

## Avanços no tratamento locorregional do câncer de próstata

Advances in locoregional treatment of prostate cancer

Avances en el tratamiento locorregional del cáncer de próstata

Matheus de Sousa Alves<sup>1</sup>, Álvaro Moura e Silva<sup>1</sup>, Gabriel Ribeiro Learth<sup>1</sup>, Francisco Cairo Rios Santana<sup>1</sup>, Thulio Mendes de Carvalho<sup>1</sup>, Ícaro Emanuel de Sousa Borges<sup>1</sup>, Victor Prudêncio Ibiapina de Morais<sup>1</sup>, Vinicius Santana Vasconcelos<sup>1</sup>, Igor da Rocha Martins Franklin<sup>1</sup>, Francisco Danilo Fernandes do Nascimento<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as características do câncer de próstata e os avanços no diagnóstico e tratamento. **Revisão bibliográfica:** O câncer de próstata é o segundo tipo mais comum em homens, representando 29% dos diagnósticos de câncer masculino no Brasil. Localiza-se na glândula prostática, responsável pela produção do líquido seminal. Fatores de risco incluem idade avançada, histórico familiar e mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. O diagnóstico é realizado por exame de toque retal, dosagem de PSA e escore de Gleason, que avalia a agressividade tumoral. No tratamento, destacam-se a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), com maior precisão e menor toxicidade, e a radioterapia guiada por imagem, que aumenta a eficácia terapêutica. Além disso, a cirurgia robótica na prostatectomia radical oferece menor morbidade e melhor recuperação funcional. **Considerações finais:** O câncer de próstata apresenta alta incidência e impacto significativo na saúde masculina. Os avanços diagnósticos e terapêuticos, como a radioterapia hipofracionada e as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, têm contribuído para melhores desfechos clínicos, o que destaca a importância de uma abordagem personalizada e multidisciplinar para garantir qualidade de vida aos pacientes.

**Palavras-chave:** Câncer de próstata, Diagnóstico avançado, Terapias inovadoras.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the characteristics of prostate cancer and advances in diagnosis and treatment. **Literature review:** Prostate cancer is the second most common type of cancer in men, accounting for 29% of male cancer diagnoses in Brazil. It is located in the prostate gland, which is responsible for producing seminal fluid. Risk factors include advanced age, family history, and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. Diagnosis is made by digital rectal examination, PSA measurement, and Gleason score, which assesses tumor aggressiveness. In terms of treatment, the most important treatments are intensity-modulated radiotherapy (IMRT), which offers greater precision and lower toxicity, and image-guided radiotherapy, which increases therapeutic efficacy. In addition, robotic surgery in radical prostatectomy offers lower morbidity and better functional recovery. **Final considerations:** Prostate cancer has a high incidence and significant impact on men's health. Diagnostic and therapeutic advances, such as hypofractionated radiotherapy and minimally invasive surgical techniques, have contributed to better clinical outcomes, which highlights the importance of a personalized and multidisciplinary approach to ensure quality of life for patients.

**Keywords:** Prostate cancer, Advanced diagnosis, Innovative therapies.

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características del cáncer de próstata y los avances en su diagnóstico y tratamiento. **Revisión de la literatura:** El cáncer de próstata es el segundo tipo más común en hombres, representando el 29% de los diagnósticos de cáncer masculino en Brasil. Está situado en la glándula prostática, encargada

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Piauí (UESPI), Teresina - Piauí.

de la producción del líquido seminal. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, antecedentes familiares y mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. El diagnóstico se realiza mediante tacto rectal, medición de PSA y puntuación de Gleason, que evalúa la agresividad del tumor. En el tratamiento destaca la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), con mayor precisión y menor toxicidad, y la radioterapia guiada por imágenes, que aumenta la eficacia terapéutica. Además, la cirugía robótica en prostatectomía radical ofrece menor morbilidad y mejor recuperación funcional. **Consideraciones finales:** El cáncer de próstata tiene una alta incidencia y un impacto significativo en la salud de los hombres. Los avances diagnósticos y terapéuticos, como la radioterapia hipofraccionada y las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, han contribuido a mejores resultados clínicos, lo que resalta la importancia de un abordaje personalizado y multidisciplinario para garantizar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata, Diagnóstico avanzado, Terapias innovadoras.

## INTRODUÇÃO

A próstata é uma glândula que faz parte do sistema reprodutivo masculino, cuja localização é a cavidade pélvica abaixo da bexiga, à frente do reto e circunscribe parte da uretra. Esse órgão tem como função a produção e a secreção do líquido prostático, que junto com a secreção da vesícula seminal e os espermatozoides provenientes dos testículos, formam o sêmen. Essa estrutura nos homens pode eventualmente sofrer com processos tanto com processos de hiperplasia benigna, como com processos de neoplasias malignas (CARVALHO LM, 2021).

O câncer é um agrupamento de doenças com grande complexidade que têm algumas características em comum, por exemplo: proliferação celular desordenada, independente de estímulo fisiológico, resultado de alterações ou mutações genéticas, a perda do controle da apoptose e a capacidade de invadir tecidos (BORGES-OSÓRIO MR, ROBINSON WM, 2013). Acerca disso, é importante citar que tais patologias estão entre as doenças crônicas não transmissíveis mais frequentes em homens, com destaque para o câncer de próstata, o qual tem como fator agravante a idade e que segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é o segundo tipo mais comum no sexo masculino, com 29% dos diagnósticos da doença no país, perdendo apenas para o câncer de pele não-melanoma.

Ademais é observado que sua incidência vem crescendo, estimando-se 65.840 novos casos a cada ano entre 2020 e 2022 (BRASIL, 2020). A ocorrência dessa neoplasia maligna está associada em grande parte por mutações em genes supressores de tumor, a exemplo do BRCA1 e BRCA2. Isso proporciona maiores riscos a agressividade desse câncer - fato evidenciado por estudos prospectivos de incidência e triagem de portadores destas mutações (RAJWA P, et al., 2023). Além disso, é imprescindível avaliar que essa doença, a depender do portador, pode evoluir de forma lenta ou rápida. Nas fases iniciais, há, em geral, a forma silenciosa, às vezes assintomática, a qual pode se apresentar em uma hiperplasia benigna da próstata, cujo sintoma associado tende a ser apenas a dificuldade ao urinar.

Nos casos de maior gravidade, outros sintomas estão associados, como dor óssea e astenia. Isso posto, com o fito de identificar mais precocemente, faz-se o exame de toque retal ou a dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA), um importante marcador tumoral (BRAVO BS, et al., 2022). Nesse viés, um importante processo a ser estabelecido no tocante ao câncer de próstata é o estadiamento, que permite avaliar o grau de evolução, estimar o prognóstico e estabelecer as principais modalidades de tratamento para cada estágio da neoplasia (BRASIL, 2022). Relativo a isso, para estabelecer um padrão de agressividade é utilizado o escore de Gleason, o qual avalia biópsias prostáticas e define o comprometimento histológico do órgão, a julgar pela diferenciação celular no tecido.

Sendo assim, a peça analisada é classificada em níveis de 1 a 5, sendo o nível 1 o mais diferenciado e menos agressivo, e o nível 5 o menos diferenciado e mais agressivo. Como normalmente os cânceres de próstata têm áreas com diferentes graus, deve-se realizar a soma dos dois níveis de diferenciação mais visualizados no microscópio (WANG G, et al., 2018). Após o diagnóstico e estadiamento, deve-se estabelecer o melhor tratamento para tal, o qual pode ocorrer por meio de cirurgia, terapia hormonal, crioterapia, quimioterapia e/ou radioterapia (SEKHOACHA M, et al., 2022). Por conseguinte, a partir desta revisão bibliográfica, propõe-se avaliar os avanços ocorridos nos últimos anos quanto à terapia locorregional do

câncer de próstata, em especial pelas seguintes técnicas: Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), Cirurgia Robótica, Terapia de Feixe Externo (EBRT) e Braquiterapia (BT).

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### De radioterapia de intensidade modulada (IMRT)

A radioterapia, desempenhando um papel central nas estratégias de tratamento do câncer, continua a evoluir e aprimorar-se com o rápido desenvolvimento de técnicas como a radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT), a intensidade modulada e a guiada por imagem. Um destaque notável é o reconhecimento da indução de autofagia em células cancerosas e normais pela radioterapia, um processo catabólico caracterizado pela formação de vesículas de membrana dupla (GAO L, 2020). No contexto do câncer de próstata localizado, a radioterapia se consolida como uma opção estabelecida, em conjunto com a prostatectomia radical e a vigilância ativa.

Diante da perspectiva de sobrevida que ultrapassa 10 anos para a maioria dos pacientes, o entendimento das toxicidades a longo prazo de cada modalidade de tratamento torna-se crucial. Nas últimas duas décadas, as modalidades de radioterapia experimentaram uma transformação substancial, impulsionada pelos avanços tecnológicos e pelas características radiobiológicas inerentes ao câncer de próstata. A IMRT e técnicas rotacionais, em comparação com a 3D-CRT, possibilitou doses mais elevadas à próstata, com uma redução significativa da exposição em órgãos adjacentes, como reto e bexiga, resultando em uma melhoria marcante na efetividade terapêutica (ACHARD V e ZILLI T, 2023).

A IMRT, como técnica mais recente, utiliza feixes de intensidade modulada, permitindo distribuições de doses côncavas e gradientes mais precisos em comparação com métodos convencionais. Sua aplicabilidade é ideal para tratar volumes complexos, proporcionando maior controle sobre o tumor e reduzindo complicações teciduais por meio da preservação de órgãos críticos (BAUMAN G, et al., 2021).

A incidência de toxicidade geniturinária a longo prazo após IMRT permanece um aspecto em aberto (SHEETS NC, 2012). Acredita-se que a IMRT possa apresentar uma redução na toxicidade em comparação com a 3D-CRT, atribuída à maior especificidade do tratamento (YU T, et al., 2016). Entretanto, estudos anteriores enfrentaram limitações, incluindo a ausência de análises prospectivas randomizadas, a inclusão de estudos retrospectivos e períodos de seguimento relativamente curtos, possivelmente subestimando a incidência de toxicidade geniturinária tardia (LEE WR, 2016).

Nesse sentido, a IMRT, como a técnica mais sofisticada, tem sido objeto de numerosos estudos, o que destaca a sua capacidade de reduzir as doses em órgãos de risco e, conseqüentemente, diminuir as taxas de toxicidade aguda e tardia, mesmo com doses mais elevadas (>74 Gy (Gray (unidade de medida de radiação))) (HATANO K, et al., 2019). Doses mais elevadas de IMRT, alcançando até 81 Gy, demonstraram melhorar a sobrevida bioquímica em pacientes com câncer de próstata localizado. Os dados sugerem, ainda, que a toxicidade pode ser reduzida mediante o aumento da conformidade do tratamento, especialmente no que diz respeito à toxicidade gastrointestinal, sendo este alcance mais facilmente obtido com IMRT do que com a 3D-CRT.

Contudo, permanece incerto se as diferenças na toxicidade gastrointestinal entre IMRT e 3D-CRT são suficientes para justificar a viabilidade econômica da IMRT, a depender da variação na incidência de toxicidade gastrointestinal, sua duração e as disparidades de custo entre IMRT e 3D-CRT (HUMMEL S, et al., 2010). Uma ferramenta crucial para a aplicação clínica bem-sucedida da IMRT é a radioterapia guiada por imagem, a qual tem contribuído significativamente para a redução das toxicidades aguda e tardia em órgãos como o reto e a bexiga. Ensaios clínicos randomizados e metanálises evidenciam que doses mais elevadas resultam em melhor controle bioquímico.

Recentemente, estudos comparativos entre radioterapia hipofracionada e fracionada convencional revelaram resultados semelhantes em termos de controle bioquímico e toxicidade (HATANO K, et al., 2019). Com gerenciamento adequado de movimentos e otimização de planejamento, a IMRT pode oferecer uma radioterapia mais precisa, a qual minimiza a exposição a estruturas críticas, como pulmões, coração e

esôfago, em comparação com a 3D-CRT ou terapia de prótons de espalhamento passivo. Ao considerar a preservação pulmonar, a IMRT não aumenta a exposição a baixas doses em relação à 3D-CRT (YU T, et al., 2016; CHANG JY, 2015). Os efeitos de interação da IMRT podem ser reduzidos por meio de técnicas de gerenciamento de movimento e regimes fracionados.

A radioterapia guiada por imagem e o replanejamento adaptativo são úteis para minimizar erros de mira no alvo e o risco de superdosagem em estruturas críticas em casos selecionados nos quais o movimento ou tamanho do tumor ou a anatomia do paciente mudam substancialmente durante a radioterapia (HUMMEL S, et al., 2010; HATANO K, et al., 2019). A IMRT não compromete o controle local-regional ao entregar doses semelhantes às usadas na 3D-CRT ao volume alvo de planejamento. Além disso, a IMRT parece melhorar a qualidade de vida para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células ao reduzir toxicidades relacionadas ao tratamento, como pneumonite e esofagite (CHANG JY, 2015).

Diante desse panorama, é inegável que a IMRT emerge como uma abordagem terapêutica que oferece vantagens substanciais no tratamento oncológico. A exploração detalhada e a comparação criteriosa dos efeitos dessa técnica no cenário específico do câncer de próstata são imperativas para otimizar as opções terapêuticas disponíveis e proporcionar um tratamento personalizado e eficaz aos pacientes.

### **Cirurgia robótica**

A técnica cirurgia apresenta determinada diferença sistemática com base principalmente no grau de invasão e de chance de cura, de forma mais específica, o caso da prostatectomia radical para câncer de próstata localizado reduz a mortalidade (LANTZ A, et al., 2021), por mais que a prostatectomia radical aberta (PRA) seja o padrão para o tratamento, a mesma apresenta grandes chances de complicações e desconforto para o paciente, por outro lado a prostatectomia radical laparoscópica (PRL) foi incluída justamente para combater os problemas existentes da PRA e diminuir as chances do paciente desenvolver hemorragia e dor (RABOY A, et al., 1998).

A PRL apresentará por sua vez grandes desafios técnicos o que resultou em uma longa curva de aprendizado, com isso foi necessário o apoio da cirurgia robótica, iniciando com a prostatectomia radical assistida por robótica, apresentando por sua vez vários benefícios em comparação aos procedimentos anteriores como: instrumentos articulados, filtragem de tremores e visualização tridimensional (CAO L, et al., 2019). Dos principais riscos do procedimento, como incontinência urinária e disfunção sexual, é possível compreender que estes por sua vez, devem ser levados em consideração na escolha do procedimento correto, com base principalmente em vários fatores clínicos e pessoais do paciente (referência). Os dados são amplos, principalmente na cirurgia robótica, no entanto, na era da prostatectomia robótica o retorno da continência urinária e da função erétil se mostrou eficaz (FICARRA V, et al., 2012).

Além das considerações sobre técnica cirúrgica e resultados pós-operatórios, a experiência e especialização do cirurgião também desempenham um papel crucial nos desfechos de pacientes submetidos à prostatectomia radical. Um estudo significativo publicado na PubMed (LIVERY HJ, et al., 2009) revelou que pacientes tratados por urologistas altamente experientes, definidos como aqueles que realizavam um volume substancial de procedimentos, apresentaram taxas consideravelmente menores de complicações perioperatórias em comparação com cirurgiões menos experientes, independentemente da abordagem cirúrgica. Os resultados deste estudo destacam a importância da experiência do cirurgião na prostatectomia radical e sugerem que a prática frequente e a expertise podem contribuir para melhores desfechos clínicos e menor incidência de complicações.

Este conhecimento respalda a importância de treinamento especializado e prática consistente para cirurgiões envolvidos nesse procedimento, visando proporcionar benefícios substanciais aos pacientes. Com relação à qualidade de vida pós-operatória, é pertinente levar em consideração uma série de fatores, incluindo as características do paciente, a abordagem técnica adotada e, sobretudo, o risco associado ao procedimento oncológico. A análise do prognóstico nesse contexto pode se tornar desafiadora, notadamente devido à escassez de dados disponíveis na literatura, mesmo considerando o avanço contínuo de estudos nessa área (MCCORMICK BZ, et al., 2021). A complexidade da decisão clínica é ressaltada pela necessidade de avaliar



esses diversos elementos, destacando a importância de uma abordagem cautelosa e fundamentada em pesquisas em constante evolução.

### **Terapia de feixe externo (EBRT)**

Duas categorias mais amplas de radioterapia para tratamento do câncer de próstata são: (1) EBRT e (2) BT. Esta é normalmente realizada para o estágio intermediário baixo do câncer de próstata, enquanto a EBRT pode ser usada para qualquer estágio do câncer de próstata. Na EBRT, os feixes de radiação são focados no volume do tumor para administrar uma dose prescrita para destruir as células cancerosas. Os feixes são dispostos ao redor do paciente de forma que o tumor, ou seja, o volume alvo, receba a dose máxima prescrita, poupando ao máximo os tecidos e órgãos normais em risco.

A EBRT pode ser realizada usando diferentes técnicas, como 3D-CRT, IMRT, terapia de arco modulado volumétrico e radioterapia corporal estereotáxica, radiocirurgia estereotáxica e intensidade terapia de prótons modulados, etc., usando uma variedade de máquinas de administração de radiação, como um acelerador linear (Linac), sistema robótico Cyberknife e tomoterapia. (PODDER TK, et al., 2018).

Os últimos desenvolvimentos na EBRT são principalmente melhorias na identificação e delineamento de alvos/tumores, precisão no posicionamento do paciente e precisão na administração da dose. As técnicas modernas de EBRT permitem o aumento das doses de radiação para a próstata acima de 72 Gy, (PODDER TK, et al., 2018). O curso padrão de oito a nove semanas de radioterapia convencional por EBRT para câncer de próstata, embora eficaz, perturba a vida normal dos pacientes, causa toxicidade financeira aos pacientes e coloca uma pressão financeira significativa no sistema de saúde.

Por estas razões, a radioterapia hipofracionada, que envolve doses de radiação maiores administradas durante um período de tempo mais curto, aumentou em popularidade e foi estabelecida em outros locais de doenças, como câncer de mama, metástases ósseas, câncer de bexiga, glioblastoma e câncer de pulmão de células não pequenas. Sendo o fracionamento convencional 78 Gy em frações de 2 Gy, 79,2 Gy em frações de 1,8 Gy ou equivalente e o hipofracionamento moderado 70 Gy em frações de 2,5 Gy ou equivalente. (MCCLELLAND S, et al., 2019).

Os resultados de estudos recentes indicam que a EBRT hipofracionada, definida como 70 Gy em frações de 2,5 Gy ou um regimento equivalente, fez avanços significativos entre os especialistas norte-americanos da especialidade geniturinário no tratamento do câncer de próstata, já que mais de 40% dos especialistas recomendaram a EBRT hipofracionada como sua modalidade de tratamento EBRT preferida. No entanto, 55% dos especialistas ainda consideram a EBRT convencionalmente fracionada como um padrão de tratamento incontestável. (MCCLELLAND S, et al., 2019).

Em conclusão, os avanços na terapia de EBRT para o tratamento do câncer de próstata refletem uma busca constante por melhorias na precisão, eficácia e acessibilidade. Enquanto a EBRT convencional continua sendo uma abordagem eficaz, os desafios associados ao longo curso de tratamento têm impulsionado a adoção crescente da radioterapia hipofracionada. A capacidade de aumentar as doses de radiação para a próstata, aliada à redução do tempo de tratamento, destaca a promissora eficácia da EBRT hipofracionada, conforme indicado por especialistas geniturinários.

No entanto, a persistência de uma considerável proporção de profissionais que ainda veem a EBRT convencional como um padrão incontestável ressalta a necessidade contínua de avaliação e pesquisa para otimizar abordagens terapêuticas. O equilíbrio entre a eficácia clínica e as considerações práticas permanece crucial na evolução do tratamento do câncer de próstata, buscando oferecer não apenas resultados clínicos robustos, mas também soluções mais acessíveis e convenientes para os pacientes e o sistema de saúde.

A EBRT hipofracionada foi confirmada por ensaios randomizados como uma alternativa de tratamento segura e eficaz aos esquemas fracionados padrão no tratamento definitivo do câncer de próstata localizado ou localmente avançado. No entanto, embora pareça radiobiologicamente e logisticamente correto tratar o câncer de próstata com radioterapia definitiva de maneira hipofracionada, tal abordagem ainda precisa ser validada no cenário pós-operatório. (PICARDI C, et al., 2018).

## Braquiterapia (BT)

A BT é um método amplamente utilizado de radioterapia para câncer de próstata. Pode ser de baixa dose (LDR), quando as fontes de radiação são permanentemente implantadas na próstata, e de alta dose (HDR), quando a fonte de radiação é inserida no pênis por um curto período (SIVKOV AV et al., 2022). Essa técnica é utilizada para tratamento a nível local de câncer de próstata, e há evidências de que o uso da BT pode ser adequado para casos de média e alta complexidade da doença (SLEVIN F, et al., 2020). Ainda é escasso o conhecimento científico quanto à prescrição da BT de baixa e de alta dose, mas evidências sugerem que a utilização combinada com a EBRT tem apresentado resultados mais satisfatórios, além de uma predominância da baixa dose para a maioria dos casos de câncer de próstata (SLEVIN F, et al., 2020; MCLAUGHLIN PW e NARAYANA V, 2020).

Uma revisão de literatura avaliou os mecanismos de ação da BT e a progressão do controle dos tumores de próstata potencialmente letais após o tratamento, bem como o prognóstico dos pacientes, e mostrou evidências de que, na forma mais letal da doença, a terapia combinada intensiva com LDR e EBRT ou HDR mais feixe externo alcançou a cura na grande maioria dos pacientes, e 87% estavam livres de metástases em 10 anos (MCLAUGHLIN PW e NARAYANA V, 2020).

As pesquisas que comparam os tipos de BT para prescrever o seu uso como método alternativo de tratamento para o câncer de próstata sugerem preferência da BT de baixa dose (KING MT, et al., 2021; SLEVIN F, et al., 2020). Um estudo retrospectivo comparou os efeitos da BT de baixa dose com os de alta dose em pacientes com câncer de próstata. O estudo sugere que a BT combinada de baixa dose pode fornecer um controle mais eficaz do câncer de próstata aos 5 anos em comparação com o método que utiliza alta dose (SLEVIN F, et al., 2020). Apesar disso, tanto a BT em baixa dose como em alta dose pode estimular a imunidade antitumoral durante o tratamento, o que pode potencializar os resultados dessa técnica (SIVKOV AV, et al., 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem ao câncer de próstata tem evoluído significativamente, destacando-se os avanços nas modalidades de tratamento locorregional, como a IMRT, a cirurgia robótica, a EBRT e a BT. Cada técnica oferece benefícios específicos, como maior precisão, redução de toxicidades e personalização do tratamento, evidenciando a importância da integração de inovações tecnológicas no manejo dessa neoplasia. Além disso, a combinação dessas estratégias tem demonstrado melhora na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, reforçando a necessidade de pesquisas contínuas para otimizar abordagens terapêuticas. Assim, a interdisciplinaridade, aliada à personalização do tratamento, permanece essencial para alcançar desfechos mais eficazes e compassivos, alinhados às necessidades dos pacientes e aos desafios do sistema de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. ACHARD V e ZILLI T. Prostate cancer intensity-modulated radiotherapy and long-term genitourinary toxicity: an evolving therapeutic landscape. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2023; 26(1): 1-2.
2. BAUMAN G, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clinical Oncology*, 2012; 24(7): 461-473.
3. BORGES-OSÓRIO MR e ROBINSON WM. *Genética humana*. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed, 2013; 425.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estadiamento. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/estadiamento>. Acesso em 10 de setembro de 2023.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde do Homem. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-prostata/2020/saude-dohomem>. Acesso em: 22 de novembro de 2023.
6. BRAVO BS, et al. Câncer de próstata: revisão de literatura / Prostate cancer: literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(1): 567-577.
7. CAO L, et al. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019; 98(22): 15770.

8. CARVALHO LM. Metástase óssea no câncer de próstata; 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Faculdade de Medicina; Universidade Federal Fluminense; Rio de Janeiro, 2022.
9. CHANG JY. Intensity-modulated radiotherapy, not 3-dimensional conformal, is the preferred technique for treating locally advanced lung cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 2015; 25(2): 110-116.
10. FICARRA V, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *European Urology*, 2012; 62(3): 418-430.
11. GAO L, et al. Autophagy and tumour radiotherapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020; 1207: 375-387.
12. HATANO K, et al. Current status of intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: history, clinical results and future directions. *International Journal of Urology*, 2019; 26(8): 775-784.
13. HUMMEL S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2010; 14(47): 1-108.
14. KING MT, et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: a systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy*, 2021; 20(6): 1114-1129.
15. LANTZ A, et al. Functional and oncological outcomes after open versus robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for localised prostate cancer: 8-year follow-up. *European Urology*, 2021; 80(5): 650-660.
16. LAVERY HJ, et al. The advanced learning curve in robotic prostatectomy: a multi-institutional survey. *Journal of Robotic Surgery*, 2009; 3(3): 165.
17. LEE WR, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2016; 34(20): 2325-2332.
18. MCCLELLAND S, et al. Is moderate hypofractionation accepted as a new standard of care in North America for prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy? Survey of genitourinary expert radiation oncologists. *International Brazilian Journal of Urology*, 2019; 45(2): 273-287.
19. MCCORMICK BZ, et al. Contemporary outcomes following robotic prostatectomy for locally advanced and metastatic prostate cancer. *Translational Andrology and Urology*, 2021; 10(5).
20. MCLAUGHLIN PW e NARAYANA V. Progress in low dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 2020; 30(1): 39-48.
21. PICARDI C, et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer in the postoperative setting: what is the evidence so far? *Cancer Treatment Reviews*, 2018; 62: 91-96.
22. PODDER TK, et al. Advances in radiotherapy for prostate cancer treatment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018; 1096: 31-47.
23. RABOY A, et al. Early experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Surgical Endoscopy*, 1998; 12(10): 1264-1267.
24. RAJWA P, et al. Prostate cancer risk, screening and management in patients with germline BRCA1/2 mutations. *Nature Reviews Urology*, 2023; 20(4): 205-216.
25. SEKHOACHA M, et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules*, 2022; 27(17): 5730.
26. SHEETS NC, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*, 2012; 307(15): 1611-1620.
27. SIVKOV AV, et al. Brachytherapy for prostate cancer and immune response. *Experimental and Clinical Urology*, 2022; 15(3): 36-43.
28. SLEVIN F, et al. A comparison of outcomes for patients with intermediate and high-risk prostate cancer treated with low dose rate and high dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 2020; 20: 1-8.
29. WANG G, et al. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & Development*, 2018; 32(17-18): 1105-1140.
30. YU T, et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: a meta-analysis of the literature. *PLoS ONE*, 2016; 11(5): 154499.