com dissecação de linfonodos pélvicos se houver risco significativo de envolvimento de linfonodos⁵.

Desde a introdução generalizada do teste de PSA, a maioria dos pacientes é diagnosticada com doença localizada e tem havido uma diminuição concomitante na porcentagem de pacientes com envolvimento de linfonodos regionais no momento do diagnóstico. No entanto, a diminuição da utilização da triagem de PSA devido a mudanças nas diretrizes de triagem pode estar contribuindo para um aumento da incidência de homens com doença metastática (de 2010 a 2014) e uma diminuição da incidência de homens com câncer de próstata de baixo risco. Os principais fatores que estão associados a um risco aumentado de metástases linfonodais ocultas incluem estágio clínico mais elevado do tumor, porcentagem de tumor padrão Gleason 4, presença de morfologia cribriforme e/ou intraductal e PSA sérico mais alto. A necessidade de dissecação de linfonodos pélvicos em conjunto com prostatectomia radical é determinada pelo risco de envolvimento de linfonodos regionais, que se baseia na extensão do tumor local (estágio T), PSA sérico e escore de Gleason^{4,5}.

Em suas diretrizes de 2022, a Associação Americana de Urologia (AUA) reconhece que a linfadenectomia pélvica fornece informações de estadiamento, que podem orientar o manejo futuro, mas não tem melhora consistentemente documentada na sobrevida livre de metástase, específica do câncer ou geral. Isso se baseia em uma revisão sistemática e meta-análise de 2017

de 44 estudos mostrando resultados conflitantes em recorrência bioquímica e clínica, sem diferenças significativas para a sobrevida, mas maiores resultados adversos em termos de tempo de operação, perda de sangue, tempo de internação e complicações pós-operatórias com dissecação linfonodal pélvica mais extensa (PLND). A AUA sugere que os médicos usem nomogramas para selecionar pacientes para linfadenectomia. Vários desses nomogramas existem para facilitar a seleção de pacientes para PLND. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda a realização de PLND quando o risco de metástase linfonodal é superior a 2% com base em um nomograma. As diretrizes da Associação Europeia de Urologia (EAU) recomendam PLND para homens com doença de alto risco e risco intermediário com pelo menos 5% de probabilidade de metástases nodais⁶.

O benefício oncológico de PLND para câncer de próstata permanece controverso. Uma melhora na sobrevida de um PLND não foi demonstrada em ensaios randomizados. Embora a dissecação linfonodal forneça informações importantes de estadiamento e prognóstico, é improvável que tenha grande benefício terapêutico. Além disso, agentes de imagem mais recentes, como antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), estão refinando a avaliação de risco e podem em breve reescrever as indicações para PLND. Também existem estudos em andamento usando imagens intraoperatórias para ajudar a adequar a extensão do PLND. A extensão de um PLND tem um grande impacto na frequência com que os linfonodos positivos são detectados, bem como na incidência de complicações. A extensão ideal de PLND é incerta, mas as evidências disponíveis sugerem que uma dissecação estendida é preferível, especialmente em pacientes com doença de risco muito alto. Historicamente, o PLND estava limitado à fossa obturadora (limitado) ou associado à veia ilíaca externa (padrão). No entanto, a drenagem linfática primária da próstata muitas vezes contorna esses linfonodos e vai diretamente para os linfonodos ilíacos comuns, hipogástricos, para-aórticos, pré-sacrais ou perirretais. Uma dissecação mais extensa (estendida) incluindo linfonodos ilíacos internos não apenas produz um maior número de linfonodos positivos, mas também pode identificar o envolvimento de linfonodos quando os linfonodos dentro de um modelo mais limitado são negativos^{5,6}.

Os pacientes com características laboratoriais ou patológicas adversas após a prostatectomia (ou seja, margens positivas, invasão da vesícula seminal, extensão extracapsular ou PSA detectável) devem considerar terapia adjuvante pós-operatória ou radioterapia de resgate precoce. Na prática contemporânea, a terapia adjuvante é indicada principalmente para aqueles com PSA persistentemente detectável. Os pacientes tratados com prostatectomia radical são reclassificados após a cirurgia com base na extensão da doença no espécime de ressecção

cirúrgica. Esses pacientes podem ser reclassificados com base na extensão do tumor primário e/ou na presença de envolvimento microscópico dos linfonodos regionais. As informações do estadiamento patológico podem fornecer informações importantes sobre o prognóstico e ajudar a orientar a terapia futura. Após a prostatectomia radical, o nível sérico de PSA deve se tornar indetectável, uma vez que todo o tecido normal da próstata, bem como o tumor, são removidos. Embora, em princípio, este seja um desfecho direto e definitivo, na verdade não há consenso sobre o que constitui uma falha após a cirurgia. A maioria das séries usa um PSA > 0,2 ng/mL, mas ensaios ultrasensíveis podem detectar recorrências de forma confiável anos antes. Classificadores genômicos mais recentes podem avaliar o risco de desenvolvimento de doença metastática no momento da recorrência bioquímica⁷.

A maioria dos homens experimenta disfunção erétil pelo menos temporária, mesmo após procedimentos poupadores de nervos. A recuperação da função erétil é influenciada por múltiplos fatores, incluindo idade, funcionamento sexual pré-tratamento e tipo de cirurgia (poupadora de nervos versus não poupadora de nervos). Um modelo validado que pode ser útil no aconselhamento de pacientes foi desenvolvido para prever a recuperação da função sexual em 12 e 24 meses após a prostatectomia radical. A frequência da disfunção erétil depende da definição de disfunção erétil e da fonte de informação. Taxas de potência tão altas quanto 76 a 86 por cento foram relatadas por cirurgiões individuais e centros que realizam cirurgias poupadoras de nervos em homens cuidadosamente selecionados que então usam inibidores da fosfodiesterase como o sildenafil. Em contraste, problemas de sexualidade (por exemplo, ereções fracas, dificuldade com orgasmo) foram um problema moderado ou sério em 59 por cento dos homens dois meses depois em uma série de 603 pacientes submetidos à prostatectomia radical. Embora tenha havido alguma melhora gradual com o tempo, 43 por cento ainda relataram tais problemas dois anos após a prostatectomia. A recuperação da função erétil pode ser retardada e pode continuar além de dois anos, para aqueles homens que recuperam a função, as evidências disponíveis indicam que tal benefício pode ser mantido por pelo menos 10 anos. A probabilidade de recuperar a potência após a prostatectomia radical diminui com o aumento da idade. Em uma série, a taxa de potência após a cirurgia foi de 86 por cento em homens na faixa dos 40 anos e 80, 60 e 42 por cento para homens na faixa dos 50, 60 e 70 anos, respectivamente. Os homens mais velhos apresentam taxas mais altas de disfunção erétil permanente após a prostatectomia em comparação com homens mais jovens^{5,6,7}.

A sensação peniana e a capacidade de ter um orgasmo são preservadas mesmo se os nervos eréteis forem removidos durante a prostatectomia radical, deixando várias opções para o tratamento da disfunção erétil. Estes incluem o uso de inibidores orais da fosfodiesterase 5

(PDE5), dispositivos de ereção assistida por vácuo, auto-injeção peniana (prostaglandina E1, papaverina, fentolamina) e alprostadil intrauretral. O aconselhamento sexual deve ser recomendado para homens e suas parceiras, pois pode aumentar o uso e a satisfação com as terapias médicas. Os inibidores de PDE5 são mais úteis em homens que foram submetidos a um procedimento poupador de nervos. Como exemplo, em um estudo de 91 homens apresentando disfunção erétil após prostatectomia radical, as taxas de resposta ao sildenafil em homens submetidos à preservação bilateral dos nervos, preservação unilateral dos nervos e abordagem sem preservação dos nervos foram 72, 50, e 15 por cento, respectivamente. A resposta ao sildenafil aumenta com o tempo após a prostatectomia radical. Em um estudo no qual 95% dos homens foram submetidos a procedimentos poupadores de nervos, 60% relataram benefício do sildenafil 18 a 24 meses após a cirurgia, significativamente maior do que os 29% que relataram benefício nos primeiros seis meses após a cirurgia. O tratamento emergente para a disfunção erétil após a prostatectomia radical inclui a injeção de células-tronco no corpo cavernoso e tratamento de onda de choque extracorpórea de baixa intensidade (LI-ESWT) para induzir a neovascularização⁸.

A reabilitação peniana começando logo após a cirurgia com inibidores orais de fosfodiesterase, dispositivos assistidos por vácuo ou injeções de prostaglandina E1 tem sido defendida para minimizar a incidência de disfunção erétil em longo prazo, embora a eficácia dessa abordagem seja incerta. A reabilitação peniana precoce com agentes orais permanece controversa. O tratamento sob demanda com um inibidor de PDE5 parece ser tão eficaz quanto a reabilitação peniana após a prostatectomia radical bilateral com preservação de nervos. Dois grandes estudos randomizados duplo-cegos foram conduzidos, um com vardenafil e outro com tadalafil. Em ambos os ensaios, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para um inibidor de PDE5 diário, inibidor de PDE5 sob demanda ou placebo por nove meses, seguidos por um período de washout de dois meses. Em ambos os ensaios, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois regimes de inibidores de PDE5 e ambos foram superiores ao placebo. Além disso, após o período de washout de dois meses, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento em resposta à inibição de PDE5. Os dados do modelo animal sugerem que o uso perioperatório de inibidores orais da fosfodiesterase ajuda na recuperação. Em um teste piloto em humanos, o tadalafil começou antes da RARP poupadora de nervos ter levado a uma melhor recuperação da disfunção erétil do que a reabilitação peniana pós-operatória. A rotina do autor é o uso de tadalafil (2,5 mg por três dias no pré-operatório e 30 dias no pós-operatório), seguido de sildenafil 100 mg duas a três vezes por semana e estimulação sexual até o orgasmo assim que o paciente recupera a

continência. O tratamento por injeção é adicionado em oito semanas, se desejado por pacientes cujas ereções não retornaram. O LI-ESWT, que pode causar uma alteração biológica que induz a neovascularização, também tem sido usado como tratamento para disfunção erétil após prostatectomia radical. Em um estudo comparativo não randomizado comparando LI-ESWT precoce mais terapia diária com tadalafil com apenas tadalafil, a proporção de pacientes com escores de dureza de ereção (EHS) ≥ 3 (4/39 versus 12/41) foi significativamente maior no LI-ESWT mais tadalafil grupo⁹.

Danos ao esfíncter urinário podem levar à incontinência urinária após a prostatectomia radical. Embora a incontinência urinária completa seja incomum após a prostatectomia radical, a maioria dos homens apresenta algum grau de incontinência urinária após a prostatectomia radical, particularmente incontinência de estresse. Homens mais velhos apresentam taxas mais altas de incontinência urinária permanente após a prostatectomia em comparação com homens mais jovens. A incidência da incontinência depende da sua definição, do tempo decorrido desde a cirurgia e das abordagens e técnicas cirúrgicas utilizadas. Em um estudo que comparou quatro técnicas diferentes de RARP, as taxas de continência de 0 pad nas abordagens anterior, posterior, híbrida posterior-anterior e transvesical foram 15, 42, 45 e 8 por cento em uma semana e 35, 66, 64 e 25 por cento em um mês. A preservação do colo da bexiga foi o único preditor significativo da recuperação total da continência na análise ajustada. Outro estudo relatou que a implementação de rotina do esfíncter uretral de comprimento funcional completo padrão e preservação do feixe neurovascular com técnica de seção congelada intraoperatória resultou em uma taxa de continência a longo prazo de 91 por cento, em comparação com 63 por cento no RARP padrão^{7,8,9}.

A incontinência urinária geralmente melhora com o tempo após a prostatectomia radical retropúbica. Em uma análise multi-institucional que incluiu 603 pacientes submetidos à prostatectomia radical, 52% dos pacientes relataram algum vazamento de urina mais de uma vez por dia, dois meses após a cirurgia. Aos 12 e 24 meses, isso diminuiu para aproximadamente 15%. Aproximadamente 7 por cento continuaram a considerar os sintomas urinários como um problema moderado ou grande aos dois anos. Um modelo validado que pode ser útil no aconselhamento de pacientes foi desenvolvido para prever a recuperação da continência 24 meses após a prostatectomia radical. Por quanto tempo a melhora adicional na função urinária pode ser observada é incerto. Um estudo longitudinal de continência urinária em 1.788 homens sugeriu que não houve mais melhora na taxa de continência e que entre 2 e 10 anos houve uma ligeira diminuição na continência urinária. Em contraste, um segundo estudo de 1.003 homens com função urinária prejudicada em 12 meses descobriu que houve

melhora contínua pelo menos por quatro anos. Os exercícios para os músculos do assoalho pélvico podem acelerar a recuperação da continência urinária. No entanto, o uso de tais exercícios antes da cirurgia não parece trazer benefícios adicionais. Menos de 1 por cento dos pacientes acabam por necessitar de colocação cirúrgica de tipoia ou esfíncter artificial¹⁰.

As estenoses uretrais após prostatectomia radical podem ser causadas por contratura do colo da bexiga ou estreitamento da uretra em locais mais distais. A estenose uretral pode se manifestar por sintomas de diminuição do jato urinário, retenção urinária ou incontinência por transbordamento. A incidência de estenose uretral ou contratura do colo da bexiga foi entre 8 e 11 por cento na era da prostatectomia radical aberta. Essa taxa é significativamente menor após RARP do que a prostatectomia radical aberta (1,6 versus 8,3 por cento) em séries contemporâneas. A maioria das contraturas pode ser facilmente tratada com dilatação simples. Estenoses densas podem exigir incisão endoscópica e raramente requerem reparo cirúrgico aberto. Os homens que se submetem à prostatectomia radical para câncer de próstata localizado frequentemente apresentam sintomas do trato urinário inferior (LUTS) pré-tratamento devido à hiperplasia prostática benigna (BPH) em vez de tumor. A prostatectomia radical pode reverter parcialmente ou prevenir a progressão de tais sintomas. Embora a história natural da HBP possa ser variável, os sintomas da HBP em alguns homens parecem melhorar após a cirurgia. Em um estudo longitudinal prospectivo de 15 anos, as proporções de homens com LUTS clinicamente significativos foram menores em todos os momentos após a prostatectomia retropúbica, exceto 3 meses e 15 anos, do que no início do estudo. Outro estudo prospectivo descobriu que o benefício da prostatectomia radical em homens com sintomas urinários obstrutivos ou irritativos foi maior naqueles com próstata grande. O potencial impacto da prostatectomia radical em tais sintomas pode ser um fator na escolha do tratamento definitivo do câncer de próstata localizado, e por essa razão a prostatectomia radical pode ser preferida à radiação externa ou braquiterapia em homens com LUTS significativos^{8,9,10}.

4 DISCUSSÃO

Ensaio clínico randomizado fornece evidências de que a prostatectomia radical melhora a sobrevida global ou retarda o desenvolvimento de doença metastática em comparação com a observação (espera vigilante). Os estudos não incluíram a terapia definitiva na primeira evidência de progressão da doença, não compararam o impacto da prostatectomia radical com outras abordagens de tratamento ativo e precisam ser diferenciados da vigilância ativa, em que a terapia definitiva é adiada e instituída apenas quando há evidência de progressão é presente. No estudo Scandinavian Prostate Cancer Group 4, 695 homens com câncer de próstata em

estágio clínico T1 ou T2 foram aleatoriamente designados para prostatectomia radical ou espera vigilante, com terapia ativa adiada até que a doença avançada estivesse presente. Com um acompanhamento máximo de 23 anos (mediana de 13 anos), os homens randomizados para prostatectomia radical tiveram uma incidência significativamente menor de morte por todas as causas (56 versus 69%), morte por câncer de próstata (18 versus 29%), metástases à distância (26 versus 38 por cento) e uso de terapia de privação de androgênio (43 versus 67 por cento) em comparação com aqueles designados para espera vigilante. Os benefícios foram mais pronunciados naqueles com menos de 65 anos de idade no momento do diagnóstico e naqueles com doença de risco intermediário. Em uma análise posterior com um acompanhamento máximo de 29 anos (mediana de 23,6 anos), a incidência cumulativa de morte por câncer de próstata foi de 19,6% no grupo de prostatectomia e 31,3% com espera vigilante. Uma média de 2,9 anos extras de vida foi obtida com a prostatectomia radical¹¹.

No estudo PIVOT, 731 homens com câncer de próstata T1-T2NxM0 foram aleatoriamente designados para prostatectomia radical ou observação. Os homens designados para observação receberam terapia paliativa para progressão sintomática ou metastática. Embora a diferença na sobrevida global e na mortalidade por câncer de próstata não tenha alcançado significância estatística, o estudo não completou seu acréscimo planejado e foi insuficiente; também incluiu predominantemente homens mais velhos com comorbidades substanciais. Na análise mais recente, com acompanhamento mínimo de morte ou 15 anos e acompanhamento máximo de 22 anos, 246 de 364 pacientes designados para cirurgia morreram e 269 de 367 designados para observação morreram (taxa de risco [HR] para morte 0,84, IC 95% 0,70-1,00). A sobrevida média restrita no grupo cirúrgico foi de 13,6 anos, em comparação com 12,6 anos com observação, com uma média de um ano ganho com cirurgia em uma mediana de 22 anos de acompanhamento^{10,11}.

A progressão da doença (local, regional ou sistêmica) foi significativamente menos frequente naqueles tratados com prostatectomia radical (41 versus 68%, HR 0,39, IC 95% 0,32-0,48). O tratamento adicional para o câncer de próstata acabou sendo necessário em 33,5 por cento daqueles tratados com prostatectomia radical e 59,7 por cento daqueles tratados com observação. Disfunção erétil e incontinência urinária foram mais frequentes com a cirurgia em comparação com a observação (14,6 versus 5,4 e 17,3 versus 4,4 por cento, respectivamente). Os resultados após a prostatectomia radical em comparação com outras abordagens de tratamento são baseados na estratificação de risco. Os únicos dados em grande escala vieram do ensaio Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) que está sendo conduzido no Reino Unido. Pacientes com câncer de próstata detectado na triagem de antígeno específico da

próstata (PSA) foram aleatoriamente designados para vigilância ativa, prostatectomia radical ou radioterapia definitiva. No relatório inicial deste estudo, não houve diferença significativa na sobrevida específica do câncer em 10 anos ou nas taxas de sobrevida global entre as diferentes modalidades de tratamento¹².

Uma revisão Cochrane de 2017 de dois estudos randomizados mostrou que a prostatectomia minimamente invasiva e aberta resultou em resultados semelhantes de qualidade de vida urinária e sexual. As taxas de complicações gerais e graves também foram comparáveis, enquanto os pacientes tiveram menor tempo de internação e menos transfusões de sangue após a prostatectomia minimamente invasiva. No entanto, os resultados oncológicos não foram abordados com dados de alta qualidade. Um dos ensaios incluídos na revisão Cochrane citada acima foi atualizado em 2018. Em um relatório de resultados iniciais, não houve diferença significativa nos escores de função urinária ou sexual ao longo de 12 semanas, nem houve diferença significativa na incidência de margens cirúrgicas positivas. Aos 24 meses após a cirurgia, também não houve diferença nos escores de função urinária ou escores de função sexual entre os dois grupos. E embora tenha havido uma taxa mais alta de recorrência bioquímica após a cirurgia aberta (9 versus 3 por cento), a discrepância pode ser devida a diferentes manejos pós-operatórios e uso de tratamento adicional contra o câncer^{10,12}.

Um estudo sueco prospectivo, controlado e não randomizado (LAPPRO) de 2015 relatou que, oito anos após a cirurgia, a incontinência urinária não foi significativamente diferente entre RARP e prostatectomia aberta (27 versus 29 por cento). A disfunção erétil foi significativamente menor no grupo RARP (66 versus 70 por cento). A mortalidade específica do câncer de próstata foi significativamente menor no grupo RARP (40/2699 versus 25/885; razão de risco ajustada 0,56, IC 95% 0,34-0,93). No entanto, uma relação causal não pôde ser inferida, devido ao desenho do estudo não randomizado. Embora a prostatectomia radical laparoscópica ofereça os benefícios da cirurgia minimamente invasiva sem a necessidade de equipamentos especializados e altos custos associados ao robô cirúrgico, ela é considerada por muitos como uma técnica difícil com uma curva de aprendizado acentuada e, portanto, não é adotada com frequência na América do Norte. Em um estudo randomizado, cego para o paciente (LAP-01), o RARP resultou em recuperação de continência significativamente melhor do que a prostatectomia laparoscópica em três meses (taxa de continência de 54 versus 46 por cento). A experiência do cirurgião é um fator crítico associado a um resultado bem-sucedido após a prostatectomia radical, independentemente da técnica, uma vez que os resultados com todas as abordagens cirúrgicas estão associados a uma curva de aprendizado significativa. Por outro lado, grandes séries retrospectivas comparando aberta, laparoscópica e RARP realizadas

por cirurgiões especialistas em centros de alto volume não mostraram diferenças nos resultados funcionais. Em vários relatórios, a prostatectomia radical robótica de porta única extraperitoneal foi realizada como cirurgia ambulatorial ou exigiu apenas observação durante a noite^{9,12}.

Em uma revisão sistemática e meta-análise de 2017 de 124 estudos principalmente observacionais, o risco de incontinência foi menor em casos de preservação de nervos (risco relativo [RR] 0,75, IC 95% 0,65-0,85 e RR 0,61, IC 95% 0,44-0,84) aos 3 e 12 meses, respectivamente. O risco relativo de disfunção erétil com preservação do nervo foi de 0,77 (95% CI 0,70-0,85) em 3 meses e 0,53 (95% CI 0,39-0,71) em 12 meses. A preservação do nervo não aumentou o risco de margens cirúrgicas positivas em pacientes com doença pT2 ou pT3, devido à seleção apropriada do paciente. A prostatectomia radical poupadora de nervos pode ser realizada com segurança em homens com extensão extraprostática patológica, desde que os feixes neurovasculares não estejam envolvidos. A decisão de realizar uma abordagem poupadora de nervos é influenciada pelo tamanho e localização do tumor com base na ressonância magnética (MRI) pré-operatória, mas, em última análise, feita durante a cirurgia com base na inspeção visual da glândula e sua relação com o feixe de nervos. Se houver suspeita clínica de extensão extraprostática envolvendo os feixes neurovasculares, a análise de congelação intraoperatória para garantir a excisão completa do tumor pode ser útil. A ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) da próstata também pode ser útil para orientar a abordagem cirúrgica¹².

As taxas de morbidade perioperatória da prostatectomia radical são geralmente inferiores a 10%. Complicações graves incluem infarto do miocárdio e eventos tromboembólicos, infecciosos e neurológicos, mas a maioria das complicações é menor e se resolve sem sequelas. As taxas de mortalidade operatória na maioria das séries são inferiores a 1 por cento, mesmo em homens mais velhos. Uma revisão sistemática de 50 estudos de 2017 relatou as seguintes complicações perioperatórias (com incidência), conversão para cirurgia aberta, 1,8%, prostatectomia radical aberta 5,5 por cento, RARP 3,5 por cento, prostatectomia radical aberta e robótica 1 por cento, eventos tromboembólicos venosos, 1,4 por cento, linfadenectomia aumentou a incidência em quatro a oito vezes, linfocele, 0 a 8 por cento, vazamento de urina (anastomótica), prostatectomia radical aberta 1 por cento, RARP 2 por cento, contratura do colo da bexiga/estenose uretral, prostatectomia radical aberta 8 a 11 por cento, RARP 1 a 2 por cento e lesão do nervo obturador, lesão retal ou fístula, lesão vascular, síndrome do compartimento da extremidade inferior^{11,12}.

Uma análise retrospectiva de 13.924 prostatectomias radicais em uma única instituição relatou que 10,8, 7,9, 3,4, 2,6 e 0,9 por cento dos pacientes sofreram uma classe Clavien-Dindo I, II, IIIa, IIIb e complicação IV/V, respectivamente. As complicações menores (classe I ou II) mais comuns foram linfoceles ou vazamento linfático (6,0 por cento), transfusões de sangue (3,6 por cento), infecções urológicas (3,4 por cento) ou retenção urinária aguda após a remoção do cateter (2,0 por cento). As complicações graves (classe III ou superior) mais comuns foram linfocele infectada, hematoma ou abscesso que requer drenagem percutânea (3,3 por cento) ou linfocele persistente que requer marsupialização laparoscópica (1,3 por cento). Complicações com risco de vida foram raras (0,9 por cento). Em comparação com a prostatectomia radical aberta, a RARP foi associada a menos perda de sangue, menor tempo de cateter e menor risco de complicações de Grau II e III de Clavien-Dindo. Em uma comparação multicêntrica prospectiva de 2022 de prostatectomia radical aberta e robótica pelo consórcio PROST-QA/RP2, a RARP foi associada a menor perda média de sangue intraoperatório (192 versus 805 mL); menor tempo médio de internação (1,6 versus 2,1 dias); e menos transfusões de sangue (1 contra 4 por cento), infecções de feridas (2 contra 4 por cento), outras infecções (1 contra 4 por cento), trombozes venosas profundas (0,5 contra 2 por cento) e contraturas do colo da bexiga que requerem dilatação (1,6 contra 8,3 por cento) em comparação com a prostatectomia radical aberta^{10,11,12}.

A relação entre estadiamento patológico e prognóstico é ilustrada por uma série multicêntrica de 23.910 homens que foram tratados com prostatectomia radical em quatro centros entre 1987 e 2005. A mortalidade específica por câncer de próstata em 15 anos foi uma função do estágio patológico da doença (0,8 a 1,5 por cento, 2,9 a 10,0 por cento, 15 a 27 por cento e 22 a 30 por cento para pT2, pT3a, pT3b e doença pN1, respectivamente). As taxas de mortalidade específicas por câncer de próstata em 15 anos também se correlacionaram com maior pontuação de Gleason (0,2 a 1,2 por cento, 4,2 a 6,5 por cento, 6,6 a 11 por cento e 26 a 37 por cento em 15 anos para pontuações de Gleason ≤ 6 ou menos, 3+ 4, 4+3 e 8 a 10, respectivamente). A identificação de estágio patológico superior (pT3 ou pT4), envolvimento linfonodal microscópico (pN1) ou escore de Gleason de 8 a 10 no espécime de ressecção não impediu a sobrevida prolongada na maioria dos casos. Dependendo da idade, as taxas de sobrevida global aproximadas aos 15 anos para homens com escore de Gleason de 8 a 10 foram de 50 a 60 por cento; para aqueles com invasão da vesícula seminal, 50 a 70 por cento; e para aqueles com envolvimento linfonodal microscópico, 60 a 65 por cento. No entanto, esses resultados não podem ser generalizados para homens que apresentam doença clínica T3 ou T4 ou evidência clínica de envolvimento de linfonodos¹³.

Em um estudo de 428 pacientes acompanhados por uma média de 15,5 anos (faixa interquartil de 14,6 a 16,6 anos) após prostatectomia radical, a patologia adversa (margens positivas, invasão da vesícula seminal, extensão extracapsular ou antígeno prostático específico detectável [PSA]) foi altamente associado com metástase distante (taxa de risco [HR] 12,30, 95% CI 5,30-28,55) e mortalidade específica por câncer de próstata (HR 10,03, 95% CI 3,42-29,47). Vários testes de prognóstico molecular estão surgindo, com o objetivo de melhorar a estratificação de risco além do estadiamento patológico. Em um estudo de 428 pacientes acompanhados por até 20 anos após a prostatectomia radical, o resultado do Oncotype DX Genomic Prostate Score (GPS) foi altamente associado a resultados oncológicos. Por aumento de 20 unidades no GPS, a análise multivariada estimou taxas de risco de 2,24 (95% CI 1,49-3,53) e 2,30 (95% CI 1,45-4,36) para metástase distante e mortalidade específica por câncer de próstata, respectivamente^{10,12,13}.

5 CONCLUSÃO

Em pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado, as abordagens preferidas para terapia definitiva incluem prostatectomia radical e radioterapia (RT); a escolha é em grande parte uma questão de preferência do paciente. A prostatectomia radical geralmente não é indicada para pacientes com metástases à distância ou quando há fixação do tumor a estruturas adjacentes. A prostatectomia radical é a abordagem padrão para a maioria dos pacientes que escolhem a cirurgia para o tratamento definitivo do câncer de próstata. Recomendamos a prostatectomia radical assistida por robótica em vez de um procedimento aberto devido a melhores resultados perioperatórios. De fato, em países ricos em recursos, como os Estados Unidos, a prostatectomia radical é mais comumente realizada de forma robótica.

Para pacientes sem evidência de tumor envolvendo o feixe neurovascular, recomendamos que uma abordagem poupadora de nervos seja incorporada à prostatectomia radical. Essa abordagem está associada a um retorno mais rápido da continência urinária e a uma menor frequência de impotência em homens que eram potentes antes da cirurgia. A prostatectomia perineal é uma alternativa à prostatectomia retropúbica para homens com doença em estágio clínico T1-2, uma próstata relativamente pequena e sem indicação de dissecação de linfonodo. Esta abordagem pode ser particularmente útil em homens que já passaram por cirurgia abdominal. A prostatectomia perineal deve ser limitada a centros especializados nesta técnica.

Para pacientes que escolhem a prostatectomia radical como terapia definitiva primária, sugerimos realizar uma dissecação de linfonodo pélvico estendida quando o risco de metástase

de linfonodo é estimado em mais de 2 a 5 por cento. Este risco é estimado usando um dos nomogramas selecionados por cirurgiões/centros individuais. A dissecação estendida pode ser especialmente benéfica para aqueles com doença de alto risco. Após a prostatectomia radical, os pacientes com características laboratoriais ou patológicas adversas (por exemplo, margens positivas, invasão da vesícula seminal, extensão extracapsular ou antígeno prostático específico detectável [PSA]) devem considerar terapia adjuvante pós-operatória ou radioterapia de resgate precoce. As complicações frequentes mais importantes associadas à prostatectomia radical incluem incontinência urinária e disfunção erétil.

REFERÊNCIAS

1. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 172:65.
2. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:203.
3. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:932.
4. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:132.
5. Wilt TJ, Ullman KE, Linskens EJ, et al. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: A Comparative Effectiveness Review. *J Urol* 2021; 205:967.
6. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018; 379:2319.
7. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020; 77:713.
8. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415.
9. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1425.
10. O'Shaughnessy MJ, McBride SM, Vargas HA, et al. A Pilot Study of a Multimodal Treatment Paradigm to Accelerate Drug Evaluations in Early-stage Metastatic Prostate Cancer. *Urology* 2017; 102:164.
11. Parker PA, Pettaway CA, Babaian RJ, et al. The effects of a presurgical stress management intervention for men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009; 27:3169.
12. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:3251.
13. Trinh QD, Sammon J, Sun M, et al. Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Eur Urol* 2012; 61:679.