

- 2010

Vol. 9 (Supl. 1) - 48º Congresso do HUPE "Saúde do Homem"

Artigos de Revisão

Câncer de próstata

Rui de T. F. e Filho¹

Ronaldo Damião²

1. Professor Titular Urologia HUPE-UERJ; Chefe do Serviço de Urologia HUPE-UERJ; Chefe do Serviço de Urologia, Santa Casa da Misericórdia, Rio de Janeiro; Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

2. Médico do Serviço de Urologia HUPE-UERJ.

Setor de Urologia - HU Pedro Ernesto.

Av. 28 de setembro, 77/5º andar, Vila Isabel

Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030

Telefones: (21) 2587-6223, (21) 2587-6222, (21)2587-6242

E-mail: urologia@uerj.br

Resumo

O câncer de próstata é o tumor mais prevalente no homem e sua incidência vem aumentando por conta da introdução da dosagem do PSA na prática clínica e da disseminação dos programas de rastreamento implementados no nosso meio. A detecção precoce é realizada através do exame digital e do PSA, o diagnóstico definitivo é feito pelo estudo histopatológico de material colhido por biópsia prostática e outros métodos como RTU e cirurgia. O estadiamento é realizado pelo sistema TNM, através do exame digital e da dosagem do PSA. A cintilografia óssea e a classificação histopatológica de Gleason também fazem parte do estadiamento clínico. Existem várias opções para o tratamento do câncer de próstata visando ao controle da doença e à qualidade de vida do paciente. O tratamento padrão para doença localizada é a prostatectomia radical, outras opções são radioterapia, hormonioterapia e vigilância ativa em casos selecionados. Na doença metastática, a abordagem deve ser sistêmica e o bloqueio hormonal é a opção; nos casos de metástases ósseas dolorosas, indica-se a radioterapia ou drogas como o samário. O grande desafio da urologia contemporânea é no câncer de próstata hormônio refratário, neste campo existem várias pesquisas clínicas em andamento, porém ainda com resultados modestos.

Descritores: Câncer de próstata; Saúde do homem; Antígeno prostático específico.

Abstract

Prostate cancer is the most prevalent tumor in men and its incidence has increased due to the introduction of PSA in clinical practice and the dissemination of screening programs implemented around the world. Early detection is performed using digital exam and PSA. The definitive diagnosis is made by histological examination of material collected by prostate biopsy, TURP and other methods such as surgery. Staging is done by the TNM system, and it has an important prognostic impact. Bone scintigraphy and pathological classification of Gleason also used to predict the prognosis. There are several options for the treatment of prostate cancer with the objective of disease control and maintenance of quality of life. The standard treatment for localized disease is the radical prostatectomy, and other options are radiation therapy, hormone therapy and active surveillance in selected cases. In metastatic disease, the approach should be systemic, and hormonal blockade is an option. In cases of painful bone metastases is indicated local palliative radiotherapy or drugs such as samarium. The great challenge of contemporary urology is the hormone refractory prostate cancer, and in this field there are several ongoing clinical research, but also with modest results until this moment.

Keywords: Prostate Cancer; Men's Health; Prostate Specific Antigen.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é uma doença altamente prevalente, sendo considerado um problema de saúde pública em vários países. Sua incidência vem aumentando gradativamente, em virtude da introdução do antígeno prostático específico (PSA) na prática clínica e da disseminação dos programas de rastreamento. A Sociedade Brasileira de Urologia preconiza o rastreamento do CaP em homens a partir dos 45 anos de idade através do toque retal e dosagem do PSA.

Atualmente, a abordagem e o tratamento do CaP deve ter o objetivo não apenas de controle oncológico, mas também de manutenção da qualidade de vida e minimização da morbidade associada às diversas formas de tratamento. Este é um grande desafio para urologistas e clínicos que lidam com estes pacientes, geralmente idosos e com diversas comorbidades, onde o estado de saúde e a expectativa de vida devem ser cuidadosamente analisados antes da decisão terapêutica.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O diagnóstico e o tratamento do câncer de próstata tiveram sua história modificada após a introdução da dosagem do PSA na prática clínica. Na década de 90, a disseminação das campanhas de rastreamento utilizando PSA e toque retal levou a um grande aumento da incidência de CaP, sendo atualmente o câncer mais prevalente na população masculina¹. Podemos, então, dividir o adenocarcinoma de próstata em uma era pré e pós-PSA. Na era pós-PSA, vem ocorrendo uma redução na mortalidade por câncer de próstata, em virtude do diagnóstico mais precoce e da evolução das formas de tratamento. Atualmente corresponde a 9,7% de todos os cânceres da população masculina com uma estimativa de 513.000 casos novos ao ano².

O principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de próstata é a idade. Cerca de 65% dos casos de câncer de próstata são diagnosticados em pacientes com idade superior a 65 anos, sendo apenas 0,1% dos casos diagnosticados antes dos 50 anos de idade¹.

A hereditariedade também merece destaque como fator de risco. Se um parente de primeiro grau tem a doença, o risco é, no mínimo, duas vezes maior do indivíduo ter CaP. Se dois ou mais indivíduos da mesma família são afetados, o risco aumenta em 5 a 11 vezes. Porém, a hereditariedade não parece ser fator prognóstico importante ou influenciar negativamente na mortalidade relacionada ao CaP³.

O papel da inflamação na etiologia do CaP ainda é incerto, porém diversos estudos sugerem que o processo inflamatório crônico, com aumento de fatores de crescimento e outras citocinas no tecido prostático, pode aumentar o de risco desta neoplasia.⁵

A raça e o estilo de vida também podem interferir no risco de CaP. O câncer de próstata parece estar associado ao estilo de vida ocidental, sendo encontrada uma menor incidência na população asiática. A mortalidade relacionada ao câncer é 2,4 vezes maior na população afro- -americana quando comparados à raça branca³.

O fumo, a presença de vasectomia, consumo de álcool e atividade física foram excluídos como fatores de risco².

SCREENING E DETECÇÃO PRECOCE

O CaP se origina, na maior parte das vezes, na zona periférica da próstata e por este motivo raramente causa sintomas precocemente. O screening do câncer de próstata tem o objetivo de possibilitar a detecção precoce e a redução da mortalidade desta doença, porém há uma preocupação cada vez maior com a morbidade associada às diversas formas de tratamento.⁴

A utilização do PSA no rastreamento do câncer de próstata reduz a mortalidade por câncer de próstata em cerca de 20%⁵. A maioria das Sociedades de Urologia e das entidades de saúde preconiza o rastreamento do câncer de próstata através da associação do toque retal com a dosagem sérica do PSA. A chance do indivíduo com toque retal alterado ter câncer de próstata aumenta conforme o valor do PSA⁶. O PSA é uma protease caliceína-*like* produzida quase que exclusivamente pelas células epiteliais prostáticas. Porém, alguns cuidados, ao avaliar um exame de PSA, devem ser tomados.

O PSA não é câncer específico, podendo estar também elevado em diversas situações, tais como prostatites, manipulações urológicas, enfarte prostático, retenção urinária, uso de sonda vesical, etc. Embora a maioria dos casos de CaP apresentem PSA elevado, este pode estar normal em até 27% dos pacientes com esta neoplasia. Portanto, a avaliação do PSA deve ser realizada em conjunto com outras informações relacionadas ao caso clínico do paciente.

Para aumentar a sensibilidade do PSA em diagnosticar o CaP, podemos utilizar a relação do PSA com a idade e o volume prostático, assim como a velocidade de PSA e o tempo de duplicação do PSA.⁶

A ultrassonografia transretal (USGTR) tem o objetivo principal de orientar a biópsia de próstata em pacientes com suspeita de CaP, porém, em casos selecionados, pode auxiliar na detecção de eventuais lesões prostáticas, levando à indicação de biópsias. Somente 37,5% das lesões malignas da próstata são detectáveis na USGTR e 50% das lesões não palpáveis, com dimensões superiores a 1,0 cm em seu maior diâmetro, não são visíveis à USGTR. O valor preditivo positivo para o uso das diversas combinações de exames diagnósticos em população de rastreamento varia de 20% a 80%⁷.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do adenocarcinoma de próstata se faz através do estudo histopatológico de espécimes prostáticos, sejam eles obtidos através de biópsia por agulha fina ou através de ressecção transuretral e outros procedimentos prostáticos. O estudo histopatológico permite a determinação do tipo histológico e grau de diferenciação tumoral, com impacto no prognóstico da doença.

A indicação da biópsia transretal se faz a partir da suspeita clínica, em decorrência de alterações no PSA ou toque retal realizado por profissional experiente. Qualquer paciente com uma dessas alterações ou a combinação entre as mesmas deve ser submetido à biópsia prostática. Há razões que nos levam a crer que pacientes com expectativa de vida inferior a 10 anos não se beneficiariam do rastreamento para o câncer de próstata, principalmente nos pacientes com PSA baixo e após os 75 anos⁸. Devemos ser cautelosos e criteriosos e levar em consideração a morbidade causada pelo eventual tratamento antes de indicar a biópsia ou tratamento invasivo.

A própria biópsia prostática por si já é um procedimento invasivo e com índice de complicações importante, principalmente nos pacientes diabéticos e com história de infecção urinária de repetição e prostatites. Mesmo apresentando provas de coagulação normais, o sangramento é a principal complicação da biópsia prostática. De 27% a 63% dos pacientes experimentam episódios de hematúria que pode persistir por até sete dias; destes, cerca de 0,7% apresentam retenção de coágulos. O sangramento retal é uma complicação comum, sendo habitualmente controlado durante a realização do exame. Hematospermia é uma complicação comumente vista, mas autolimitada, resolvendo-se em quatro a seis semanas, sem outras complicações maiores¹⁰.

A maioria das complicações infecciosas (prostatites, infecções do trato urinário, epididimite, febril ou não) pode ser tratada com antibioticoterapia oral ou venosa. Mesmo com a utilização de antibioticoprofilaxia com quinolonas, cerca de 2% dos pacientes submetidos à biópsia prostática necessitam de internação hospitalar com administração intravenosa de antibióticos. Outras complicações já foram descritas, como retenção urinária aguda. Devemos lembrar também que é procedimento que acarreta grande ansiedade da maioria dos pacientes.

Existem diversas técnicas de biópsia prostática com agulha fina. O número de fragmentos retirados em cada biópsia pode variar depende do tamanho da próstata do paciente e da presença ou não de nódulos

hipoecoicos. O número de biópsias necessárias para a detecção do câncer de próstata é controversa. Se existe a suspeita clínica importante e uma primeira biópsia é negativa, então um segundo exame deve ser realizado 10. Além do CaP, outras alterações encontradas na biópsia também são importantes clinicamente, assim como a proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP). A realização de imunohistoquímica com anticorpo anti-lâmina basal pode ajudar no diagnóstico diferencial entre ASAP e CaP11.

CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

A classificação do câncer de próstata segue o sistema TNM de 2002 (Tab. 1)¹². A forma mais utilizada para estadiar histologicamente o adenocarcinoma de próstata é o escore de Gleason. O sistema é graduado de 2 a 10 de acordo com o grau de diferenciação celular, sendo 2 o menos agressivo e 10 o mais agressivo¹³.

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO TUMOR NODO METÁSTASE (TNM) PARA CÂNCER DE PRÓSTATA.

T - Tumor primário		
	Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
	T0	Sem evidência do tumor primário
T1	Tumor clinicamente não palpável ou visível por método de imagem	
	T1a	Tumor incidental - achado histopatológico em ≤5% do tecido de ressecção
	T1b	Tumor incidental - achado histopatológico em >5% do tecido de ressecção
	T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (PSA elevado)
T2	Tumor confinado à próstata	
	T2a	Tumor engloba metade de um dos lobos ou menos
	T2b	Tumor engloba mais da metade de um lobo, mas não os dois lobos
	T2c	Tumor engloba ambos lobos
T3	Tumor além da cápsula prostática	
	T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
	T3b	Tumor envolve a vesícula seminal (uma ou ambas)
T4	Tumor fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica	
N - Envolvimento linfonodal regional		
	Nx	Linfonodos regionais não avaliados
	N0	Sem metástases para linfonodos regionais
	N1	Metástases linfonodais regionais
M - Metástases a distância		
	Mx	Metástases a distância não avaliadas
	M0	Ausência de metástase a distância
	M1	Metástase a distância
	M1a	Linfonodos não regionais
	M1b	Ossos
	M1c	Outros órgãos

O estadiamento clínico do câncer de próstata, inicialmente, é realizado através do toque retal, dosagem do PSA e cintilografia óssea. Em situações específicas, a realização de um Raio-X de tórax e tomografia computadorizada óssea ou de pelve e abdome podem ser necessárias para a melhor avaliação de possíveis metástases. O estadiamento clínico é de fundamental importância para a melhor definição das possibilidades terapêuticas. A chance de metástases ósseas aumenta quando o PSA é $> 20\text{ng/mL}$ e na presença de tumores moderadamente diferenciados ou indiferenciados¹⁴.

Os pacientes, então, podem ser classificados em baixo, médio e alto risco (Tab. 2) de acordo com o valor de PSA e dados da biópsia, inclusive o escore de Gleason¹⁵.

TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM O GRUPO DE RISCO DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA.

Grupo de risco	Estadiamento clínico	PSA (ng/mL)	Escore de Gleason	Crítérios de biópsia
Baixo	T1a ou T1c	< 10	2 - 5	Unilateral ou $< 50\%$ da biópsia
Intermediário	T1b ou T2a	< 10	6 ou $3 + 4 = 7$	Bilateral
Alto	T2b ou T3	10 - 20	$4 + 3 = 7$	$> 50\%$ de envolvimento na biópsia
Muito alto	T4	> 20	8 - 10	Invasão linfovascular ou diferenciação neuroendócrina

RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO DE ACORDO COM GRUPO DE RISCO

Existem várias opções para o tratamento do câncer de próstata, que devem visar não somente ao controle oncológico da doença, mas também a manutenção da qualidade de vida. Não só a presença de metástases a distância quanto o maior risco de desenvolvê-las são os pontos-chave no tratamento do câncer de próstata¹⁶.

Para a definição da melhor forma de tratamento para cada paciente, deve-se levar em consideração o estadiamento da doença, as comorbidades e a expectativa de vida, assim como os possíveis efeitos colaterais. As recomendações gerais de tratamento estão relacionadas na tabela 3. Podemos observar que existe mais de uma opção de tratamento para pacientes com o mesmo estadiamento com resultados oncológicos semelhantes ou parecidos. A melhor opção será encontrada ao expor ao paciente suas opções, riscos e benefícios de uma maneira geral¹⁷.

TABELA 3 - OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA DE ACORDO COM ESTADIAMENTO E EXPECTATIVA DE VIDA. VA = VIGILÂNCIA ATIVA; PRR = PROSTATECTOMIA RADICAL; HT = HORMONIOTERAPIA; RT = RADIOTERAPIA EXTERNA; TS = TERAPIA SISTÊMICA; TI = TERAPIA EM INVESTIGAÇÃO.

Risco	Expectativa de vida (anos)	Opções terapêuticas
Baixo	0 - 5	VA, HT
	5 - 10	VA, RT, HT
	> 10	PR, RT, VA
Intermediário	0 - 5	VA, RT, HT
	5 - 10	RT, HT, PR
	> 10	PR, RT, HT
Alto	0 - 5	VA, RT
	5 - 10	RT, HT, PR
	> 10	RT, PR + RT + HT, HT
Muito alto	0 - 5	VA, RT
	5 - 10	HT, RT + HT, TS
	> 10	TS, TI

Pacientes com câncer de próstata de baixo e intermediário risco são aqueles com doença localizada na próstata, baixo PSA e Gleason menor ou igual a 7. A primeira opção de tratamento para pacientes com expectativa de vida superior a cinco anos e que não tenham contra-indicação cirúrgica é a prostatectomia radical. A depender do risco, pode-se optar por realizar, concomitantemente, a linfadenectomia pélvica. Nessa cirurgia, são retiradas por inteiro a próstata e as vesículas seminais. Os principais efeitos colaterais da prostatectomia radical, seja ela por via retropúbica aberta, perineal, laparoscópica ou robótica, são a disfunção erétil e a incontinência urinária¹⁸. Quanto maior a idade do paciente quando é submetido à prostatectomia radical, maior o índice de complicações miccionais (9- 41%) e da função sexual (10- 60%).

Outros tratamentos para doença de baixo risco incluem a radioterapia, hormonioterapia e a vigilância ativa. A radioterapia apresenta-se como uma opção com bom controle oncológico e tem como principais complicações as lesões actínicas de órgãos pélvicos, que podem aparecer ao longo dos anos de acompanhamento¹⁹.

A vigilância ativa tem sido empregada em alguns países nos casos de pacientes de baixo risco e baixo volume tumoral, ou que não sejam candidatos a nenhum outro tipo de tratamento. No nosso país, essa é uma prática atualmente reservada a casos muitos bem selecionados, principalmente quando o paciente não é candidato a nenhum outro tratamento ou quando ele deseja não se expor aos riscos inerentes às diversas formas de tratamento²⁰.

Pacientes de alto e muito alto risco devem receber tratamento mais agressivo, visto o maior potencial metastático da doença nestes casos. Mas, de uma maneira geral, seguem o mesmo princípio: controle oncológico mantendo a melhor qualidade de vida possível. A tabela 3 ilustra as recomendações terapêuticas para esse grupo de pacientes²¹.

DOENÇA METASTÁTICA

Quando há doença metastática à época do diagnóstico, não é mais recomendado o tratamento local da doença através de prostatectomia radical ou radioterapêutica, sendo indicado o tratamento sistêmico da doença através de castração cirúrgica ou medicamentosa (bloqueio hormonal). Há algumas opções de castração medicamentosa, como os análogos do GnRH e os antiandrogênicos. A opção cirúrgica de escolha é a orquiectomia subcapsular bilateral²².

A terapia de privação androgênica atualmente tem sido a escolha para os casos mais agressivos ou potencialmente agressivos, mesmo quando ainda não há doença metastática.

Nos casos de metástases ósseas localizadas e dolorosas, podemos lançar mão de radioterapia externa paliativa, com objetivo analgésico. Nos casos de metástases múltiplas e disseminadas, o controle com radioterapia externa torna-se mais difícil, sendo eventualmente indicada a utilização de radioisótopos tais como o samário 153, utilizados por via venosa. Cuidado e atenção especial devem ser tomados com as metástases para a coluna vertebral, pelo risco de fraturas patológicas levando a paraparesias e paraplegias com grande impacto na qualidade de vida²².

CÂNCER DE PRÓSTATA HORMÔNIO REFRATÁRIO

Os pacientes em tratamento com bloqueio hormonal podem experimentar longos períodos de remissão de doença, porém - após um período variável de tempo - pode ocorrer a progressão da doença, mesmo com níveis baixos de testosterona, caracterizando a fase denominada de, escape hormonal, estes pacientes apresentam elevação do PSA ou alguma evidência clínica de progressão da doença, com testosterona baixa²³.

Nos casos de doença hormônio refratário sem metástase óssea, a sobrevida média pode chegar a 40 meses quando lançamos mão de todos os recursos disponíveis (bloqueio hormonal máximo, cetozonazol, corticoides, estrogênios e quimioterapia sistêmica). Nos casos com metástase óssea, a sobrevida é reduzida para cerca de 24 meses. A chance de um paciente com doença hormônio refratária sem metástases desenvolver metástase óssea é de 33% em dois anos²³.

TERAPIA DIRECIONADA AO OSSO

O local mais comum de metástase do CaP é o esqueleto. Eventos ósseos em pacientes com metástase, tais como fraturas patológicas, compressão medular e necessidade de radioterapia paliativa analgésica, representam impacto importante na qualidade de vida do paciente. Atualmente existem medicações que visam reduzir a progressão das metástases nos ossos, com redução da dor e da ocorrência de possíveis eventos ósseos. A medicação atualmente mais utilizada com esta finalidade é o ácido zoledrônico²⁴, porém existem estudos em andamento com um anticorpo monoclonal chamado Denosumab, que tem demonstrado resultados superiores ao ácido zoledrônico.

QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DE PRÓSTATA

A quimioterapia sistêmica no câncer de próstata é reservada para pacientes com quadro avançado, principalmente aqueles pacientes que já não mais respondem às opções terapêuticas da hormonioterapia e possuem doença metastática dolorosa. Atualmente, a droga de primeira linha é o Docetaxel, na dose de 75 mg/m². Existem esquemas alternativos de segunda linha, principalmente para pacientes que não toleraram bem o Docetaxel ou apresentaram progressão doença em vigência da primeira linha de quimioterapia. O esquema de Docetaxel associado à prednisona foi o que, até o momento, apresentou melhor sobrevida, em torno de 19 meses²⁵.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. O Câncer no Brasil. INCA, 2006.

2. Gronberg H. Prostate Cancer Epidemiology. *The Lancet*, 361:859,2003
3. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zincke H. Impact of Familial and Hereditary Prostate Cancer on Cancer Specific Survival after Radical Retropubic Prostatectomy. *J Urol* 176:1118,2006
4. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 53:68,2008.
5. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *NEJM* 360(13):1020,2009.
6. Goldstraw MA, Fitzpatrick JM, Kirby S. What is the role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer? *BJU Int* 100:966,2007
7. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: a yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 154:1520,1994.
8. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *NEJM* 349:335,2003.
9. Damber JE, Aus G. Prostate Cancer. *Lancet* 371:1710,2008.
10. Djavan B, Ravery G, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4; when should we stop? *J Urol* 166:1679,2001.
11. Abaza R, Diaz LK Jr, Laskin WB, Pins MR. Prognostic value of DNA ploidy, bcl-2 and p53 in localized prostate adenocarcinoma incidentally discovered at transurethral prostatectomy. *J Urol* 176:2701,2006.
12. Sobin LH, Wittekind Ch. *TNM Classifications of Malignant Tumours*. 6th ed. Willey-Liss; New York, 2002.
13. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
14. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 179:1354,2008.
15. Pettus JA, Masterson TA, Abel EJ et al. Risk stratification for positive lymph nodes in prostate cancer. *J Endourol*, 2008 Apr 7 (Epub ahead of print).
16. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, et al. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *J Clin Oncol* 26:112,2008.
17. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277:1445,1997.
18. Gacci M, Lapini A, Serni S, Livi L, et al. Predictors of quality of life after radical treatment for prostate cancer. *Urol Int* 80:231,2008.
19. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 25:5366,2007.

20. Dall'era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in contemporary cohort. *Cancer* 2008 Apr 23 (Epub ahead of print).
21. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 179:S53,2008.
22. Droz JP, Chaladaj A. Management of metastatic prostate cancer: the crucial role of geriatric assessment. *BJU Int* 101:23,2008.
23. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 171:1525,2004.
24. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96:879,2004.
25. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX327 study. *J Clin Oncol* 26:242,2008