

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RICARDO DE ALENCAR VILELA

USO DE RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPORAL PARA TRATAMENTO  
DE CÂNCER DE PRÓSTATA RECORRENTE OLIGOMETASTÁTICO: REVISÃO  
SISTEMÁTICA

BRASÍLIA  
2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RICARDO DE ALENCAR VILELA

USO DE RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPORAL PARA TRATAMENTO  
DE CÂNCER DE PRÓSTATA RECORRENTE OLIGOMETASTÁTICO: REVISÃO  
SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Área de Concentração: Fisiopatologia Médica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Paula Elaine Diniz dos Reis

BRASÍLIA  
2017

*Aos meus pais, meus irmãos e minha filha.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Lucenaldo e Walma, pelo amor e cuidado com toda a família. Pelo suporte infindável. Por tudo que sou.

À minha amada filha Lara, razão de cada passo dado, de cada decisão tomada, de cada desafio superado.

Aos meus avós, Jerônima e Abílio, Maria e Carlos, por terem formado a base mais sólida por onde eu poderia pisar.

Aos meus irmãos, Carlos e Marcelo, pela amizade e união.

Às cunhadas, Michele e Thainara, que além do carinho, me proporcionaram um amor que jamais poderei mensurar, por meio da Giovana, Arthur, Leonardo e Victor.

À amiga Natássia, pelo suporte nos momentos difíceis, pelo companheirismo, por compartilhar as angústias, por ajudar a superá-las.

À Professora Paula, por todo o ensinamento, apoio, motivação e compreensão. Por ser o exemplo de professora que todos precisamos.

Aos colegas da UnB, os quais conciliaram amizade e produção científica, em especial Elaine, Edison e Flávia.

A toda equipe de Rádio-oncologia do Hospital Universitário de Brasília, por ser a segunda família durante minha formação profissional.

Às equipes de Rádio-oncologia do Instituto Nacional de Câncer e do Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pelo acolhimento e ajuda na reta final.

A toda minha família e amigos.

*“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”  
(Cora Coralina).*

## RESUMO

A hormonoterapia tem sido o principal tratamento para o câncer de próstata recorrente oligometastático. No entanto, adventos da medicina diagnóstica permitiram a detecção precoce da recidiva, encorajando a realização de novos estudos quanto ao tratamento direto das metástases. O objetivo da presente revisão sistemática é avaliar a efetividade e a segurança do uso de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) no manejo desses pacientes. O foco foi nas implicações clínicas do tratamento, como controle de doença a longo prazo, avaliação de toxicidade, potencial de adiar a hormonoterapia e controle local. Realizou-se busca em seis bases de dados: Cochrane CENTRAL, Embase, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science. Adicionalmente, efetuou-se busca manual em listas de referências e literatura cinzenta. Os desfechos primários foram sobrevida livre de progressão (SLP) e taxas de toxicidade. Entre os desfechos secundários, tem-se sobrevida livre de hormonoterapia (SLH) e taxas de controle local. Riscos de viés e qualidade da evidência foram aferidos por meio de ferramentas validadas (Joanna Briggs Institute *Critical Appraisal Checklist for Case Series* e *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*). Quatorze estudos foram identificados, com 661 pacientes e 899 lesões metastáticas. Não se encontrou estudos clínicos randomizados (ECR). Os artigos foram publicados de 2011 a 2017, sendo 9 deles a partir de 2016. Foram tratadas 561 lesões linfonodais, 336 ósseas e 2 hepáticas. 38,7% dos pacientes usaram hormonoterapia adjuvante à SBRT. As medianas de SLP e SLH foram de 1 a 3 anos. O controle local esteve entre 82% e 100% em estudos com baixo risco de viés. Taxas de toxicidade aguda e tardia, grau 2, foram de 2,4% e 1,1%, respectivamente. Registrou-se um caso de toxicidade aguda grau 3, e outros dois de efeito tardio grau 3. SBRT mostrou-se segura para o tratamento de metástases de câncer de próstata, com potencial de controlar a doença a longo prazo e adiar o uso de hormonoterapia. O controle local é excelente, principalmente quando empregadas altas doses de radiação. Apesar dos resultados promissores, recomenda-se investigações adicionais com ECR.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Próstata; Metástase Neoplásica; Oligometástases; Radioterapia Estereotáxica Corporal; Radiocirurgia.

## ABSTRACT

Historically, androgen deprivation therapy (ADT) has been the mainstay treatment for oligometastatic recurrent prostate cancer. Novel diagnostic methods, allowing early detection of recurrence, encouraged recent studies regarding the direct treatment of metastases. The purpose of this systematic review is to evaluate the effectiveness and safety of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the management of these patients. The focus was on clinical implications, as long-term disease control, toxicity profile assessment, the potential to postpone ADT administration, and local control. Six databases were searched: Cochrane CENTRAL, Embase, LILACS, PubMed, Scopus, and Web of Science. Hand-searching and gray literature search were also performed to find additional references. The main outcomes were progression-free survival (PFS) and toxicity rates. ADT-free survival (ADT-FS) and local control were among secondary endpoints. Risk of bias and quality of evidence were judged with aid of validated tools (Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Case Series and Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation). Fourteen studies were identified, involving 661 patients and 899 metastatic lesions. No randomized controlled trials were found. The articles are from 2011 and 2017. Nine of them were published in 2016 or later. Were treated 561 nodal, 336 bone and 2 liver lesions with SBRT. 38.7% of patients used adjuvant ADT at time of intervention. The medians PFS and ADT-FS were around 1 and 3 years after SBRT. Local control rates varied from 82 to 100% among researches with low risk of bias. Acute and late grade 2 toxicity were observed in 2.4% and 1.1% of patients, respectively. One case of acute and two cases of late grade 3 toxicity were registered. SBRT is a safe approach to prostate cancer metastases. It has the potential to provide long-term disease control and to defer ADT. The local control is excellent, especially when higher radiation doses are employed. Despite promising results, further investigation with randomized controlled trials are required.

**Keywords:** Prostatic Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Oligometastases; Stereotactic Body Radiation Therapy; Radiosurgery.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia da próstata em relação a bexiga, uretra, vesículas seminais e reto.....	17
Figura 2 - Estimativa do número de casos novos de câncer no Brasil, em homens.....	20
Figura 3 - Estimativa do número de casos novos de câncer na Região Centro-Oeste, em homens.....	20
Figura 4 - Aparência grosseira do carcinoma de próstata em espécime de prostatectomia radical: nódulo sólido, branco, póstero-lateral, em zona periférica (setas).....	21
Figura 5 - O crescimento em resultados no PubMed com a busca do termo oligometast* nos últimos 10 anos. Brasília, Brasil, 2017.....	27
Figura 6 - O crescimento em resultados no PubMed com a estratégia de busca (oligometast* AND “prostate cancer”) nos últimos 10 anos. Brasília, Brasil, 2017.	27
Figura 7 - Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática e critérios de seleção.....	47
Figura 8 - Taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) em 2 anos. Brasília, Brasil, 2017.....	57
Figura 9 - Localização das metástases tratadas por SBRT. Brasília, Brasil, 2017.	59
Figura 10 - Padrão de recorrência após SBRT. Brasília, Brasil, 2017.....	60
Figura 11 - Soma do número de lesões tratadas em relação à Dose Biológica Efetiva (BED $\alpha/\beta = 3$ Gy) de todos os esquemas relatados.....	64



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Efeitos adversos da deprivação androgênica, frequência aproximada e potenciais opções terapêuticas. Brasília, Brasil, 2017.....	24
Quadro 2 - Descrição da estratégia PICOS desenvolvida. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	35
Quadro 3 - Critérios de elegibilidade pré-estabelecidos segundo estratégia PICOS. Brasília, DF, Brasil, 2017.....	36
Quadro 4 - Relação de desfechos de interesse. Brasília, Brasil, 2017.....	37
Quadro 5 - Bases de dados bibliográficos utilizadas. Brasília, DF, Brasil, 2017....	38
Quadro 6 - Descritores MeSH, termos de entrada e palavras-chave utilizados. Brasília, Brasil, 2017.....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos excluídos após leitura na íntegra (n=27) com respectivas justificativas. Brasília, Brasil, 2017.....	48
Tabela 2 - Resumo das características descritivas e das informações dos pacientes dos artigos incluídos. Brasília, Brasil, 2017.....	50
Tabela 3 - Resumo das características das intervenções e dos resultados. Brasília, Brasil, 2017.....	52
Tabela 4 - Dados de toxicidade aguda associados à radioterapia estereotáxica corporal. Brasília, Brasil, 2017.....	58
Tabela 5 - Dados de toxicidade tardia associados à radioterapia estereotáxica corporal. Brasília, Brasil, 2017.....	58
Tabela 6 - Esquemas de fracionamento reportados. Brasília, Brasil, 2017.....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
BED	Dose biológica efetiva
CaP	Câncer de próstata
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CR	Pacientes com neoplasia de próstata resistentes à castração
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
EBRT	Radioterapia de Feixe Externo
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
I	Incerto
IC	Índice de concordância
JBI	Joanna Briggs Institute
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LINAC	Acelerador linear de elétrons
LNF	Linfonodos
M1	Pacientes com metástases à distância
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
N1	Pacientes com metástases apenas em linfonodos regionais
N	Não
NA	Não aplicável
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCR	Pacientes com neoplasia de próstata não resistentes à castração
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PCPRO	Pacientes com câncer de próstata recorrente oligometastático
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PR	Prostatectomia radical
PSA	Antígeno prostático específico

PSMA	Antígeno de membrana específico da próstata
RM	Ressonância Magnética
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
S	Sim
SG	Sobrevida global
SLH	Sobrevida livre de hormonoterapia
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLP-b	Sobrevida livre de progressão bioquímica
SLP-d	Sobrevida livre de progressão à distância
SBRT	Radioterapia estereotáxica corporal
SLTS	Sobrevida livre de tratamento sistêmico
TC	Tomografia Computadorizada
UnB	Universidade de Brasília

## LISTA DE SÍMBOLOS

cm <sup>3</sup>	Centímetros cúbicos
©	<i>Copyright</i>
Gy	Gray
J/Kg	Joule por kilograma
mL	Mililitro
mm	Milímetro
ng	Nanograma
™	<i>Trademark</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1	ANATOMIA E FISIOLOGIA DA PRÓSTATA	16
1.2	CÂNCER DE PRÓSTATA	17
1.2.1	<b>Etiologia e Fatores de Risco</b>	<b>17</b>
1.2.2	<b>Epidemiologia</b>	<b>18</b>
1.2.3	<b>História Natural</b>	<b>21</b>
1.2.4	<b>Tratamento do Tumor Primário</b>	<b>22</b>
1.2.5	<b>Manejo da Doença Recorrente</b>	<b>23</b>
1.3	OLIGOMETÁSTASES	25
1.3.1	<b>Tratamento Direto de Metástases na Doença Oligometastática</b>	<b>28</b>
1.4	RADIOTERAPIA	28
1.4.1	<b>Radioterapia Estereotáxica Corporal</b>	<b>30</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
2.1	OBJETIVO GERAL	32
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>34</b>
3.1	PROTOCOLO E REGISTRO	34
3.2	TERMINOLOGIA	34
3.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	35
3.3.1	<b>Questão Norteadora</b>	<b>35</b>
3.3.2	<b>Critérios de Inclusão e Exclusão</b>	<b>35</b>
3.3.3	<b>Desfechos</b>	<b>37</b>
3.4	FONTES DE INFORMAÇÃO	37
3.5	BUSCA	39
3.6	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	41
3.7	PROCESSO DE COLETA DE DADOS	41
3.8	ITENS DE DADOS	42
3.9	RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO	42
3.10	MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO	43
3.11	SÍNTESE DOS RESULTADOS	43
3.12	RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS	44

<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
4.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	46
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS .....	49
4.3	RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO .....	55
4.4	RESULTADOS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS.....	56
4.5	SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	59
4.6	RISCO DE VIÉS ENTRE ESTUDOS .....	64
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>67</b>
5.1	SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS .....	67
5.2	LIMITAÇÕES .....	72
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>88</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>94</b>

# ***Introdução***

---



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA PRÓSTATA

A próstata é uma glândula exócrina do sistema reprodutor masculino. Tem formato ovoide e volume habitual de 15 a 30 cm<sup>3</sup>. É composta por elementos fibrosos, glandulares e musculares. Está localizada na pelve. Anteriormente, tem íntima relação com a bexiga, posteriormente com o reto, e superiormente tem relação com as vesículas seminais. A próstata circunda uma parte da uretra, entre a bexiga e o diafragma urogenital. O órgão é dividido em zonas central, de transição, periférica e estroma fibromuscular anterior (Figura 1). A zona de transição é o local de hipertrofia na hiperplasia prostática benigna, e, devido à proximidade com a uretra, seu crescimento é o maior responsável por sintomas urinários baixos. Já a zona periférica é a região acometida na grande maioria dos casos de câncer de próstata (CaP). A mesma pode ser palpada posteriormente por meio de exame físico retal (1–3).

A principal função da glândula é produzir e armazenar um fluido alcalino que constitui cerca de 30% do volume do líquido seminal, o qual protege e alimenta os espermatozoides após a ejaculação. Algumas enzimas sintetizadas pelo epitélio prostático, como a fosfatase ácida e o antígeno prostático específico (PSA), são secretadas no fluido seminal. O PSA pertence à família das calicreínas humanas. Sua função fisiológica é promover a lise de proteínas seminais. No organismo humano, existem outros locais de produção dessa enzima, porém a quantidade sintetizada não é capaz de alterar de forma significativa sua concentração plasmática. Por isso, o PSA é um marcador específico para a próstata. Tanto as células epiteliais benignas, quanto as malignas, podem o produzir. Assim, a enzima tem importante função na detecção e monitoramento do câncer de próstata (1–3).

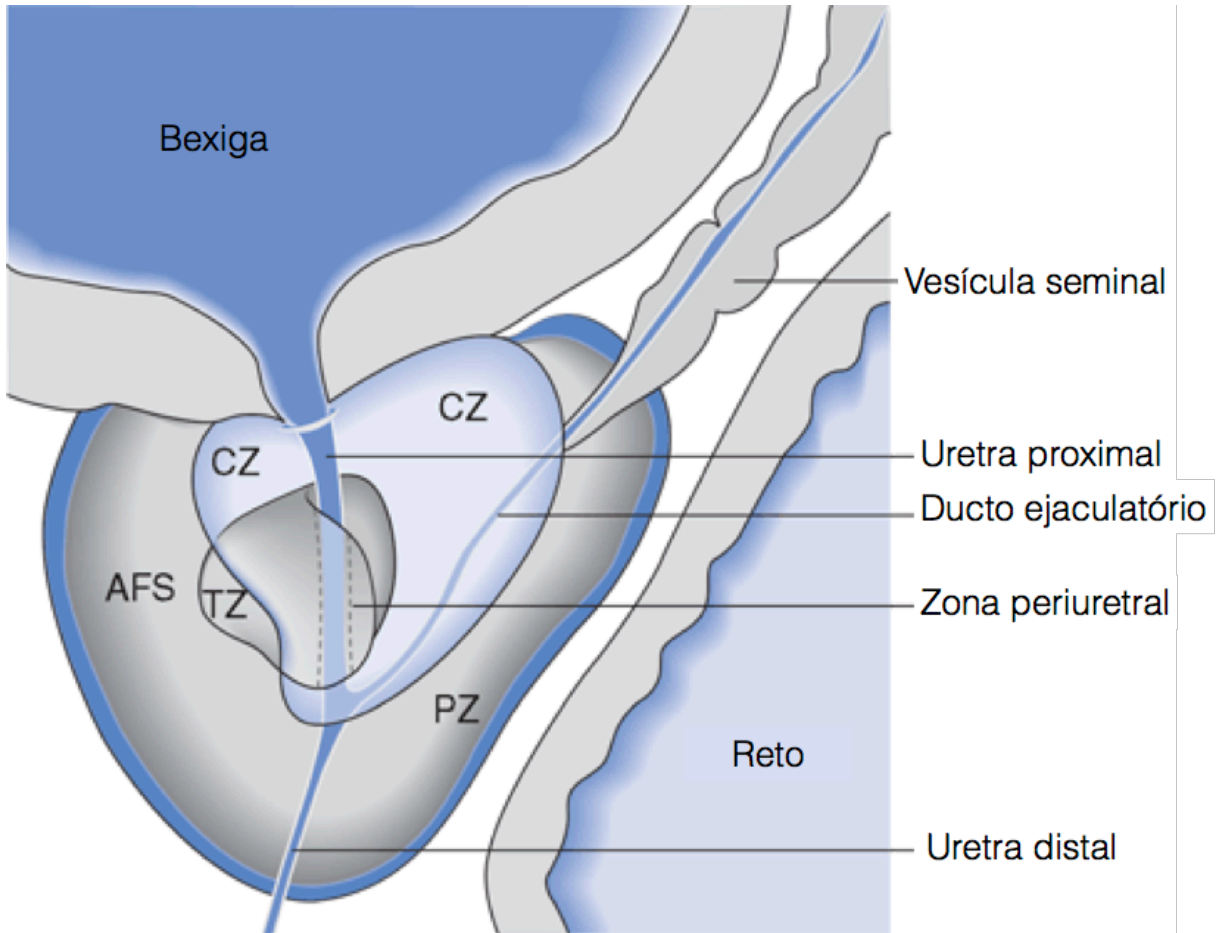


Figura 1 - Anatomia da próstata em relação a bexiga, uretra, vesículas seminais e reto  
 Abreviaturas: CZ = Zona central; TZ = Zona de transição; PZ = Zona periférica; AFS = Estroma fibromuscular anterior.

Fonte: Traduzido de Scardino PT, Linehan WM. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4 ed. Scardino PT, Linehan WM, editors. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2011. Figura 4A.1, com permissão.

## 1.2 CÂNCER DE PRÓSTATA

### 1.2.1 Etiologia e Fatores de Risco

O câncer de próstata, ou neoplasia maligna de próstata, na grande maioria das vezes tem histologia de adenocarcinoma acinar, uma neoplasia glandular. Outros tipos, como sarcoma primário da próstata, também podem se desenvolver nesse órgão, mas com rara frequência (2).

Os principais fatores de risco relacionados à doença, já identificados, são: idade, história familiar e raça. O maior deles é a idade, a qual está fortemente correlacionada com a incidência do CaP. Sua detecção é majoritariamente realizada em homens com mais de 60 anos. Estima-se que a probabilidade de diagnóstico é 40 vezes maior em homens com mais de 65 anos, quando comparados àqueles com idade inferior. Apenas 1% dos tumores são identificados em indivíduos com idade menor de 50 anos (2,4,5).

Homens com história familiar da doença estão sujeitos a maior risco de desenvolvê-la. Cerca de 25% daqueles com diagnóstico de CaP, têm também pelo menos um caso conhecido na família. O risco está relacionado à idade daqueles parentes acometidos e ao grau de parentesco entre eles. A presença de pai ou irmão portadores da doença eleva o risco em duas a três vezes. Já na ocorrência de um irmão gêmeo ter o diagnóstico, aquele indivíduo terá um risco de 42% de ser também acometido. Quanto à idade do familiar, familiares de primeiro grau (pai, filho ou irmão) de um homem cuja detecção foi realizada antes de 40 anos de idade, estarão expostos a um risco 11 vezes maior quando comparados a indivíduos com história familiar negativa (4,6–8).

Em relação à raça, sabe-se que homens negros têm maior probabilidade de desenvolver o câncer de próstata. Este aumento de risco é estimado em 1,6 vezes quando comparados americanos negros aos americanos de origem caucasiana. Homens asiáticos apresentam menor incidência da doença. Tais fatos podem ser influenciados não só por fatores genéticos, mas também ambientais, como a dieta. Sabe-se que indivíduos de origem asiática, os quais migram para países ocidentais, acabam por ter o risco aumentado (2,4,8,9).


### **1.2.2 Epidemiologia**

Na mais recente estimativa global, realizada para o ano de 2012, teve-se o câncer de próstata como o segundo mais frequente em homens, menos incidente apenas do que as neoplasias de pele. Estimou-se 1,1 milhão de novos casos por ano, o que corresponde a 15% de todos os cânceres diagnosticados no sexo masculino. É também a quinta maior causa de morte relacionada às neoplasias

malignas no mundo. Foi estimado, para 2012, 300 mil óbitos pela doença, compreendendo 7% de todos os óbitos por câncer em homens (4,10).

Na América do Sul, estimou-se uma taxa de incidência de 60,1 casos a cada 100 mil homens em risco. Quanto à mortalidade, esperou-se 16,6 óbitos a cada 100 mil homens em 2012 (4,10). No Brasil, os dados disponíveis são estimativas bianuais desenvolvidas pelo Ministério da Saúde, via Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Esperou-se, em 2016, 61.200 novos casos de câncer de próstata, sendo este o mais frequente no sexo masculino excluindo-se os tumores de pele não melanoma. Isto equivale a 28,6% desses casos de neoplasia. A incidência seria, então, de 61,82 casos a cada 100 mil indivíduos em risco (Figura 2). Na Região Centro-Oeste do país (Figura 3), essa estimativa é de 5.050 casos no ano, com 67,59 casos/100 mil homens (11).


Se comparado às outras neoplasias malignas, o CaP pode ser considerado de baixa letalidade, já que, em geral, apresenta melhor prognóstico se tratado oportunamente. No Brasil, registrou-se 14 mil mortes por CaP em 2013. Apesar da relativa baixa letalidade, encontramos alta mortalidade devido à elevada incidência (11).

Localização Primária	Casos	%	
Próstata	61.200	28,6%	<b>Homens</b> 
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%	
Cólon e Reto	16.660	7,8%	
Estômago	12.920	6,0%	
Cavidade Oral	11.140	5,2%	
Esôfago	7.950	3,7%	
Bexiga	7.200	3,4%	
Laringe	6.360	3,0%	
Leucemias	5.540	2,6%	
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%	

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 2 - Estimativa do número de casos novos de câncer no Brasil, em homens.

Fonte: Adaptado de INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2016.

Localização Primária	Casos	%	
Próstata	5.050	35,0%	<b>Homens</b> 
Traqueia, Brônquio e Pulmão	1.090	7,5%	
Cólon e Reto	1.060	7,3%	
Estômago	860	6,0%	
Cavidade Oral	680	4,7%	
Esôfago	550	3,8%	
Bexiga	420	2,9%	
Laringe	420	2,9%	
Linfoma não Hodgkin	330	2,3%	
Sistema Nervoso Central	320	2,2%	

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 3 - Estimativa do número de casos novos de câncer na Região Centro-Oeste, em homens

Fonte: Adaptado de INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2016.

### 1.2.3 História Natural

Historicamente, sabe-se que mais de 70% das neoplasias malignas de próstata se desenvolvem na zona periférica (12), como exemplificado na Figura 4. O CaP tem característica multifocal, habitualmente com um tumor dominante e outros tumores satélites, unilateral ou bilateral. Lesões na zona periférica têm a tendência de se disseminar ao longo da superfície capsular da glândula, podendo se estender além dela, e assim invadir as estruturas adjacentes (1,2).

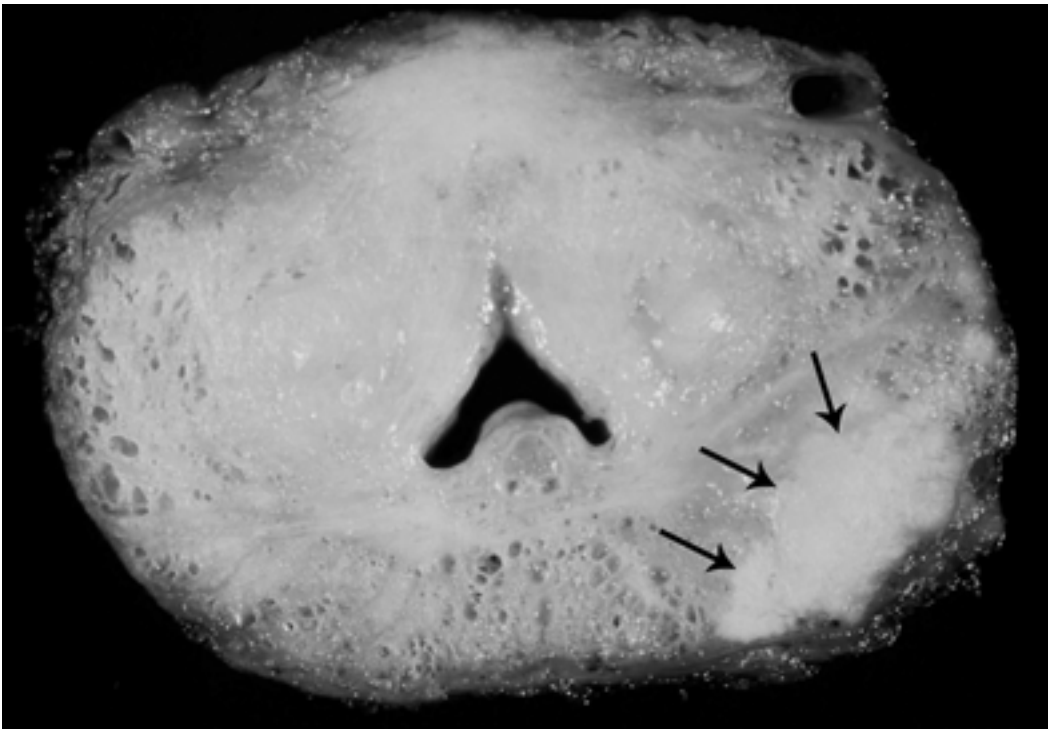


Figura 4 - Aparência grosseira do carcinoma de próstata em espécime de prostatectomia radical: nódulo sólido, branco, pósterio-lateral, em zona periférica (setas)

Fonte: Scardino PT, Linehan WM. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2011. Figura 4A.4, com permissão.

Além desse crescimento local, o CaP pode se disseminar regionalmente, ou seja, se instalar em linfonodos pélvicos. Em pacientes com doença classificada como baixo risco (13), a probabilidade de envolvimento linfonodal é inferior a 10% (14). O prognóstico do paciente está intimamente correlacionado com o

acometimento dessas estruturas. Pacientes com metástase linfática regional apresentam grande probabilidade (mais de 85% em 10 anos) de desenvolver também metástases à distância. Enquanto isso, pacientes sem acometimento regional apresentam chance inferior a 20% de disseminação à distância (2,5).

A classificação de risco proposta pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), adaptada da classificação de D'Amico (13,15,16), é a mais utilizada na prática clínica, apesar das recentes sugestões de alterações (17). Ela considera o estadiamento T (18), a graduação histopatológica de Gleason (19) e o valor sérico de PSA total (16).

De forma geral, o CaP tem relativo bom prognóstico. Os tumores com menor classificação de risco tendem a um crescimento insidioso, com menor possibilidade de extensão e disseminação para regiões extraprostáticas. A sobrevida em cinco anos, ou seja, a fração de pacientes que permanecem vivos 5 anos após o diagnóstico, é considerada boa (2,16,20). No Brasil, incluindo todos os homens com câncer de próstata, essa sobrevida foi de 95% para o período de 2005 a 2009 (11).

#### **1.2.4 Tratamento do Tumor Primário**

Existem diversas opções terapêuticas para o manejo do tumor primário em doença limitada à próstata. As principais modalidades utilizadas são prostatectomia radical, radioterapia externa convencional, braquiterapia em alta taxa de dose e braquiterapia em baixa taxa de dose. Temos também alternativas como crioterapia, ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) e radioterapia estereotáxica corporal (SBRT). Ainda, em doença de maior risco, os pacientes podem ser submetidos a tratamentos sistêmicos, como a hormonoterapia.

Não existem estudos clínicos randomizados que demonstrem superioridade de uma técnica sobre outra. Portanto, há grande heterogeneidade na escolha terapêutica. Fatores que são relevantes para a decisão se referem às características da doença e do indivíduo, qualidades da instituição de tratamento e da equipe médica assistente, perfil de toxicidade relacionado a cada estratégia e a vontade do paciente (2,16,21,22).

### 1.2.5 Manejo da Doença Recorrente

Após o tratamento do tumor primário, o paciente segue em acompanhamento médico. Exames laboratoriais e de imagem são realizados periodicamente como rastreamento de uma possível recorrência. A avaliação de PSA sérico é o método mais valorizado nesse seguimento, já que, na grande maioria das vezes, sua elevação precede o surgimento de lesões detectáveis em exames de imagem. Em outras palavras, a falha bioquímica precede a falha clínica (5,23–25).

O advento da avaliação ultrasensível de PSA revolucionou o manejo do câncer de próstata. Ele permite o diagnóstico muito precoce da recidiva, detectando mínimas variações no valor sérico da enzima. No entanto, por sua natureza bioquímica, não fornece informações sobre localização ou volume das recidivas (23–26).

O tratamento da recorrência, assim como na doença primária, segue diversos preceitos e está sujeita a variadas possibilidades. Um cenário comum é a recidiva bioquímica após tratamento inicial com prostatectomia radical. Nesses casos, segundo recomendações conjuntas da *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) e *American Urological Association* (AUA), define-se como recidiva a detecção de PSA maior ou igual a 0,2 ng/mL, em duas medições subsequentes. Então, deve-se considerar o re-estadiamento do paciente com exames de imagem. No entanto, em valores tão baixos de PSA, é incomum que exames convencionais encontrem lesões metastáticas. Nesse cenário, sabe-se que a recidiva local é a forma mais comum de primeira recorrência. Assim, para os pacientes que não receberam radioterapia adjuvante, mesmo na ausência de lesões detectadas por imagem, recomenda-se a irradiação do leito prostático (16,27).

Por outro lado, lesões à distância podem ser diagnosticadas no momento da recorrência. Os sítios mais comuns são linfonodos e ossos. Nas últimas décadas, a hormonoterapia tem sido a principal arma no manejo desses pacientes. Este é um tratamento sistêmico com objetivo de deprivação hormonal. Os hormônios andrógenos, principalmente diidrotestosterona (DHT) e testosterona, são majoritariamente produzidos pelos testículos. Quando em concentração normal no organismo, se ligam a receptores androgênicos e se tornam responsáveis por



modular a expressão de genes e, assim, promover o crescimento e sobrevivência das células prostáticas, incluindo aquelas neoplásicas. Por isso, o bloqueio de sua produção pode inibir a progressão tumoral. Existem várias drogas desenvolvidas para este fim, mas até mesmo castração cirúrgica (orquiectomia) ou actínica (por radioterapia) podem ser realizadas em casos selecionados. A hormonoterapia pode ser incluída de forma adjuvante às abordagens locais, mas seu maior papel é no tratamento paliativo dos pacientes com doença disseminada (1,5,16).

Entretanto, com a redução drástica da concentração plasmática de testosterona, os pacientes apresentarão significantes efeitos adversos relacionados ao tratamento. Muitos deles são inevitáveis e não podem ser controlados. O Quadro 1 sumariza os principais efeitos, as frequências esperadas e suas possíveis ações corretivas.

Continua

Quadro 1 - Efeitos adversos da deprivação androgênica, frequência aproximada e potenciais opções terapêuticas. Brasília, Brasil, 2017

<b>Efeito</b>	<b>Frequência aproximada</b>	<b>Ações potencialmente terapêuticas</b>
Perda de libido	Universal	Não conhecido
Disfunção erétil	Universal	Não conhecido
Fogachos	50% a 80%	Venlafaxina, estrógenos, progestágenos
Perda muscular	Comum, duração dependente	Exercícios físicos
Ganho de peso	Comum	Exercícios físicos e dieta
Queda de cabelo facial e corporal	Muito comum	Não conhecido
Fadiga	Não definido	Exercícios físicos
Labilidade emocional	Não definido	Não conhecido
Depressão	0% a 30%	Antidepressivos
Disfunção cognitiva	Não definido	Não conhecido
Ginecomastia	Até 20%	Radiação profilática
Mastalgia	Não definido	Inibidores de aromatase
Osteoporose	Comum, duração dependente	Exercícios físicos, bifosfonados

Quadro 1 - Efeitos adversos da deprivação androgênica, frequência aproximada e potenciais opções terapêuticas. Brasília, Brasil, 2017

Efeito	Frequência aproximada	Ações potencialmente terapêuticas
Anemia	5% a 13%	Não recomendado eritropoietina
Hiperlipidemia	10%	Dieta, estatinas
Diabetes	Aumento de 0.8% ao ano	Exercícios físicos, medicamentos orais
Infarto miocárdico	Aumento de 0.25% ao ano	Tratamento de fatores de risco
Doença coronariana	Aumento de 1% ao ano	Tratamento de fatores de risco

Fonte: Traduzido de DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10<sup>a</sup> ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015. Quadro 68.15, com permissão.

### 1.3 OLIGOMETÁSTASES

Oligometástases é um termo inicialmente proposto em 1995 por Weichselbaum e Hellman, e revisado pelos mesmos autores em 2011 (28,29). Descreve um estado de doença intermediário entre a enfermidade inicial e a disseminada. O número, sítios e volume de doença seriam limitados. A capacidade de disseminação também seria restrita.

Em contraste com aqueles pacientes com doença metastática disseminada, esses indivíduos poderiam ser tratados com intenção curativa. Enquanto historicamente recebiam tratamento sistêmico paliativo, o interesse na mudança de conduta tem aumentado gradativamente. As primeiras pesquisas incluíam pacientes com câncer de cólon, mama e pulmão metastáticos (29).

Em tumores de próstata, o tratamento com intenção curativa da doença oligometastática era limitado devido a insuficiente sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos disponíveis. Para reavaliação desses pacientes, tem-se utilizado, por padrão, ressonância magnética, tomografia computadorizada e cintilografia óssea, os quais apresentam acurácia diagnóstica insatisfatória. Devido à baixa confiabilidade desses métodos, nas últimas décadas, a hormonoterapia tem sido o tratamento principal também para pacientes oligometastáticos, assim como na doença disseminada (2,5).

Há algumas décadas, teve-se o advento da tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT), o qual avalia não só o aspecto da imagem, mas também o nível de atividade biológica encontrado em cada região do organismo. Sabendo-se que células neoplásicas estão em constante atividade, estas fazem grande captação dos radiofármacos administrados na realização do exame. O PET/CT, portanto, mostra-se de grande valor para a rotina oncológica. Porém, as moléculas mais comumente utilizadas para a prática do teste, como a  $^{18}\text{F}$ -FDG, não possuíam adequada sensibilidade para células tumorais prostáticas. Por isso, seu uso para reavaliação dessa doença manteve-se limitado (5,30).

Recentemente, foram desenvolvidos novos radiofármacos com captação aumentada para as neoplasias de próstata. Destacam-se  $^{11}\text{C}$ -colina,  $^{18}\text{F}$ -colina,  $^{18}\text{F}$ -NaF e  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA. Tais modalidades mostraram melhor acurácia na detecção das lesões (31–33). Em especial, o uso do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) como radioligante no PET/CT tem mostrado excelentes resultados em sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce de lesões decorrentes do CaP (34–36).

Tal fato serviu como estímulo para novas pesquisas acerca desses pacientes. O número de publicações relacionadas ao tema tem crescido muito rapidamente. Uma análise na base de dados bibliográficos PubMed demonstra esse aumento de interesse. Pesquisando-se o termo oligometast\*, e limitando-se a busca para artigos publicados até 2010, encontram-se apenas 113 artigos. Deixando o filtro de data até 01 de junho de 2017, tem-se 844 citações como resultado. A progressão do número de referências é mostrada na Figura 5.

Como discutido, devido aos métodos diagnósticos, o interesse no paciente com CaP oligometastático ganhou força posteriormente a outros sítios. Então, fez-se análise semelhante com a estratégia de busca oligometast\* AND “prostate cancer”. A primeira publicação encontrada é do ano de 2004. Até o início de 2013, apenas 13 referências eram encontradas. A Figura 6 demonstra, através de gráfico, o aumento no número de citações.

## Oligometast\*

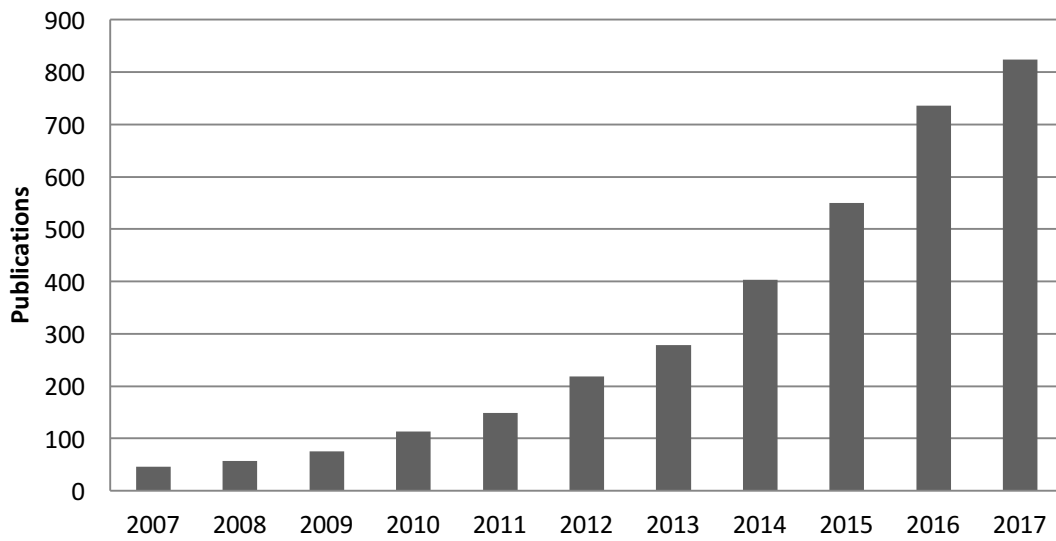


Figura 5 - O crescimento em resultados no PubMed com a busca do termo oligometast\* nos últimos 10 anos. Brasília, Brasil, 2017

Fonte: Autoria própria.

## Oligometast\* AND prostate cancer

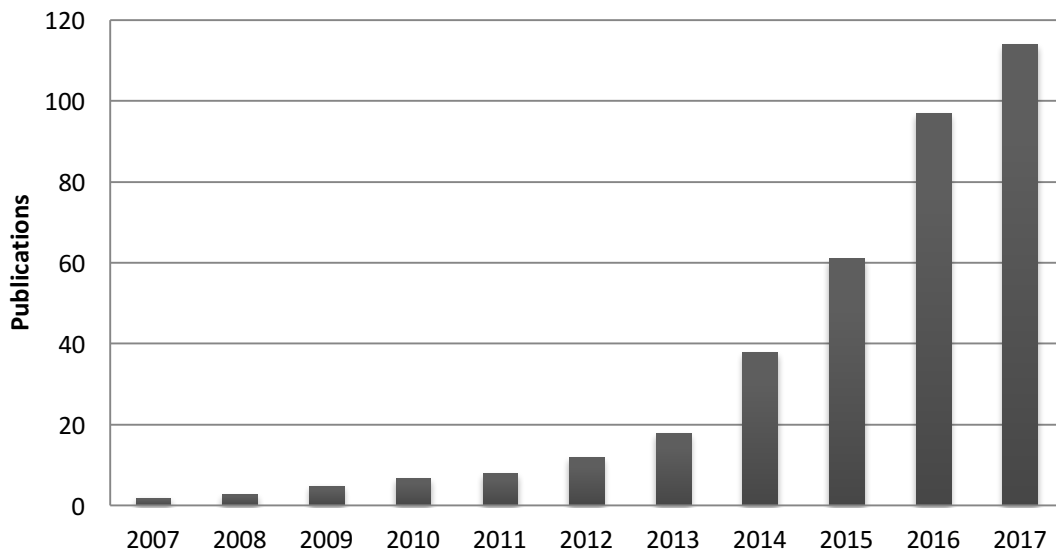


Figura 6 - O crescimento em resultados no PubMed com a estratégia de busca (oligometast\* AND "prostate cancer") nos últimos 10 anos. Brasília, Brasil, 2017

Fonte: Autoria própria.

### 1.3.1 Tratamento Direto de Metástases na Doença Oligometastática

Os avanços na medicina diagnóstica permitem, agora, a discriminação do paciente oligometastático em relação àqueles com doença disseminada. Adicionalmente, o reconhecimento mais preciso das recorrências possibilita uma abordagem direta e localizada das metástases.

O tratamento direcionado das lesões seria feito com o objetivo de manter o paciente livre de doença por longo prazo, e, até mesmo, curar a doença metastática. A cura é possível caso todos os sítios metastáticos sejam devidamente reconhecidos e tratados. No entanto, em caso de doença à distância, existe grande probabilidade de presença de focos neoplásicos microscópicos em locais não detectados até mesmo pelos novos testes diagnósticos. Assim, haveria alto risco de recidiva nesses sítios (29,37).

Em casos de câncer de próstata, a despeito da possibilidade de recorrência fora da região abordada, o tratamento direto das metástases pode trazer maiores benefícios ao paciente. Mantendo-se livre de doença, o indivíduo poderia ser poupado da hormonoterapia e dos efeitos adversos a ela relacionados. Levando em conta a alta expectativa de vida desses pacientes e a natureza indolente da doença, os tratamentos locais das metástases devem apresentar baixo perfil de toxicidade (37,38).

## 1.4 RADIOTERAPIA

Radioterapia é uma modalidade clínica que utiliza a radiação ionizante com finalidade terapêutica. Define-se por radiação a propagação de energia no espaço ou em meio material. Esse transporte de energia pode ser realizado em forma de ondas eletromagnéticas ou partículas (2).

A radiação eletromagnética se refere a fenômenos como a luz visível, ondas de rádio e televisão, micro-ondas, raios X e raios gama. Ela é constituída por fótons, os quais são a unidade elementar dessa energia. Fótons não possuem massa ou carga elétrica, no entanto, se comportam como partículas e ondas quanto à sua

interação entre si ou com a matéria. Por outro lado, a radiação corpuscular é propagada por partículas as quais possuem massa (39).

O termo radiação ionizante se refere àquelas cujas partículas (com massa ou não) possuem energia suficiente para causar a ejeção de elétrons de átomos constituintes da matéria, levando o átomo a possuir uma carga elétrica total positiva ou negativa (não neutra). Em outras palavras, é a radiação com energia suficiente para ionizar um átomo. Esse processo de ionização, de forma direta ou indireta, é responsável pelos danos no tecido biológico quando este é exposto à radiação. O dano causado à célula pode levar a sua morte ou a perda de função reprodutiva (39).

No caso de interação com material biológico, a unidade de medida da dose de radiação é expressa em Gray (Gy), em que 1 Gy equivale a 1 J/kg. A distribuição da dose nos tecidos depende: da energia, do tipo de radiação, do volume irradiado, da composição do tecido e da distância do indivíduo à fonte de radiação. Na maioria das vezes, a radioterapia é aplicada de forma fracionada, ou seja, a dose total é dividida em várias sessões de tratamento. Existem diversos esquemas de fracionamento, enquanto o convencional é realizar 2 Gy por fração, uma fração ao dia, 5 dias por semana, até que se atinja a dose prescrita pelo médico rádio-oncologista (2,39).

A aplicação mais comum da radioterapia é no tratamento de neoplasias malignas, porém, também pode ser utilizada em algumas condições benignas, como na prevenção de queloides, tratamento de malformações arteriovenosas e tumores benignos de sistema nervoso central (2). Delaney et al se baseou em um sistema de modelamento detalhado para estimar a proporção de pacientes com câncer que teriam indicação de radioterapia. De acordo com a evidência disponível, estimou-se que 52% (intervalo de confiança [IC] 95%, 51,7-53,1) dos pacientes oncológicos necessitariam de radioterapia externa em algum momento do tratamento de sua doença (40).

Atualmente, os equipamentos clínicos mais utilizados para emissão da radiação ionizante são os aceleradores lineares de partículas (LINAC). Em adição, novas técnicas de planejamento permitem uma delimitação mais precisa da região a ser irradiada, poupando os tecidos sadios subjacentes (2,41).

### 1.4.1 Radioterapia Estereotóxica Corporal

Radioterapia estereotóxica corporal (SBRT) é uma técnica de tratamento que possibilita a administração, precisa e direta, de altas doses de radiação em volumes estritamente conformados, minimizando a dose em tecidos sadios subjacentes. Essa estratégia explora o fato de a tolerância dos tecidos sadios ser dependente do volume irradiado. Ou seja, reduzindo-se a dimensão da região irradiada, reduz-se os riscos de complicações (2,41,42).

Enquanto a radioterapia convencional utiliza doses diárias relativamente pequenas (2 Gy/dia), a SBRT permite a utilização de valores mais altos. Os esquemas de fracionamento variam quanto ao sítio, proximidade de órgãos sadios e finalidade da abordagem. Tipicamente, utiliza-se de 1 a 5 frações. Como exemplo, o tratamento curativo de neoplasias de pulmão em estágio inicial pode variar entre 50 Gy divididos em 5 frações (10 Gy/dia) a 34 Gy em dose única (41).

O racional radiobiológico para SBRT baseia-se em dados os quais sugerem que doses mais altas por fração (tipicamente  $\geq 8$  Gy) seriam ablativas, com logaritmo linear de morte celular. Ainda, estudos indicam que essa estratégia pode ser responsável por efeitos imunomoduladores, como o efeito abscopal, com redução de lesões neoplásicas distantes do volume irradiado (41,43).

SBRT pode ser empregada por meio de diversos tipos de aparelhos, como os LINAC convencionais ou por equipamentos robóticos, como o CyberKnife (Accuray Inc, Sunnyvale, CA). Qualquer que seja a máquina utilizada, deve-se haver adequada imobilização do paciente e verificação de posicionamento através de imagem. Essas etapas são essenciais para garantir precisão milimétrica na entrega de dose (37).

***Objetivos***

---



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade e a segurança do uso de radioterapia estereotáxica corporal no tratamento de pacientes com câncer de próstata recorrente oligometastático.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a efetividade de SBRT por meio da sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida livre de hormonoterapia (SLH), sobrevida câncer-específica e sobrevida global (SG);

Avaliar a segurança do uso de SBRT por meio das taxas de toxicidade aguda e tardia;

Identificar o padrão de recorrência de doença após a intervenção com SBRT;

Identificar os esquemas de dose e fracionamento utilizados para o tratamento direto de metástases;

Avaliar risco de viés, qualidade metodológica e qualidade das evidências dos estudos incluídos na revisão.

***Método***

---

### 3 MÉTODO

Estudo realizado no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), em colaboração com o grupo de pesquisa Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa Aplicada à Prática Clínica em Oncologia.

Trata-se de revisão sistemática realizada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (45). Os itens referentes à lista de verificação PRISMA estão demonstrados no Anexo A.

Revisões sistemáticas são consideradas estudos secundários, os quais usualmente têm sua fonte de dados em estudos primários, como ensaios clínicos e coortes. Elas visam reunir todas as evidências que se enquadram em critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, a fim de abordar uma questão de pesquisa específica. Para minimizar o viés, são utilizados métodos explícitos e sistemáticos (44,46).

#### 3.1 PROTOCOLO E REGISTRO

O protocolo da revisão sistemática está registrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número de identificação CRD42017062556. Seu acesso pode ser realizado pelo endereço eletrônico [www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42017062556](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017062556) (47).

#### 3.2 TERMINOLOGIA

A definição de câncer de próstata recorrente oligometastático utilizada na presente dissertação baseia-se no número de metástases detectadas no momento

da recorrência, independentemente de sítio ou dimensão. Então, refere-se à apresentação de no máximo cinco lesões metastáticas, com o requisito de que a doença primária esteja controlada por tratamento prévio (48).

### 3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

#### 3.3.1 Questão Norteadora

A estratégia PICOS foi utilizada para definir a pergunta norteadora do estudo, sendo esta: “Qual a efetividade e a segurança do uso de SBRT para o tratamento do câncer de próstata recorrente oligometastático?”.

O acrônimo PICOS relaciona cinco importantes componentes de uma questão norteadora de revisão sistemática, eles são: população (P), intervenção (I), comparação (C), desfechos (O, *outcome*, do inglês) e tipo de estudo (S, *study type*, do inglês) (44,46). O Quadro 2 apresenta a estratégia utilizada.

Quadro 2 - Descrição da estratégia PICOS desenvolvida. Brasília, DF, Brasil, 2017

<b>Acrônimo</b>	<b>Definição</b>	<b>Descrição</b>
<b>P</b>	População	Pacientes com câncer de próstata recorrente oligometastático
<b>I</b>	Intervenção	SBRT como tratamento direto de metástases
<b>C</b>	Comparação	-
<b>O</b>	Desfechos	Sobrevida livre de progressão e/ou toxicidade
<b>S</b>	Tipos de estudo	Ensaio clínico, coortes, caso-controle, séries de casos

Fonte: Autoria própria

#### 3.3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão foram desenvolvidos e fundamentados pela questão norteadora e estratégia PICOS. Eles estão detalhados no Quadro 3.

Quadro 3 - Critérios de elegibilidade pré-estabelecidos segundo estratégia PICOS. Brasília, DF, Brasil, 2017

<b>PICOS</b>	<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>
<b>P</b>	(1) Pacientes com câncer de próstata recorrente oligometastático (2) Presença de até 5 lesões metastáticas, regionais ou à distância	(1) Pacientes com doença primária não controlada
<b>I</b>	(1) Tratamento de todas as lesões metastáticas com SBRT	
<b>C</b>	-	-
<b>O</b>	(1) Informações sobre a sobrevida livre de progressão de doença e/ou taxas de toxicidade	(1) Tempo de seguimento mediano menor que 6 meses
<b>S</b>	(1) Ensaios clínicos, coortes, caso-controle, séries de casos	(1) Revisões, cartas ao editor, opiniões pessoais, resumos apresentados em congressos e conferências, protocolos de estudos, dissertações, teses, capítulos de livro e manuais institucionais (2) Estudos com menos de 5 pacientes incluídos

Fonte: Autoria própria

Também foram excluídas publicações que apresentassem informações insuficientes acerca da população de interesse, da intervenção avaliada, do desfecho e/ou dos resultados. Caso múltiplas publicações da mesma equipe fossem encontradas, contendo dados da mesma população, apenas a publicação mais recente seria incluída.

Foram consideradas publicações em qualquer idioma, sem limite estabelecido quanto a data de publicação.

### 3.3.3 Desfechos

Os desfechos a serem avaliados foram definidos antes da elaboração da estratégia de busca. A definição se deu com auxílio de pesquisa prévia por estudos que provavelmente se enquadrariam nos critérios de elegibilidade e por estudos secundários, como revisões sistemáticas antigas sobre o tema, revisões narrativas e protocolos clínicos. O Quadro 4 descreve os desfechos investigados.

Quadro 4 - Relação de desfechos de interesse. Brasília, Brasil, 2017

<b>Desfechos primários</b>	<b>Desfechos secundários</b>
(1) Sobrevida livre de progressão (2) Taxas de toxicidade aguda e tardia	(1) Sobrevida livre de hormonoterapia (2) Taxa de controle local (3) Sobrevida câncer-específica (4) Sobrevida global (5) Padrão de recorrência após SBRT

Fonte: Autoria própria.

## 3.4 FONTES DE INFORMAÇÃO

Foram utilizadas seis bases de dados bibliográficos de grande importância para a área de Saúde, com significativa quantidade de publicações disponíveis. As estratégias de busca foram adaptadas para utilização em cada uma delas. Utilizou-se: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, Scopus e *Web of Science*. O Quadro 5 sumariza informações sobre as bases utilizadas (49).

Quadro 5 - Bases de dados bibliográficas utilizadas. Brasília, DF, Brasil, 2017

<b>Base de dados</b>	<b>Endereço eletrônico</b>	<b>Acesso</b>	<b>Desenvolvedor</b>
<b>CENTRAL</b>	www.cochranelibrary.com	Gratuito	Cochrane Library
<b>LILACS</b>	http://lilacs.bvsalud.org/	Gratuito	Biblioteca Virtual em Saúde
<b>Embase</b>	www.embase.com	Pago	Editora Elsevier
<b>PubMed</b>	www.pubmed.gov	Gratuito	NCBI, NIH
<b>Scopus</b>	www.scopus.com	Pago*	Editora Elsevier
<b>Web of Science</b>	www.webofknowledge.com	Gratuito	Institute for Scientific Information

\*Acesso disponível por meio do Portal Periódicos Capes: [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)  
 Abreviaturas: NCBI = *National Center for Biotechnology Information*; NIH = *National Institutes of Health*.

Fonte: Autoria própria.

Além disso, foi realizada busca em literatura cinzenta, a qual não é controlada por editores científicos ou comerciais, e, portanto, não é formalmente publicada em fontes como livros e revistas científicas. A realização de tal busca é recomendada e tem o potencial de afetar os resultados de uma revisão sistemática (44,49). Portanto, foi utilizado o Google Acadêmico (*Google Scholar*) como ferramenta de busca. Esta fonte é de livre acesso e fácil manipulação, podendo ser acessada por meio do endereço eletrônico <https://scholar.google.com.br/>.

Ainda, atentou-se por verificar a possibilidade de existência de pesquisas clínicas em andamento sobre o tema em questão. Para isso, foi realizada busca no *ClinicalTrials.gov*, uma base de dados internacional de registro de ensaios clínicos, a qual é de livre acesso, desenvolvida pelo *National Institutes of Health* (NIH). O acesso pode ser feito por meio do endereço <https://clinicaltrials.gov/>.

### 3.5 BUSCA

As bases de dados bibliográficos possuem um vocabulário controlado para classificação dos artigos indexados. Estes descritores, assim como os termos de entrada a eles relacionados, foram identificados utilizando-se os *Medical Subject Headings* (MeSH) para busca no CENTRAL, Embase, PubMed, Scopus e Web of Science, enquanto para a busca no LILACS recorreu-se aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Palavras-chave foram encontradas por meio de busca ativa em artigos relacionados ao tema, sejam eles estudos primários ou secundários. Os termos utilizados estão descritos, quanto ao componente de estratégia a eles relacionados, no Quadro 6.

Então, além dos descritores MeSH, os termos de entrada e as palavras-chave encontradas foram incluídos na estratégia de busca com intuito de ampliar ao máximo a captação de artigos. Em seguida, os termos identificados foram cruzados entre si utilizando os operadores booleanos OR ou AND.

A estratégia foi inicialmente criada para pesquisa no PubMed, e está demonstrada no Apêndice A. Posteriormente, foi adaptada para uso nas demais bases de dados. A estratégia de busca aplicada no CENTRAL, Embase, Scopus e *Web of Science* está relacionada no Apêndice B. As pesquisas realizadas no LILACS e Google Acadêmico são descritas no Apêndice C. Todas as buscas foram realizadas no dia 23 de março de 2017.



Quadro 6 - Descritores MeSH, termos de entrada e palavras-chave utilizados. Brasília, Brasil, 2017

<b>Descritor MeSH</b>	<b>Termos de entrada relacionados</b>	<b>Palavras-chave</b>
<b>Prostatic Neoplasms</b>	Prostate Neoplasms; Prostate Neoplasm; Prostatic Neoplasm; Prostate Cancer; Cancer, Prostate; Prostate Cancers; Cancer of the Prostate; Prostatic Cancer; Cancer, Prostatic; Prostatic Cancers; Cancer of Prostate	PET prostate; ADT prostate
<b>Neoplasm Recurrence, Local</b>	Local Neoplasm Recurrences; Locoregional Neoplasm Recurrence; Local Neoplasm Recurrence; Locoregional Neoplasm Recurrences	Neoplasm recurrence; Recurrent prostate cancer; Oligo-recurren*; Oligo-recurrent disease; Recurrence
<b>Neoplasm Metastasis</b>	Neoplasm Metastases; Metastasis; Metastases	Oligometast*; Oligometastatic patients; Oligometastatic disease; Oligometastatic state
<b>Lymphatic Metastasis</b>	Lymphatic Metastases	Nodal relapse; Nodal relapses; Lymph node metastasis; Lymph node recurrence
<b>Salvage Therapy</b>	Salvage Treatment; Salvage Treatments; Therapy, Salvage; Salvage Therapies	-
<b>Radiosurgery</b>	Radiosurgeries; Stereotactic Radiosurgery; Radiosurgery, Stereotactic; Stereotactic Radiosurgeries; Gamma Knife Radiosurgery; Gamma Knife Radiosurgeries; Stereotactic Body Radiotherapy; Radiotherapy, Stereotactic Body; Radiosurgery, Linear Accelerator; Linear; LINAC Radiosurgery; Radiosurgery, LINAC; Linear Accelerator Radiosurgery; CyberKnife Radiosurgery	SBRT; SABR; Stereotactic radiotherapy; Robotic stereotactic radiotherapy
<b>Stereotaxic Techniques</b>	Stereotaxic Technique; Stereotactic Techniques; Stereotactic Technique; Techniques, Stereotactic; Stereotaxic Technics; Stereotaxic Technic	Stereotactic

Fonte: Autoria própria

### 3.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Realizada a busca nas bases eletrônicas de dados, os resultados foram exportados para o EndNote™ Basic versão *online*, um gerenciador de referências, acessível pelo endereço <http://www.myendnoteweb.com/>. As duplicatas foram removidas. Em seguida, a seleção foi realizada com auxílio da ferramenta online ©Covidence, a qual foi desenvolvida em parceria com a rede Cochrane para facilitar o processo de análise pareada, e pode ser acessada por meio do endereço eletrônico <https://www.covidence.org/>.

Na primeira fase de seleção dos estudos, dois revisores (Ricardo de Alencar Vilela e Edison Tostes Faria) analisaram, de forma independente, o título e resumo de todas as publicações encontradas. Foram selecionados os artigos que aparentavam atender aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Na segunda fase, os mesmos revisores realizaram, também de forma pareada e independente, a leitura de textos na íntegra de todos os artigos selecionados. Aqueles que não obedeciam aos critérios de elegibilidade eram excluídos, com registro das razões para retirada de cada publicação.

Em ambas as fases, quaisquer divergências entre os dois revisores seriam solucionadas por discussão e acordo entre os mesmos. Caso a questão permanecesse não resolvida, um terceiro revisor (Paula Elaine Diniz dos Reis) seria consultado para chegar a uma decisão final.

### 3.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Dois revisores (Natássia Ferreira Navarro e Rachel Ruzza) realizaram a coleta de dados de forma independente. Um terceiro revisor (Ricardo de Alencar Vilela) realizou a conferência de todas as informações e solucionou as divergências por discussão e acordo mútuo. Caso necessário, um autor especialista convidado (Rafael Gadia) poderia ser envolvido para uma decisão final.

### 3.8 ITENS DE DADOS

Definiu-se previamente os dados que foram extraídos dos estudos selecionados, os quais são relativos a: características dos estudos (autor, ano de publicação, país do coordenador do estudo, temporalidade da coleta de dados), características das populações (tamanho da amostra, idade), características da doença (número de lesões e localização das metástases tratadas com SBRT, categoria de risco da doença primária, valores de PSA antes do SBRT), informações quanto ao tratamento da doença primária (modalidade aplicada, tempo mediano entre tratamento primário e o SBRT), características da intervenção (método de re-estadiamento, equipamento de SBRT utilizado, uso de hormonoterapia), tempo de seguimento mediano, desfechos oncológicos (sobrevida livre de progressão, controle local, sobrevivida livre de hormonoterapia, sobrevivida câncer-específica, sobrevivida global), padrões de recorrência clínica, fatores preditivos de recorrência e toxicidade (taxas de toxicidade aguda e tardia).

Quando necessário, informações adicionais foram solicitadas aos autores dos estudos identificados. Questões importantes foram então esclarecidas sobre os dados apresentados.

### 3.9 RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada com auxílio do Joanna Briggs Institute (JBI) *Critical Appraisal Checklist for Case Series* (50), uma ferramenta validada para uso em séries de casos. Esta contém 10 itens em relação a [1] clareza dos critérios de inclusão, [2] avaliação da doença realizada de forma padronizada e confiável, [3] uso de instrumentos validados [4] inclusão consecutiva de participantes, [5] completa inclusão de participantes [6] dados demográficos dos participantes, [7] informações clínicas dos indivíduos, [8] clareza na apresentação de resultados, [9] clareza na identificação demográfica do local/clínica onde foi realizado e [10] aplicação de análise estatística apropriada. O JBI *Critical Appraisal*

*Checklist for Case Series*, juntamente com seu guia para aplicação, são apresentados no Anexo B.

Para cada item, as respostas foram julgadas como sim (S), não (N), incerto (I) ou não aplicável (NA). Com propósito de auxílio na avaliação global de cada estudo, somou-se o número de S aplicados, o que gera uma pontuação variando de 0 a 10. Considerou-se pontuação maior ou igual a 7 favorecendo a determinação de baixo risco de viés em cada estudo.

Dois revisores (Natássia Ferreira Navarro e Rachel Ruzza) realizaram a avaliação de forma independente. Com auxílio de um terceiro revisor (Ricardo de Alencar Vilela), discordâncias foram solucionadas em comum acordo.

### 3.10 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO

Os desfechos primários foram sobrevida livre de progressão e taxas de toxicidade aguda e tardia. Além disso, avaliou-se sobrevida livre de hormonoterapia, controle local das lesões, sobrevida câncer-específica, sobrevida global, padrão de recorrência após SBRT e fatores preditivos de falha do tratamento. Considerou-se medidas de frequência, médias e medianas, assim como medidas de associação para desfechos dicotômicos.

### 3.11 SÍNTESE DOS RESULTADOS

A combinação de dados dos estudos incluídos foi realizada por síntese descritiva qualitativa. Planejou-se o agrupamento estatístico dos dados, caso os estudos fossem considerados combináveis e homogêneos em relação ao desenho, intervenções e desfechos. Avaliou-se a heterogeneidade entre os estudos considerando-se diferenças clínicas (participantes, intervenções e resultados), metodológicas (desenho e risco de viés) e estatísticas (efeito dos estudos).

### 3.12 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

A qualidade da evidência foi avaliada utilizando-se o *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), o qual trata-se de um sistema de classificação dessa qualidade, apropriado para uso em revisões sistemáticas e outras formas de sínteses de evidências. Utilizou-se a ferramenta eletrônica GRADEpro GDT (Copenhague, Dinamarca), oferecida gratuitamente pelo GRADE *Working Group*, em associação com a *Cochrane Collaboration* e *Members of McMaster University*, para sumarização dos achados (51,52).

Os critérios para essa avaliação foram: desenho do estudo, risco de viés, imprecisão, inconsistência, avaliação indireta, gradiente dose-resposta, magnitude do efeito e todos os fatores plausíveis que poderiam alterar o efeito estimado. Então, caracterizou-se a qualidade da evidência como alta, moderada, baixa ou muito baixa (51,52).

***Resultados***

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Por meio de busca sistemática na literatura, identificou-se 3621 referências em cinco bases de dados bibliográficos. Após remoção das duplicatas, restaram 1895 citações para leitura de título e resumo. A busca no Google Acadêmico resultou em 30 citações adicionais. Nenhum artigo foi adicionado por meio de busca manual por referências cruzadas. Logo antes da análise final dos resultados, identificou-se três estudos adicionais reaplicando-se a estratégia de busca nas bases de dados. Seguindo a primeira fase de seleção, 41 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Utilizando-se os critérios de elegibilidade, 27 destes artigos foram excluídos (Figura 7). As justificativas para exclusão estão listadas na Tabela 1. Ao final, 14 estudos (53–66) foram selecionados para extração de dados e realização da síntese qualitativa.

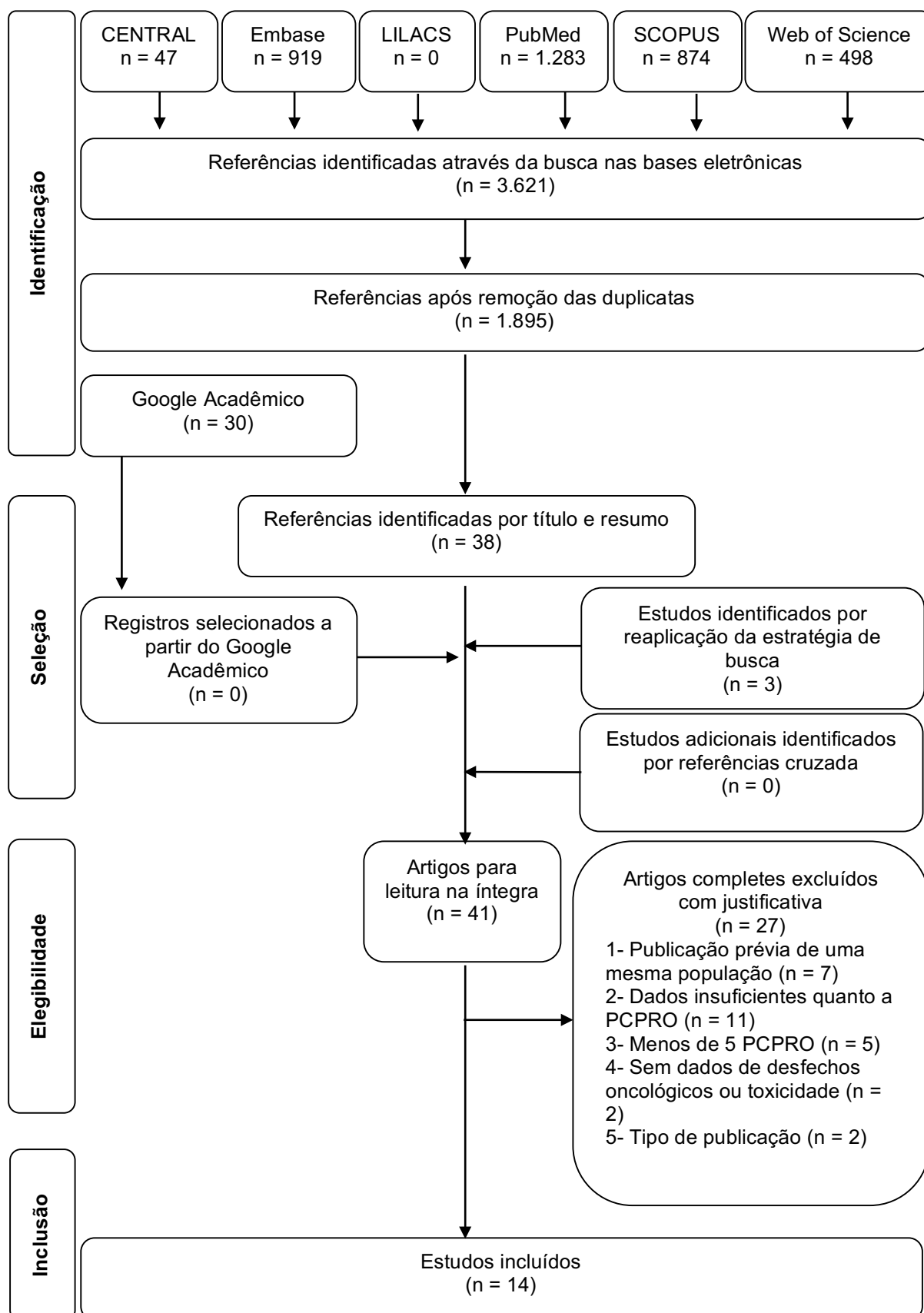


Figura 7 - Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática e critérios de seleção  
 Abreviaturas: PCPRO = Pacientes com câncer de próstata recorrente oligometastático.  
 Fonte: Adaptado de PRISMA.



Tabela 1 - Artigos excluídos após leitura na íntegra (n=27) com respectivas justificativas. Brasília, Brasil, 2017

<b>Autor, ano, referência</b>	<b>Razões para exclusão</b>
Ahmed et al, 2012 (48)	1
Aitken et al, 2015 (67)	2
Azzam et al, 2015 (68)	2
Berkovic et al, 2013 (69)	1
Bhattacharya et al, 2015 (70)	2
Bonomo et al, 2013 (71)	1
Chang et al, 2012 (72)	2
Conde-Moreno et al, 2016 (73)	4
Davis et al, 2013 (74)	2
Huerta Bahena et al, 2015 (75)	3
Jereczek-Fossa et al, 2009 (76)	1
Jereczek-Fossa et al, 2013 (77)	3
Jereczek-Fossa et al, 2014 (78)	2
McDonald et al, 2015 (79)	2
Napieralska et al, 2014 (80)	1
Orecchia et al, 2014 (81)	2
O'Shaughnessy et al, 2016 (82)	3
Ost et al, 2014 (83)	4
Ost et al, 2016a (84)	5
Ost et al, 2016b (85)	5
Owen et al, 2014 (86)	1
Pichon et al, 2016 (87)	2
Ponti et al, 2015 (88)	1
Sridharan et al, 2016 (89)	3
Ursino et al, 2016 (90)	2
Wong et al, 2016 (91)	3
Wowra et al, 2008 (92)	2

1. Publicação prévia de um mesmo grupo de pesquisa, com a mesma publicação;
2. Dados insuficientes sobre os pacientes com câncer de próstata recorrente oligometastático;
3. Nenhum ou menos de 5 pacientes incluídos com câncer de próstata recorrente oligometastático;
4. Não reportado dados sobre desfechos oncológicos ou toxicidade;
5. Excluído devido ao desenho de estudo ou tipo de publicação.

Fonte: Autoria própria.

## 4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A Tabela 2 descreve as características dos estudos e pacientes incluídos. Todos os artigos foram publicados em língua inglesa. Sete deles foram realizados na Itália, dois na Polônia e dois na Alemanha, enquanto Bélgica, Holanda e Estados Unidos da América tiveram um estudo cada. Todos foram publicados entre 2011 e 2017. Nove deles tiveram suas publicações realizadas a partir de 2016.

Quanto ao desenho, não se identificou nenhum estudo clínico randomizado. Encontrou-se 13 séries de casos/coortes com braço único (53–64,66). Um estudo é de caso-controle (65). Em relação à temporalidade da coleta de dados, tem-se cinco pesquisas prospectivas (54–56,61,63) e nove retrospectivas (53,57–60,62,64–66). O tempo de seguimento mediano variou entre 10,2 a 36,6 meses (Tabela 3).

Continua

Tabela 2 - Resumo das características descritivas e das informações dos pacientes dos artigos incluídos. Brasília, Brasil, 2017

Autor, Referência Ano, País*	Temporalidade da coleta de dados	n° de pacientes, <i>n</i>	n° de lesões, <i>n</i>	Idade mediana, em anos (amplitude)	Categoria de risco da doença primária: baixo / médio / alto, <i>n</i>	Tempo mediano entre tratamento primário e SBRT, em meses (amplitude)	Valor mediano de PSA no momento da SBRT em ng/mL (amplitude)	Localização das metástases, <i>n</i>	Método de re- estadiamento	Pacientes em hormonoterapia no momento da SBRT, <i>n</i> (%)
<b>Casamassima, (53) 2011, Itália</b>	Retrospectiva	25	25	PR: 68 (-) EBRT: 63 (-) PR+EBRT: 67 (- )	-	PR: 36,7 (-) EBRT: 12 (-) PR+EBRT 12 (-)	PR: 9,2 EBRT: 20 PR+EBRT: 2,9	LFN: 25	Colina PET/CT	0 (0)
<b>Jereczek-Fossa, (54) 2012, Itália</b>	Prospectiva	34	19	68 (57-82)	4 / 9 / 18 Desconhecido: 3	66 (24-180)	N1: 1,8 (0,2- 15,5) M1: 10,7 (0,3- 38,3)	LFN pélvicos: 16 LFN distantes: 2 Ossos: 1	Colina PET/CT	N1: 12 (75) M1: 2 (67)
<b>Muacevic, (55) 2013, Alemanha</b>	Prospectiva	40	64	66 (47-81)	-	-	5,4 (1,4-8,2)	Ossos: 64	Colina PET/CT	19 (47)
<b>Decaestecker, (56) 2014, Bélgica</b>	Prospectiva	50	70	59 (55-62)	1 / 16 / 33	58 (35-88)	5,1 (2,0-8,6)	LFN pélvicos: 24 LFN distantes: 3 Ossos: 22 Fígado: 1	FDG PET/CT ou Colina PET/CT ou TC	35 (70)
<b>Deti, (57) 2015, Itália</b>	Retrospectiva	30	39	64 (52-79)	0 / 6 / 24	76 (5-222)	10,3 (0,6-100)	LFN pélvicos: 39	Colina PET/CT ou TC ou RM	14 (46)
<b>Muldermans, (58) 2016, EUA</b>	Retrospectiva	66	81	61 (44-78)	1/ 12 / 31	-	1,9 (0-32)	LFN: 5 Ossos: 61 Fígado: 1	Colina PET/CT e/ou RM ou cintilografia	-
<b>Napieralska, (59) 2016, Polónia</b>	Retrospectiva	18	31	69 (58-80)	-	46 (0-149)	4,7(0-15,6)	LFN pélvicos: 31 Ossos: 1 Outros: 1	Colina PET/CT ou TC ou RM	18 (100)
<b>Ingresso, (60) 2016, Itália</b>	Retrospectiva	40	47	74 (58-83)	5 / 6 / 29	37 (11-216)	4,2 (0,4-17,9)	LFN pélvicos: 40 LFN distantes: 7	Colina PET/CT	19 (47)

Tabela 2 - Resumo das características descritivas e das informações dos pacientes dos artigos incluídos. Brasília, Brasil, 2017

Autor, Referência Ano, País*	Temporalidade da coleta de dados	n° de pacientes, <i>n</i>	n° de lesões, <i>n</i>	Idade mediana, em anos (amplitude)	Categoria de risco da doença primária: baixo / médio / alto, <i>n</i>	Tempo mediano entre tratamento primário e SBRT, em meses (amplitude)	Valor mediano de PSA no momento da SBRT em ng/mL (amplitude)	Localização das metástases, <i>n</i>	Método de re- estadiamento	Pacientes em hormonoterapia no momento da SBRT, <i>n</i> (%)	
<b>Pasqualetti, (61) 2016, Itália</b>	Prospectiva	29	45	69 (50-79)	-	11,5 (6-17)	3,43 (-)	LFN pélvicos: 18 LFN distantes: 7 Ossos: 20	Colina PET/CT	0 (0)	
<b>Napieralska, (62) 2016, Polónia</b>	Retrospectiva	51	71	66 (51-84)	-	3 (0,7-78,5)	2,2 (0-387,2)	LFN pélvicos: 15 Ossos: 56	Colina PET/CT ou TC ou cintilografia	46 (90)	
<b>Jereczek-Fossa, (63) 2017, Itália</b>	Prospectiva	94	124	70 (65-76)	-	61 (41-109)	3,5 (1,6-6,1)	LFN pélvicos: 75 LFN distantes: 49	Colina PET/CT, RM, e TC	34 (36)	
<b>Triggiani, (64) 2017, Itália</b>	Retrospectiva	<b>NCR</b>	100	139	67 (49-81)	5 / 21 / 74	44 (-)	2,4 (0,33-36)	LFN pélvicos: 83 LFN distantes: 34 Ossos: 22	Colina PET/CT ou TC e Cintilografia	24 (24)
		<b>CR</b>	41	70	65 (50-81)	0 / 6 / 35	-	4 (-)	LFN: 49 Ossos: 21		-
<b>Bouman-Wammes, (65) 2017, Holanda</b>	Retrospectiva	43	54	68 (52-81)	-	56 (11-98)	4,5 (-)	LFN: 42 Ossos: 12	Colina PET/CT	14 (32)	
<b>Habl, (66) 2017, Alemanha</b>	Retrospectiva	15	20	69 (55-76)	0 / 0 / 15	55,4 (7-208)	2,0 (0,4-11,7)	Ossos: 20	PSMA PET/CT e/ou Colina PET/CT	3 (20)	

\*País do Coordenador do Estudo.

Abreviaturas: CR = Pacientes com neoplasia de próstata resistentes à castração; EBRT = Radioterapia de Feixe Externo; LNF = Linfonodos; M1 = Pacientes com metástases à distância; N1 = Pacientes com metástases apenas em linfonodos regionais; NCR = Pacientes com neoplasia de próstata não resistentes à castração; PET/CT = Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada; PR = Prostatectomia radical; PSMA = Antígeno de membrana específico da próstata; RM = Ressonância Magnética; SBRT = Radioterapia estereotáxica corporal; TC = Tomografia computadorizada.

Fonte: Autoria própria.

Continua

Tabela 3 - Resumo das características das intervenções e dos resultados. Brasília, Brasil, 2017

Autor, ano	Máquina de tratamento de SBRT	Tempo de seguimento mediano, em meses (amplitude)	Sobrevida livre de progressão		Controle local (%)	Sobrevida livre de hormonoterapia		Sobrevida Câncer-específica (%)	Sobrevida global (%)	
			Mediana em meses (95% IC)	Taxas (%)		Mediana em meses (95% IC)	Taxas (%)			
<b>Casamassima et al (53) 2011</b>	LINAC	29 (14,4-48)	-	SLP-b 1 ano: 80 SLP-b 2 anos: 50 SLP-b 3 anos: 17	1 ano: 95 2 anos: 90 3 anos: 90	-	-	-	1 ano: 92 2 anos: 92 3 anos: 92	
<b>Jereczek-Fossa et al (54) 2012</b>	<b>Grupo N1</b>	CyberKnife	21,9 (4,3-35,4)	SLP > 30 (-)	SLP 30 meses: 63,5	100*	-	-	100*	100*
	<b>Grupo M1</b>	CyberKnife	13,7 (3,9-20,2)	SLP 11 (6-16)	SLP 30 meses: 0	100*	-	-	100*	100*
<b>Muacevic et al (55) 2013</b>	CyberKnife	10,2 (3-48)	-	-	2 anos: 95	-	-	-	80*	
<b>Decaestecker et al (56) 2014</b>	LINAC	24 (8-52)	SLP 19 (15-25)	SLP 1 ano: 64 SLP 2 anos: 35	100*	25 (20-30)	1 ano: 82 2 anos: 60	2 anos: 96 5 anos: 90	2 anos: 96 5 anos: 90	
<b>Deti et al (57) 2015</b>	CyberKnife	12 (2-24,9)	-	46*	100*	-	87,5*	-	93,3*	
<b>Muldermans et al (58) 2016</b>	LINAC	16 (3,3-49,2)	-	SLP-b 2 anos: 54 SLP-d 2 anos: 45	2 anos: 82	-	-	-	2 anos: 83	
<b>Napieralska et al (59) 2016</b>	CyberKnife	15,6 (0-33)	-	-	1 ano: 93 2 anos: 70	-	-	88*	1 ano: 100 2 anos: 67	
<b>Ingresso et al (60) 2016</b>	LINAC	23,8 (-)	SLP-b: 24 (-)	SLP-b 2 anos: 44	98*	-	40*	2 anos: 95	2 anos: 95	
<b>Pasqualetti et al (61) 2016</b>	LINAC	11,5 (3-40)	-	SLP-b: 68,9*	100*	39,7 (17-62)	69*	100*	100*	

Tabela 3 - Resumo das características das intervenções e dos resultados. Brasília, Brasil, 2017

Autor, ano	Máquina de tratamento de SBRT	Tempo de seguimento mediano, em meses (amplitude)	Sobrevida livre de progressão		Controle local (%)	Sobrevida livre de hormonoterapia		Sobrevida Câncer-específica (%)	Sobrevida global (%)
			Mediana em meses (95% IC)	Taxas (%)		Mediana em meses (95% IC)	Taxas (%)		
<b>Napieralska et al (62) 2016</b>	CyberKnife	36,6 (0-44,6)	-	-	1 ano: 97 2 anos: 70 3 anos: 30	-	-	-	1 ano: 97 2 anos: 76 3 anos: 70
<b>Jereczek-Fossa et al (63) 2017</b>	LINAC: 84 CyberKnife: 10	18,5 (3-42)	-	SLP 2 anos: 30	2 anos: 84	-	1 ano = 40	97,8*	98,9*
<b>Triggiani et al (64) 2017</b>	<b>Grupo NCR</b>	20,4 (3-72)	SLP-d: 17,7 (-)	SLP-d 1 ano: 64,4 SLP-d 2 anos: 43 SLP-d 3 anos: 26,6	2 anos: 92,8	20,9 (-)	1 ano: 67,4 2 anos: 47,3 3 anos: 31	-	2 anos: 98,1
	<b>Grupo CR</b>	24 (-)	SLP-d: 11 (-)	SLP-d 1 ano: 43,2 SLP-d 2 anos: 21,6	2 anos: 90,2	SLH: 22 (-)	SLTS 1 ano: 74,8 SLTS 2 anos: 41,3 SLTS 3 anos: 29,5	-	2 anos: 93,3
<b>Bouman-Wammes et al (65) 2017</b>	LINAC	31,2 (-)	SLP 31,5 (-)	-	100*	15,6 (11,7-19,5)	-	-	-
<b>Habl et al (66) 2017</b>	LINAC	22,5 (7-53,7)	SLP-b 6,9 (1-28) SLP-d 7,3 (2-54)	-	2 anos: 100	12,3 (2,6-36,1)	-	-	-

\*Taxa relativa ao último seguimento.

Abreviaturas: CR = Pacientes com neoplasia da próstata resistente à castração; IC = Intervalo de confiança; LINAC = Acelerador Linear de Partículas; M1 = Pacientes com metástases à distância; N1 = Pacientes com metástases apenas em linfonodos regionais; NCR = Pacientes com neoplasia da próstata não resistente à castração; SBRT = Radioterapia Estereotóxica Corporal; SLP= Sobrevida livre de progressão; SLP-b = Sobrevida livre de progressão bioquímica; SLP-d = Sobrevida livre de progressão à distância; SLTS = Sobrevida livre de tratamento sistêmico.

Fonte: Autoria própria.

PET/CT realizada com radiofármaco à base de colina foi o método de diagnóstico mais utilizado para a identificação da recorrência clínica, ou seja, para o re-estadiamento dos pacientes. Esta modalidade foi utilizada em todos os estudos (53–66), porém, em seis delas (56–59,62,64) permitiu-se que uma minoria de indivíduos fossem avaliados por métodos com menor acurácia (18F-FDG PET/CT, ressonância magnética, tomografia computadorizada e/ou cintilografia óssea). Em apenas uma pesquisa relatou-se o uso de PET/CT com antígeno prostático específico de membrana (PSMA).

No momento do tratamento das lesões metastáticas com SBRT, a irradiação profilática da pelve foi realizada em 2% dos pacientes (53,64). Esta intervenção é praticada com o intuito de eliminar possíveis focos microscópicos de doença, os quais seriam indetectáveis aos métodos diagnósticos empregados. É realizada por radioterapia externa convencional, tendo como alvo os linfonodos das cadeias pélvicas e também o leito prostático. Ainda no cenário adjuvante à SBRT, o emprego de hormonoterapia não foi padronizado. 37,8% dos pacientes a utilizaram nesse momento, e os critérios para sua realização não foram indicados.

Dez artigos (54–58,60,61,63,65,66) estabeleceram critérios de definição de falha do tratamento com SBRT, seja ela uma recidiva bioquímica (dada pelo aumento de PSA) ou clínica (detecção de lesões). No entanto, a conduta a ser tomada após a constatação da falha não é padronizada entre os estudos. Assim como em seu uso adjuvante, os requisitos para administração de hormonoterapia não foram pré-estabelecidos quando da progressão de doença após SBRT.

Tendo em vista a avaliação da segurança da intervenção pesquisada, dados de toxicidade aguda e tardia foram registrados obedecendo os critérios do *Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer* (RTOG/EORTC) (93) em seis estudos (53,54,59,60,62,63), e do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (94) em cinco outros (56–58,61,64). Tais ferramentas são de distribuição gratuita, amplo uso na prática científica, e estão respectivamente disponíveis pelos endereços eletrônicos de seus desenvolvedores, <https://www.rtog.org/> e <https://ctep.cancer.gov/>. Três artigos não relataram uso de ferramenta para avaliação de toxicidade (55,65,66).

Em respeito a características individuais de alguns estudos, Triggiani et al (64) dividiu sua amostra em duas coortes de pacientes. A primeira se tratava de pacientes com câncer de próstata não resistentes à castração, os quais ele define

como “oligorrecorrentes”. A outra coorte era formada por pacientes com câncer de próstata resistente à castração, e foi denominada como “oligoprogressivos”. Nestes pacientes, a doença progrediu a despeito do bloqueio hormonal, e está relacionada a um pior prognóstico.

Jereczek-Fossa et al (54), em publicação de 2012, incluíram não só pacientes oligometastáticos, mas também indivíduos com recorrência local do câncer de próstata, ou seja, recaída no leito prostático ou anastomose vésico-uretral. Reportou-se independentes desfechos para as séries de casos com recorrência local, regional e à distância. Para a presente análise considerou-se apenas os dois últimos subgrupos. Os dados relativos às características demográficas da amostra, no entanto, não foram relatados de forma discriminada para cada subgrupo.

Já Bouman-Wammes et al (65) incluiu em sua amostra, como grupo controle, dados retrospectivos de 20 pacientes com doença oligometastática, mas que não foram submetidos a SBRT. Para análise, nesta revisão sistemática considerou-se apenas os dados relativos aos pacientes do grupo de intervenção.

#### 4.3 RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO

A avaliação quanto ao risco de viés, realizada individualmente em cada publicação, está representada no Apêndice D. Sete estudos (54,56,58,60,61,63,65) alcançaram a pontuação proposta de 7 respostas sim (S). Os mesmos foram considerados, na avaliação global, como tendo baixo risco de viés.

Na primeira questão do instrumento, sobre a clareza quanto aos critérios de inclusão, seis pesquisas, todas elas retrospectivas, não receberam avaliação positiva (53,57,59,60,62,66). Na segunda pergunta, considerou-se resposta não (N) para todos os estudos que permitiram a inclusão de pacientes, mesmo que em minoria, nos quais o re-estadiamento não foi realizado com PET/CT. Para a questão de número 3, quanto ao uso de métodos validados para a identificação da condição, observou-se principalmente se o estudo descreveu os critérios utilizados para definição de falha do tratamento e, também, se a toxicidade foi registrada por meio de classificações padronizadas.



A maior parte dos estudos não foi claro quanto a consecutividade e a integralidade de inclusão dos participantes (questões 4 e 5), ou seja, se todos os pacientes que se enquadravam nos critérios de elegibilidade, incluindo aqueles com piores resultados clínicos, foram incluídos na análise. Apenas dois estudos registraram tais informações de forma clara, ambos são prospectivos e publicados pelo mesmo grupo de autores (54,63).

Não houve resposta julgada como não aplicável (NA).

#### 4.4 RESULTADOS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS

A Tabela 3, apresentada acima, demonstra os dados relativos a desfechos apresentados por todos os artigos identificados, individualmente. A taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) em 2 anos foi reportada por sete estudos (53,54,56,58,60,63,64). A Figura 8 compara este desfecho em forma de gráfico. A taxa de controle local das lesões metastáticas variou de 82% a 100% entre os artigos considerados como tendo baixo risco de viés. Cinco estudos apresentaram o tempo de sobrevida livre de hormonoterapia (SLH) mediano, o qual esteve entre 12,3 e 39,5 meses (56,61,64–66).

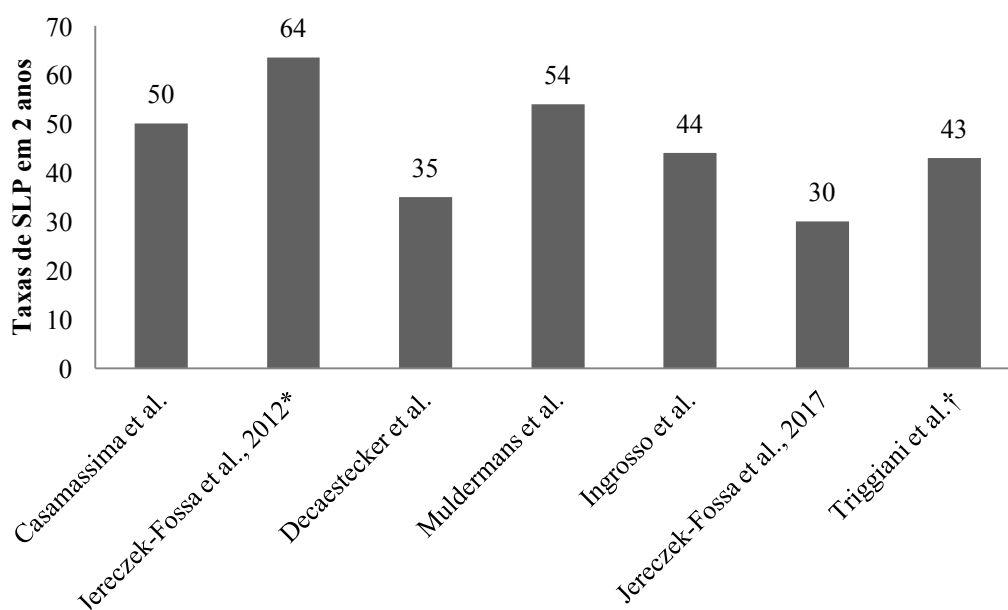


Figura 8 - Taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) em 2 anos. Brasília, Brasil, 2017

\*SLP em 30 meses.

†SLP à distância em pacientes não castração resistentes.

Fonte: Autoria Própria.

Entre os fatores preditivos de falha do tratamento, os quais foram investigados pelos estudos por meio de análise univariada, um curto tempo de duplicação de PSA previamente à SBRT foi correlacionado com piores SLP e SLH em dois estudos (56,64). Já Muldermans et al (58) mostraram correlação entre altos valores de PSA no momento da SBRT com piores taxas de SLP ( $p < 0,05$ ). Um outro estudo (63) demonstrou, também com significância estatística, a correlação entre esse alto valor de PSA e uma pior resposta bioquímica.

As taxas de toxicidade aguda e tardia apresentadas por cada estudo, assim como a sumarização global entre eles, estão demonstradas na Tabela 4 e Tabela 5, respectivamente.

Tabela 4 - Dados de toxicidade aguda associados à radioterapia estereotáxica corporal. Brasília, Brasil, 2017

Tipo de Toxicidade	Casama sima (n=25), n (%)	Jereczek- Fossa (n=19), n (%)	Muacevic (n=40), n (%)	Decaestec ker (n=50), n (%)	Deti (n=30), n (%)	Mulderm ans (n=66), n (%)	Napierals ka (n=18), n (%)	Ingrosso (n=40), n (%)	Pasqualet ti (n=29), n (%)	Napierals ka (n=51), n (%)	Jereczek- Fossa (n=94), n (%)	Triggiani (n=141), n (%)	Bouman- Wammes (n=43), n (%)	Habl (n=15) n (%)	Total (n=661), n (%)
<b>Grau 1</b>															
Gastrointestinal	-	0 (0)	0 (0)	2 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	1 (1.0)	6 (4.2)	1 (2.3)	0 (0)	<b>10 (1.5)</b>
Genitourinária	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	6 (6.3)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	<b>7 (1.1)</b>
Dor óssea	-	0 (0)	0 (0)	3 (6.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>3 (0.5)</b>
Fratura assintomática	-	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>1 (0.1)</b>
Fadiga	-	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>1 (0.1)</b>
Dor	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (9.0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	<b>7 (1.1)</b>
<b>Grau 2</b>															
Gastrointestinal	0 (0)	0 (0)	5 (12.5)	2 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.6)	0 (0)	<b>10 (1.5)</b>
Genitourinária	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	2 (1.4)	0 (0)	0 (0)	<b>4 (0.6)</b>
Dor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>2 (0.3)</b>
<b>Grau 3</b>															
Genitourinária	0 (0)	1 (5.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>1 (0.1)</b>

Fonte: Autoria própria

Tabela 5 - Dados de toxicidade tardia associados à radioterapia estereotáxica corporal. Brasília, Brasil, 2017

Tipo de toxicidade	Casama sima (n=25), n (%)	Jereczek- Fossa (n=19), n (%)	Muacevic (n=40), n (%)	Decaestec ker (n=50), n (%)	Deti (n=30), n (%)	Mulderm ans (n=66), n (%)	Napierals ka (n=18), n (%)	Ingrosso (n=40), n (%)	Pasqualet ti (n=29), n (%)	Napierals ka (n=51), n (%)	Jereczek- Fossa (n=94), n (%)	Triggiani (n=141), n (%)	Bouman- Wammes (n=43), n (%)	Habl (n=15) n (%)	Total (n=661), n (%)
<b>Grau 1</b>															
Gastrointestinal	-	1 (5.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	1 (5.5)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	<b>3 (0.5)</b>
Genitourinária	-	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	-	2 (11.1)	0 (0)	-	0 (0)	2 (2.1)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	<b>7 (1.1)</b>
Fratura assintomática	-	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>1 (0.1)</b>
<b>Grau 2</b>															
Genitourinária	0 (0)	1 (5.2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3.1)	2 (1.4)	0 (0)	0 (0)	<b>7 (1.1)</b>
<b>Grau 3</b>															
Gastrointestinal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>1 (0.1)</b>
Genitourinária	0 (0)	1 (5.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>1 (0.1)</b>

Fonte: Autoria própria

#### 4.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Ao todo, 661 pacientes (amplitude 15-141) com 899 lesões metastáticas de câncer de próstata tratadas com SBRT (amplitude 19-209) foram identificados em catorze artigos. Quando descrito, cerca de dois terços dos participantes apresentavam doença de alto risco, pela classificação de D'Amico (13,15,16), ao diagnóstico primário.

A frequência por sítio entre as 899 lesões tratadas está demonstrada na Figura 9. No entanto, o padrão de recorrência clínica após SBRT não foi claramente descrito na maioria dos artigos. Por isso, a Figura 10 sumariza somente os dados de 4 estudos em que esse desfecho é dado de forma clara (56,60,61,63). A proporção entre o número de recorrências em cada sítio e o número total de pacientes dentre essas publicações também é descrita.

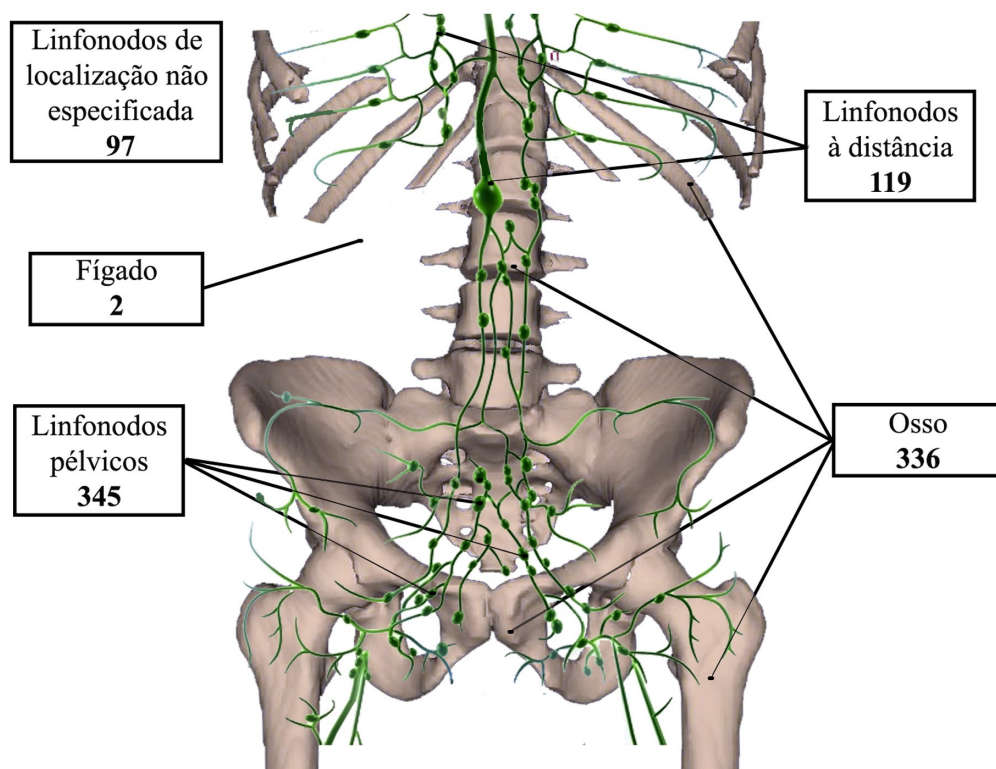


Figura 9 - Localização das metástases tratadas por SBRT. Brasília, Brasil, 2017

Fonte: Autoria própria.

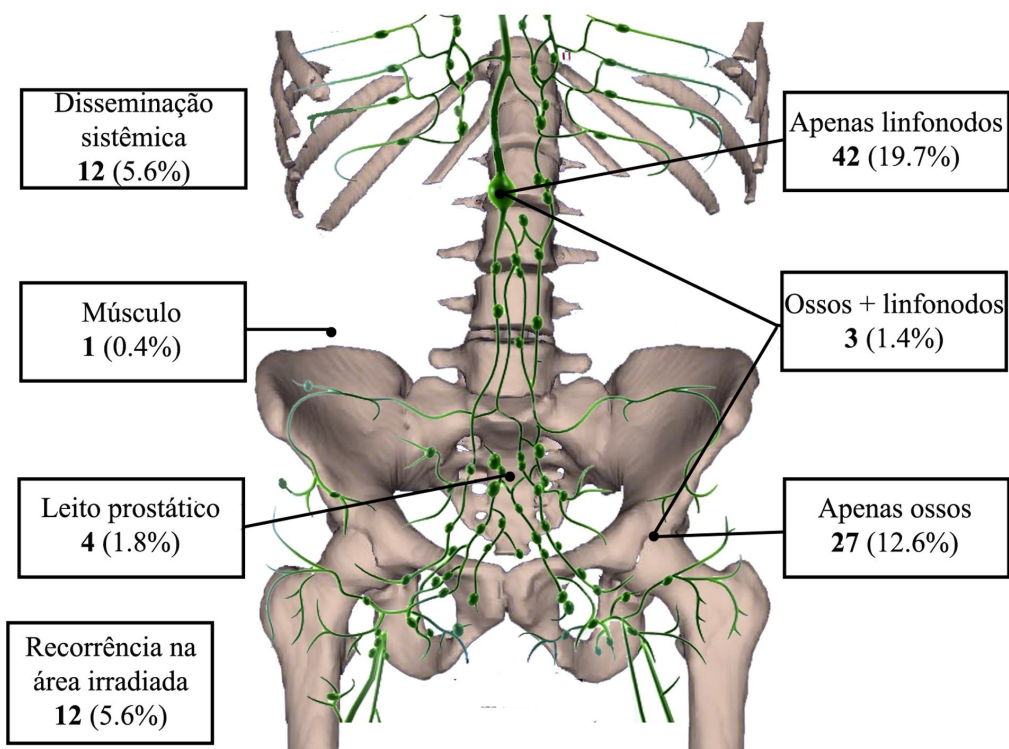


Figura 10 - Padrão de recorrência após SBRT. Brasília, Brasil, 2017

Dados de 213 pacientes fornecidos por 4 estudos nos quais o padrão de recorrência é claramente relatado. A soma das recidivas pós-SBRT em cada local é apresentada em negrito. A proporção de recaídas sobre os pacientes em risco é apresentada entre parênteses.

Fonte: Autoria própria.

Vários esquemas de dose de radioterapia foram utilizados pelos estudos. Destaca-se o mais utilizado, com dose de 30 Gy dividida em 3 frações, realizado em 126 tratamentos. O emprego de 24 Gy em 3 frações foi relatado 82 vezes. Em seguida, os mais frequentes esquemas foram feitos em dose única, de 24 Gy (42 sessões) e 16 Gy (38 sessões). Todas as doses e fracionamentos registrados, discriminados por estudo, com suas respectivas frequências, estão demonstradas na Tabela 6.

Continua

Tabela 6 - Esquemas de fracionamento reportados. Brasília, Brasil, 2017

Autor	Dose total (Gy)	n° de frações (n) x dose por fração (Gy)	BED ( $\alpha/\beta=3$ Gy)	n° de lesões tratadas (n)
<b>Casamassima et al, 2011</b>	24	3 x 8	88	7
	30	3 x 10	130	18
<b>Jereczek-Fossa et al, 2012</b>	33	3 x 11	154	16
	36	3 x 12	180	3
<b>Decaestecker et al, 2014</b>	30	3 x 10	130	15
	50	10 x 5	133,3	35
<b>Detti et al, 2015</b>	24	1 x 24	216	8
	27	3 x 9	108	2
	30	3 x 10	130	10
	30	5 x 6	90	5
	36	3 x 12	180	9
<b>Napieralska et al, 2016a</b>	24	3 x 8	88	6
	25	2 x 12,5	129,1	1
	30	5 x 6	90	1
	30	3 x 10	130	14
	36	3 x 12	180	6
<b>Muldermans et al, 2016</b>	45	3 x 15	270	3
	16	1 x 16	101,3	38
	18	1 x 18	126	21
	19	1 x 19	139,3	1
	24	1 x 24	216	11
<b>Pasqualetti et al, 2016</b>	30	3 x 10	130	6
	50	5 x 10	216,7	4
<b>Pasqualetti et al, 2016</b>	24	1 x 24	216	23
	27	3 x 9	108	22
<b>Ingrosso et al, 2016</b>	12	1 x 12	60	1
	25	5 x 5	66,7	1
	30	4 x 7,5	105	1
	30	5 x 6	90	6
	32	4 x 8	117,3	1
	35	5 x 7	116,7	23
	40	5 x 8	146,7	13
50	5 x 10	216,7	1	

Tabela 6 - Esquemas de fracionamento reportados. Brasília, Brasil, 2017

<b>Autor</b>	<b>Dose total (Gy)</b>	<b>n° de frações (n) x dose por fração (Gy)</b>	<b>BED (<math>\alpha/\beta=3</math> Gy)</b>	<b>n° de lesões tratadas (n)</b>
<b>Napieralska et al, 2016b</b>	6	1 x 6	18	1
	8	1 x 8	29,3	9
	10	1 x 10	43,3	1
	12	1 x 12	60	1
	15	1 x 15	90	2
	16	2 x 8	58,7	12
	18	2 x 9	72	1
	18	3 x 6	54	4
	20	2 x 10	86,7	6
	21	3 x 7	70	1
	22	2 x 11	102,7	3
	24	3 x 8	88	4
	24	2 x 12	120	2
	25	5 x 5	66,7	1
	27	3 x 9	108	1
	30	3 x 10	130	11
36	3 x 12	180	5	
45	3 x 15	270	2	
<b>Jereczek-Fossa et al, 2017</b>	15	3 x 5	40	2
	18	3 x 6	54	3
	24	3 x 8	88	65
	24	4 x 6	72	2
	25	5 x 5	66,7	8
	30	3 x 10	130	23
	30	5 x 6	90	7
	32	4 x 8	117,3	3
36	3 x 12	180	2	
<b>Bouman-Wammes et al, 2017</b>	30	3 x 10	130	29
	35	5 x 7	116,7	10
	45	3 x 15	270	4
<b>Habl et al, 2017</b>	27	5 x 5,4	75,6	1
	30	5 x 6	90	3
	32,5	5 x 6,5	102,9	1
	35	5 x 7	116,6	6
	40	5 x 8	146,6	9

Fonte: Autoria própria.

Considerando a heterogeneidade apresentada no valor de dose por fração entre os diferentes tratamentos, a dose biológica efetiva (BED) foi calculada para cada esquema de fracionamento encontrado. A avaliação de BED é especialmente

importante quando se utiliza altas doses de radiação por fração, o que é característico de SBRT. O câncer de próstata é reconhecidamente um tecido de resposta tardia à radiação, e por isso tem um  $\alpha/\beta$  baixo. Nesta avaliação consideramos uma razão  $\alpha/\beta = 3$  Gy para o CaP, utilizando-se este valor para o cálculo matemático de BED. Tal valor também é considerado adequado para avaliação de toxicidade em tecidos de resposta tardia, como trato urinário e digestivo baixos (95–98). Assim, permite-se comparar os diversos esquemas de fracionamento utilizados. Os valores de BED empregados em cada artigo também estão descritos acima, na Tabela 6, enquanto a síntese de todas as doses reportadas está demonstrada em forma de gráfico na Figura 11.

Dois artigos não descreveram os esquemas de fracionamento empregados. Muacevic et al (55) relata mediana das doses totais de prescrição de 20 Gy (amplitude 16,5-22). Já Triggiani et al (64) apresentou apenas dados relativos a BED, com mediana de 116 Gy (amplitude 80-216,6), calculados com um  $\alpha/\beta = 3$  Gy.

Apesar dos estudos apresentarem alta homogeneidade em relação às características dos pacientes, observa-se alta heterogeneidade metodológica quanto aos desfechos reportados. Utilizou-se diferentes critérios para determinar a falha do tratamento, além de diferentes desfechos pesquisados. Enquanto alguns avaliam a SLP bioquímica, outros avaliam a SLP clínica, por exemplo. Ainda, poucos estudos referem de forma clara o desfecho SLH. O uso de hormonoterapia, como já citado, não foi pré-definido no cenário adjuvante ou de progressão. Nenhuma medida de associação para variáveis dicotômicas foi fornecida. Portanto, não se realizou análise quantitativa com meta-análise.



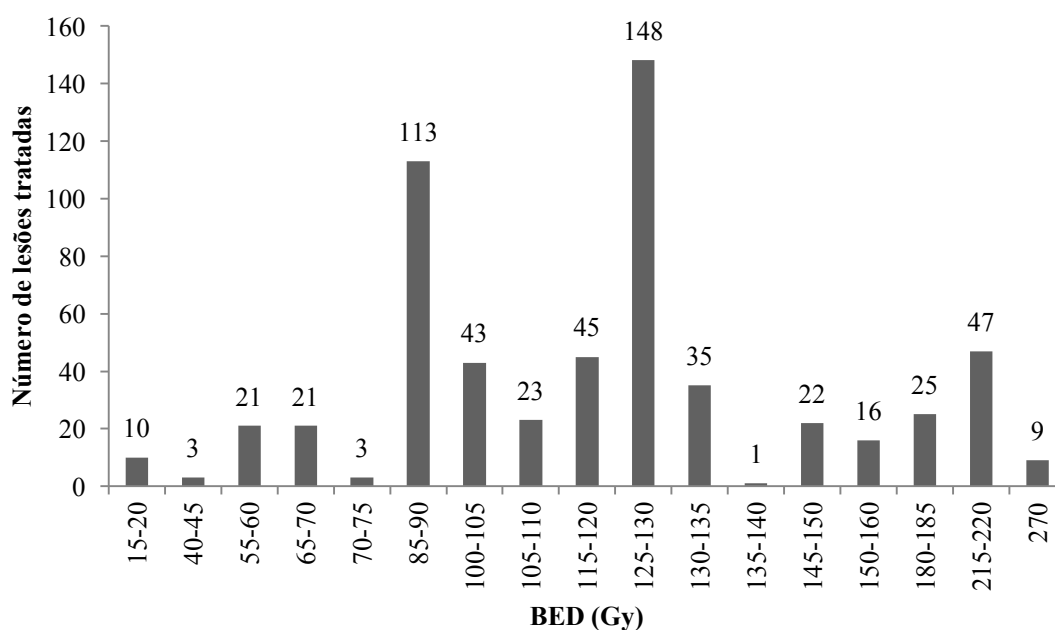


Figura 11 - Soma do número de lesões tratadas em relação à Dose Biológica Efetiva (BED  $\alpha/\beta = 3$  Gy) de todos os esquemas relatados.

#### 4.6 RISCO DE VIÉS ENTRE ESTUDOS

Considerando o desenho dos estudos e os desfechos avaliados, a qualidade da evidência, avaliada pela ferramenta GRADE, foi considerada como baixa. (Apêndice E). Em geral, devido à comparação indireta, a falta de grupos controle nas pesquisas levou à redução da qualidade.

Considerou-se como desfechos críticos a toxicidade aguda e a SLP. Enquanto na primeira graduou-se como moderada, a SLP fez com que a avaliação caísse para baixa qualidade. Além da avaliação indireta, considerou-se também como séria a imprecisão desse último desfecho (SLP foi majoritariamente avaliada por taxas atuariais, já que na maioria dos estudos a SLP mediana ainda não foi atingida). Por outro lado, notou-se um grande efeito da SBRT (controle de doença a longo prazo) e a presença de um fator que provavelmente reduziu o efeito esperado (re-estadiamento com modalidades de menor acurácia).

Quanto a SLH, julgou-se como qualidade de evidência muito baixa. Isso ocorreu devido ao risco de viés dos estudos que apresentaram tal desfecho, à inconsistência dos resultados (intervalos de confiança se cruzam em pequena

margem) e à imprecisão (poucos eventos registrados, já que o uso de ADT não foi previamente determinado). Em contrapartida, avaliou-se o desfecho controle local como alta qualidade, já que um grande efeito foi obtido (taxas de 82% a 100%), presença de gradiente dose-resposta (melhor controle local quando utilizadas doses mais altas de radiação), e o uso de baixas doses em alguns estudos atuando como fator confundidor, possivelmente reduzindo o efeito.

***Discussão***

---

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS

A presente revisão sistemática investigou os dados disponíveis na literatura com finalidade de avaliar a efetividade e a segurança do emprego de radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) como tratamento direto de metástases no câncer de próstata recorrente oligometastático.

Primeiramente, o tratamento local e agressivo das lesões metastáticas requer um método de diagnóstico confiável. Deve-se conhecer a exata localização e volume dos tumores a serem abordados. Além disso, deve-se buscar garantir que todas as lesões presentes sejam devidamente identificadas. Em outras palavras, é essencial que a modalidade de avaliação tenha boa acurácia, com altas sensibilidade e especificidade.

Seis estudos permitiram, em uma minoria de pacientes, a investigação da recidiva com métodos de menor sensibilidade (56–59,62,64). Isso pode se refletir em um insatisfatório número de resultados falso negativos. Assim, alguns pacientes podem ter sido subtratados. Focos metastáticos de menor volume e atividade não seriam detectados, e, portanto, não abordados com SBRT. Tais pacientes provavelmente apresentarão menor sobrevida livre de progressão (SLP), com recidiva precoce das lesões subdiagnosticadas.

O PET/CT com colina, seja o radionuclídeo  $^{11}\text{C}$ -colina ou  $^{18}\text{F}$ -colina, prevaleceu em 13 estudos (53–65) como método mais utilizado no re-estadiamento após o tratamento primário. Em apenas um estudo (66) o PSMA PET/CT foi empregado. Apesar da alta sensibilidade e especificidade do PET/CT com colina, o PSMA tem mostrado ainda maior acurácia. Essa diferença é mais evidente quando avaliados pacientes com  $\text{PSA} < 2 \text{ ng/mL}$ . Ambos apresentam especificidade suficiente para dispensar a necessidade de um método de diagnóstico mais invasivo, como realização de biópsia para análise histopatológica, desde que a história clínica seja compatível (34,36,99). Em estudos futuros, o uso do PSMA pode melhorar os resultados quanto à sobrevida livre de progressão, ou seja, maior capacidade de controlar a doença por longo prazo. Além disso, seu uso pode ter

grande impacto clínico caso utilizado no seguimento do paciente após a intervenção com SBRT. Espera-se que, quando das primeiras elevações de PSA, a doença possa ser novamente diagnosticada de forma precoce, ainda no estado oligometastático. Nesse momento, uma nova abordagem com SBRT poderia ser realizada, mais uma vez postergando a administração de tratamentos sistêmicos paliativos. Dessa forma, poderíamos esperar maior sobrevida livre de hormonoterapia (SLH).

Em adição aos estudos incluídos nessa revisão, é de grande relevância a análise de artigos publicados por Ost et al, em 2016. Foi realizada análise combinada de toda a evidência disponível até aquele momento (48,53–56,67,100), utilizando-se dados individuais dos participantes. Com um total de 119 pacientes, encontrou-se uma mediana de SLP à distância de 21 meses (intervalo de confiança [IC] 95%, 15-27). As taxas de SLP à distância em 3 e 5 anos foram de 31% e 15%, respectivamente. Em análise univariada, buscou-se identificar fatores preditivos de falha após abordagem com SBRT. Foi encontrada correlação entre melhores taxas de controle local e BED > 100 Gy, utilizando-se razão  $\alpha/\beta = 3$  ( $p=0,01$ ). Nenhuma outra variável avaliada mostrou correlação estatisticamente significativa com SLP à distância ou controle local (84).

Com semelhante análise combinada, Ost et al publicou dados sobre 72 pacientes, com os quais seria possível a avaliação do padrão de recorrência após SBRT. Com o seguimento mediano de 3 anos, 41 pacientes (57%) foram diagnosticados com progressão à distância e três (4%) com recorrência local. 88% dos pacientes com progressão apresentaram 3 ou menos focos metastáticos no momento do diagnóstico. Esse resultado reforça a possibilidade de benefício com repetidas sessões de SBRT. Ou seja, levando em conta que a grande maioria dos pacientes tiveram recorrência ainda de forma oligometastática, mais uma vez eles poderiam se beneficiar de um tratamento local das lesões (85).

Entre os dados provindos dos estudos incluídos na presente revisão, a mediana de SLP esteve por volta de 1 a 3 anos. Habl et al (66) apresentaram piores resultados, com 6,9 (IC 95%, 1-28) meses de SLP bioquímica e 7,3 (IC 95%, 2-54) meses de SLP à distância. Sobretudo devido ao reduzido número de pacientes na amostra ( $n = 15$ ), nota-se que os intervalos de confiança são muito amplos. Oito estudos não relataram a mediana de SLP, provavelmente devido ao tempo de

seguimento ainda insuficiente para que esse desfecho seja atingido (53,55,57–59,61–63).

Sete estudos (53,54,56,58,60,63,64) relataram claramente as taxas de SLP. Quando analisada em 1 ano, esteve entre 64% e 80%. A SLP em 2 anos esteve entre 21,6% e 63,5%, enquanto o pior resultado provém da série de pacientes com doença castração resistente no estudo de Triggiani et al (64). Esses resultados mostram, apesar de limitações, o potencial de SBRT em promover o controle da doença por um significativo período de tempo. Grande parte dos pacientes ainda permaneceram livres de doença ao fechamento desses estudos. No entanto, o tempo de seguimento ainda não é suficiente para que possamos estabelecer a taxa de pacientes que poderiam ser curados da doença metastática por meio de SBRT.

Como já discutido, o benefício do controle das lesões pode ser traduzido na prorrogação do uso de hormonoterapia e quimioterapia, poupando o paciente dos efeitos adversos provindos dos tratamentos sistêmicos. Nesse contexto, cinco estudos (56,61,64–66) apresentaram a SLH mediana, mantida entre 12,3 e 39,7 meses. Novamente, o pior resultado foi relatado por Habl et al (66), com amplo índice de confiança 95% (2,3-36,1 meses). Pasqualetti et al (61), o qual apresentou a maior mediana de SLH (36,1 meses), também apresenta amplo IC95% (17-62 meses) em estudo prospectivo com curto tempo de seguimento mediano (11,5 meses). Notamos, então, consistência com os resultados obtidos quanto à SLP, isto é, mediana por volta de 1 a 3 anos de pacientes livres de doença e hormonoterapia. Dois estudos relataram taxas de SLH em 2 anos. Decaestecker et al (56), em estudo prospectivo com baixo risco de viés, apresenta 60%, enquanto Triggiani et al (64), em estudo multicêntrico retrospectivo com grande amostra, mas maior risco de viés, tem 47,3% de SLH em 2 anos.

Os artigos apresentaram excelentes taxas de controle local das lesões tratadas com SBRT. Entre os artigos tidos como baixo risco de viés, esta ficou entre 82% e 100%. Em geral, estudos que utilizaram variados esquemas de fracionamento, permitindo tratamentos com BED mais baixos, obtiveram piores taxas de controle local (58,59,62,63). Muldermans et al (58) abordou 81 lesões com SBRT, sendo 47% desses tratamentos com dose única de 16 Gy (BED = 101,3 Gy). Nos 53% restantes utilizou-se BED > 125 Gy. Com uma taxa de controle local em toda amostra de 82% em 2 anos, todas as falhas notadas foram naqueles pacientes que utilizaram a dose mais baixa. Napieralska et al (62), com taxas de 70% e 30% em 2

e 3 anos, respectivamente, permitiu até mesmo tratamentos em dose única com 6 Gy ou 8 Gy. 60% dos pacientes receberam BED < 100 Gy.

Em contraste, em todos os artigos os quais utilizaram exclusivamente esquemas com BED  $\geq 108$  Gy ( $\alpha/\beta = 3$  Gy), não foi registrado nenhuma falha dentro do volume irradiado. Isto é, conseguiu-se 100% de controle local até o último seguimento de todos esses pacientes (54,56,61,65). Recomenda-se, portanto, doses mais altas para controle das lesões. O esquema mais comumente realizado, 30 Gy em 3 frações, ou doses únicas de pelo menos 18 Gy são boas opções de tratamento.

As taxas de sobrevida global, assim como a sobrevida câncer-específica, estiveram sempre próximas a 100%. No entanto, esses desfechos não são uma boa medida para avaliação da efetividade de SBRT nos pacientes com câncer de próstata oligometastático. Isso pode ser explicado pela história natural da doença, em geral com crescimento indolente. Os pacientes têm uma longa expectativa de vida, e, caso ocorra progressão de doença, são submetidos a uma grande diversidade de tratamentos sistêmicos, entre hormonoterapia e quimioterapia. Tantas variáveis, além de possíveis comorbidades relacionadas à faixa etária, também irão influenciar na taxa de sobrevida global. Assim, um tempo de seguimento muito longo, com adequado controle de variáveis, é necessário para sua análise, tornando-a complexa e onerosa.

Quanto à segurança relacionada à intervenção avaliada, apenas três estudos não relataram o critério de avaliação utilizado (55,65,66). Seis artigos (53,54,59,60,62,63) aplicaram os critérios do RTOG/EORTC (93), enquanto outros cinco (56–58,61,64) aplicaram o CTCAE (94). As ferramentas podem ser consideradas comparáveis quanto às graduações de toxicidades aqui abordadas. Então, além da análise individual dos resultados de cada estudo, realizou-se análise combinada das taxas encontradas.

Os tipos de efeitos adversos mais comumente relatados foram aqueles relacionados ao trato gastrointestinal, seja náuseas ou diarreia. Os efeitos grau 1 representam sinais e sintomas brandos, os quais usualmente não necessitam de intervenção médica. A taxa global de toxicidade aguda gastrointestinal grau 1 foi 1,5%. O mesmo valor foi encontrado para grau 2. Já quanto àquelas relacionadas ao trato genitourinário, encontrou-se 1,1% para grau 1 e 0,6% para grau 2. Dor com graduação 2 foi relatada em apenas 0,3% de todos os pacientes identificados.

Somente um paciente foi diagnosticado com reação aguda grau 3, sendo ela genitourinária.

Quanto aos efeitos tardios, apenas 0,5% e 1,1% apresentaram sintomas grau 1 gastrointestinais e genitourinários, respectivamente. Em sete pacientes (1,1%) registrou-se alguma toxicidade tardia grau 2, e em dois indivíduos (0,2%) grau 3. Portanto, observando os perfis de toxicidade aguda e tardia identificados, podemos considerar a SBRT como prática segura no tratamento dos pacientes com lesões metastáticas de câncer de próstata em linfonodos ou ossos.

Outro desfecho que poderia demonstrar o impacto da SBRT sobre esses indivíduos seria a avaliação sistematizada de qualidade de vida. Sendo um resultado relatado pelos próprios pacientes, pode auxiliar na escolha do melhor manejo para esse cenário. Sua análise pode ser feita de forma quantitativa, o que permite comparar estatisticamente os resultados das condutas utilizando-se a SBRT, a observação até a progressão de doença ou o tratamento paliativo sistêmico no cenário oligometastático. Levando em conta as baixas taxas de toxicidade relacionadas ao uso de SBRT, além da comodidade que proporciona por ser realizada em poucas sessões, não é esperado que a intervenção tenha impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes. Porém, o desfecho não foi relatado pelos artigos incluídos, devendo ser devidamente avaliado e comparado com resultados de pacientes que são submetidos às outras condutas disponíveis.

O padrão de recorrência após a intervenção foi claramente detalhado e discriminado em 4 publicações (56,60,61,63), como mostrado na Figura 10. Dentre os 213 participantes desses quatro estudos, em apenas 12 (5,6%) foi relatado recorrência inicial já como disseminação sistêmica. 42 (19,7%) recorreram inicialmente apenas em linfonodos, e 27 (12,6%) apenas em ossos. Os resultados são condizentes com a análise de Ost et al (85). Sugere-se que esses indivíduos seriam candidatos a repetidas sessões de SBRT no momento da falha, estendendo por ainda mais tempo a sobrevida livre de doença.

Quanto aos possíveis tratamentos adjuvantes à SBRT, a hormonoterapia pode ser administrada como tentativa de aumento da SLP. Foi utilizada em 37,8% dos pacientes avaliados. Os critérios de escolha para seu uso não foram pré-estabelecidos. Apesar de provavelmente melhorar a SLP, impedindo o surgimento precoce de novas lesões, seu emprego na adjuvância é paradoxo ao racional do tratamento focal e agressivo das lesões metastáticas. A proposta é que o paciente



permaneça por mais tempo sem doença, mantendo as altas taxas de sobrevida global, porém com a mínima possível exposição a efeitos adversos.

De forma semelhante, a irradiação profilática das cadeias de drenagem pélvica e para-aórtica foi reportada em 2% dos casos. Tal terapêutica poderia aumentar o controle de doença em áreas não abrangidas pela SBRT, eliminando focos microscópicos de doença. Porém, a radioterapia convencional com grandes volumes de tratamento está relacionada a possíveis toxicidades observadas nos tecidos sadios adjacentes (101,102). Com os recentes adventos diagnósticos provenientes da Medicina Nuclear, como o PSMA PET/CT, e considerando a elevada sensibilidade desses novos métodos (35,36,99), torna-se dispensável a irradiação profilática das cadeias linfonodais.

Como percebemos, o interesse no manejo dos pacientes oligometastáticos é crescente. Nove dos artigos incluídos na análise foram publicados a partir de 2016. Assim, por meio de busca na ferramenta *ClinicalTrials.gov*, identificou-se pelo menos quatro estudos prospectivos e randomizados em andamento.

O projeto nomeado como STOMP *trial* (NCT01558427) é um estudo fase 2 desenvolvido pelo Departamento de Rádio-oncologia do Hospital Universitário de Gante, na Bélgica. Tem como objetivo comparar o tratamento direto de metástases, seja com cirurgia ou SBRT, à vigilância ativa. Segundo informações do próprio autor, a pesquisa está em análise final e será submetida a publicação ainda em 2017. Com desenho semelhante, o ORIOLE *trial* (NCT02680587) está comparando SBRT à observação sem intervenção imediata. Enquanto isso, o projeto com registro NCT02685397 estuda o manejo dos pacientes já em estágio castração resistente. Por último, o CORE *trial* está avaliando a aplicação de SBRT como tratamento das metástases, comparada ao manejo convencional em doença oligometastática. Este inclui também pacientes com neoplasias malignas em mama e pulmão, além daqueles com CaP.

## 5.2 LIMITAÇÕES

A limitação mais considerável quanto a evidência em questão é a falta de um estudo clínico controlado e randomizado, o qual compare a intervenção com a

conduta usual. A comparação indireta a torna menos confiável. Ainda, podemos dizer que os dados são relativamente precoces, já que nenhum estudo apresentou um tempo de seguimento mediano maior de 4 anos. A sobrevida livre de progressão mediana não foi atingida (ou não relatada) em oito artigos (53,55,57–59,61–63). Esse período de tempo é insuficiente para que se possa avaliar a capacidade de cura da doença oligometastática por meio de abordagem focal das metástases.

A análise da SLP também é dificultada devido à não padronização dos critérios de falha. A maioria dos artigos (54–58,60,61,63,65,66) pré-definiu tais critérios, porém eles diferem entre si. Há heterogeneidade nesse ponto, já que o desfecho utilizado em alguns estudos foi de SLP bioquímica (aumento de PSA), outros utilizaram a SLP clínica (surgimento de lesões diagnosticadas por imagem). Em geral, a falha bioquímica precede a falha clínica. Por isso, espera-se menores valores no desfecho de SLP bioquímica.

Dentre as terapias sistêmicas oferecidas aos participantes, o tipo, a duração e o momento de administração não foram padronizado. Essas variáveis são potenciais fatores confundidores, contribuindo para a heterogeneidade da amostra quanto às intervenções aplicadas. Como os critérios para introdução de hormonoterapia, tanto no cenário adjuvante quanto na progressão, não foram pré-estabelecidos, tem-se heterogeneidade também em desfechos pesquisados pelos estudos. Uma avaliação global dos resultados se torna mais difícil, reduzindo a qualidade de evidência quanto à sobrevida livre de hormonoterapia.

***Conclusão***

---

## 6 CONCLUSÃO

Quanto à efetividade da radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) no manejo de pacientes com câncer de próstata recorrente oligometastático, os resultados encontrados são bastante promissores. A abordagem tem o potencial de oferecer o controle de doença a longo prazo. Nesse período, o paciente pode ser poupado dos efeitos adversos relacionados à hormonoterapia, sem que as taxas de sobrevida global sejam prejudicadas.

As taxas de controle local das lesões irradiadas são próximas a 100%, especialmente quando utilizados esquemas de fracionamento com altas doses (BED  $\geq 108$  Gy,  $\alpha/\beta = 3$  Gy). Recomenda-se uso de esquemas como 30 Gy divididos em 3 frações (10 Gy/dia), ou dose única  $\geq 18$  Gy de dose absorvida.

As taxas de toxicidade relacionadas à intervenção, tanto agudas como tardias, foram mínimas. Logo, a SBRT pode ser considerada segura para tratamento de lesões metastáticas, em linfonodos e ossos, nos pacientes com câncer de próstata oligometastático.

No entanto, para mudança definitiva de conduta na rotina clínica, são necessários dados mais sólidos provindos de estudos clínicos randomizados. Sugere-se que novos protocolos utilizem métodos diagnósticos com boa acurácia para re-estadiamento e reavaliação no seguimento dos indivíduos. O uso de hormonoterapia deve ser controlado, seja no cenário adjuvante ou na progressão. Avaliação de qualidade de vida pode auxiliar na estimativa do impacto de SBRT sobre os participantes.

## ***Referências***

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. Scardino PT, Linehan WM. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4<sup>o</sup> ed. Scardino PT, Linehan WM, organizadores. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2011. 973 p.
2. Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6<sup>o</sup> ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2013. 1936 p.
3. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. agosto de 2016;43(3):279–88.
4. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. *World Heal Organ*. 2014;1–2.
5. DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 10<sup>o</sup> ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015. 2280 p.
6. Lichtenstein P, Holm N V., Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 13 de julho de 2000;343(2):78–85.
7. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. junho de 2003;91(9):789–94.
8. Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative Value of Race, Family History and Prostate Specific Antigen as Indications for Early Initiation of Prostate Cancer Screening. *J Urol*. setembro de 2014;192(3):724–9.
9. Henderson BE, Lee NH, Seewaldt V, Shen H. The influence of race and ethnicity on the biology of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(9):648–53.
10. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136(5):E359-86.
11. INCA. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. 2016. 1-124.
12. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*.

- janeiro de 1969;23(1):24–34.
13. D’Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 16 de setembro de 1998;280(11):969–74.
  14. Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM, Harris MJ, St Clair SR, Gomella L, et al. Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology*. fevereiro de 1995;45(2):270–4.
  15. D’Amico A V., Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 15 de julho de 2002;95(2):281–6.
  16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. 2017;
  17. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J*. abril de 2012;6(2):121–7.
  18. Egner JR. *AJCC Cancer Staging Manual*. *JAMA*. 2010;304(15):1726.
  19. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. outubro de 2015;40(2):1.
  20. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler T V., Yeh N, Raben D, Flaig TW, et al. The prognostic significance of Gleason scores in metastatic prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. julho de 2014;32(5):707–13.
  21. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, et al. Metastasis After Radical Prostatectomy or External Beam Radiotherapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer: A Comparison of Clinical Cohorts Adjusted for Case Mix. *J Clin Oncol*. 20 de março de 2010;28(9):1508–13.
  22. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, et al. Comparison of Tumor Control and Toxicity Outcomes of High-dose Intensity-modulated Radiotherapy and Brachytherapy for Patients With Favorable Risk Prostate

- Cancer. Urology. abril de 2011;77(4):986–90.
23. Furubayashi N, Negishi T, Kashiwagi E, Hirata Y, Taguchi K, Hasegawa Y, et al. Usefulness of ultra-sensitive prostate-specific antigen following radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol*. 12 de junho de 2014;2(5):851–7.
  24. Pezaro C, Woo HH, Davis ID. Prostate cancer: measuring PSA. *Intern Med J*. maio de 2014;44(5):433–40.
  25. Rodríguez-Antolín A, Gómez-Veiga F, Álvarez-Osorio JK, Carballido-Rodríguez J, Palou-Redorta J, Solsona-Narbón E, et al. Factors that predict the development of bone metastases due to prostate cancer: Recommendations for follow-up and therapeutic options. *Actas Urológicas Españolas (English Ed)*. maio de 2014;38(4):263–9.
  26. Tilki D, Kim S II, Hu B, Dall’Era MA, Evans CP. Ultrasensitive prostate specific antigen and its role after radical prostatectomy: A systematic review. *J Urol*. 2015;193(5):1525–31.
  27. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and Salvage Radiotherapy After Prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*. agosto de 2013;190(2):441–9.
  28. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. janeiro de 1995;13(1):8–10.
  29. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 22 de março de 2011;8(6):378–82.
  30. Johnson JT, Branstetter BF. PET/CT in head and neck oncology: State-of-the-art 2013. *Laryngoscope*. abril de 2014;124(4):913–5.
  31. Kirienko M, Sollini M, Lopci E, Versari A, Chiti A. Applications of PET imaging with radiolabelled choline (11C/18F-choline). *Q J Nucl Med Mol Imaging*. março de 2015;59(1):83–94.
  32. Welle CL, Cullen EL, Peller PJ, Lowe VJ, Murphy RC, Johnson GB, et al. 11C-Choline PET/CT in Recurrent Prostate Cancer and Nonprostatic Neoplastic Processes. *RadioGraphics*. janeiro de 2016;36(1):279–92.
  33. Oldan JD, Hawkins AS, Chin BB. (18)F Sodium Fluoride PET/CT in Patients with Prostate Cancer: Quantification of Normal Tissues, Benign Degenerative Lesions, and Malignant Lesions. *World J Nucl Med*. 2016;15(2):102–8.
  34. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and



- 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11–20.
35. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185–90.
  36. Witkowska-Patena E, Mazurek A, Dziuk M. 68Ga-PSMA PET/CT imaging in recurrent prostate cancer: Where are we now? *Cent Eur J Urol*. 2017;70(1):37–43.
  37. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist*. 2012;17(8):1100–7.
  38. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. Vol. 67, *European Urology*. European Association of Urology; 2015. p. 852–63.
  39. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist*. 7<sup>o</sup> ed. Radiobiology for the Radiologist. 2012. 1-576 p.
  40. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment. *Cancer*. 15 de setembro de 2005;104(6):1129–37.
  41. Desai NB, Laine AM, Timmerman RD. Stereotactic ablative body radiotherapy (SAbR) for oligometastatic cancer. *Br J Radiol*. fevereiro de 2017;90(1070):20160500.
  42. Folkert MR, Timmerman RD. Stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) or Stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Adv Drug Deliv Rev*. 15 de janeiro de 2016;109:3–14.
  43. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell*. agosto de 2005;8(2):89–91.
  44. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration. 2011. Available at: <http://handbook.cochrane.org/>
  45. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J*

- Surg. 2010;8(5):336–41.
46. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol serv saúde*. 2014;183–4.
  47. Vilela RA, Faria ET, Ferreira EB, Gadia R, Reis PED. The use of stereotactic body radiotherapy for oligometastatic recurrent prostate cancer treatment: a systematic review. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. CRD42017062556. 2017.
  48. Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol*. 2012;2(November 2011):215.
  49. Pereira MG, Galvão TF. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. *Epidemiol e Serviços Saúde*. junho de 2014;23(2):369–71.
  50. Joanna Briggs Institute. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series. Joanna Briggs Inst Crit Apprais tools. 2016;1–7.
  51. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401–6.
  52. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. The GRADE Working Group. 2013 [citado 31 de março de 2017]. Available at: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
  53. Casamassima F, Masi L, Menichelli C, Bonucci I, Casamassima E, Lazzeri M, et al. Efficacy of eradication radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. 2011;49–55.
  54. Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, Fodor C, Santoro L, Vavassori A, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):889–97.
  55. Muacevic A, D M, Kufeld M, D M, Rist C, D M, et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *URO*. 2013;31(4):455–60.
  56. Decaestecker K, Meerleer G De, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate

- cancer recurrence. 2014;1–10.
57. Detti B, Bonomo P, Masi L, Doro R, Cipressi S, Iermano C, et al. Stereotactic radiotherapy for isolated nodal recurrence of prostate cancer. *World J Urol.* 24 de agosto de 2015;33(8):1197–203.
  58. Muldermans JL, Romak LB, Kwon ED, Park SS, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de junho de 2016;95(2):696–702.
  59. Napieralska A, Miszczyk L, Stapor-Fudzinska M. CyberKnife Stereotactic Ablative Radiotherapy as an Option of Treatment for Patients With Prostate Cancer Having Oligometastatic Lymph Nodes: Single-Center Study Outcome Evaluation. *Technol Cancer Res Treat.* 2016;15(5):661–73.
  60. Ingrosso G, Trippa F, Maranzano E, Carosi A, Ponti E, Arcidiacono F, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience. *World J Urol.* 2016;(September 2008):1–5.
  61. Pasqualetti F, Panichi M, Sainato A, Matteucci F, Galli L, Cocuzza P, et al. [(18)F]Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiat Oncol.* 22 de dezembro de 2016;11(1):9.
  62. Napieralska A, Miszczyk L, Stapor-Fudzinska M. CyberKnife stereotactic radiosurgery and stereotactic ablative radiation therapy of patients with prostate cancer bone metastases. *Neoplasma.* 16 de janeiro de 2016;63(2):304–12.
  63. Jereczek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, Ciardo D, Santoro L, Francia CM, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Isolated Lymph Node Recurrent Prostate Cancer: Single Institution Series of 94 Consecutive Patients and 124 Lymph Nodes. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;1–10.
  64. Triggiani L, Alongi F, Buglione M, Detti B, Santoni R, Bruni A, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. 2017;(April):1–6.
  65. Bouman-Wammes EW, van Dodewaard-De Jong JM, Dahele M, Cysouw MCF, Hoekstra OS, van Moorselaar RJA, et al. Benefits of Using Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metachronous Oligometastases of Hormone-Sensitive Prostate Cancer Detected by [18F]fluoromethylcholine PET/CT. *Clin*

- Genitourin Cancer. 29 de março de 2017;
66. Habl G, Straube C, Schiller K, Duma MN, Oechsner M, Kessel KA, et al. Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). *BMC Cancer*. 22 de dezembro de 2017;17(1):361.
  67. Aitken K, Tree A, Thomas K, Nutting C, Hawkins M, Tait D, et al. Initial UK Experience of Stereotactic Body Radiotherapy for Extracranial Oligometastases: Can We Change the Therapeutic Paradigm? *Clin Oncol*. 2015;27(7):411–9.
  68. Azzam G, Lanciano R, Arrigo S, Lamond J, Ding W, Yang J, et al. SBRT: An Opportunity to Improve Quality of Life for Oligometastatic Prostate Cancer. *Front Oncol*. 5 de maio de 2015;5(May):101.
  69. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: Deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(1):27–32.
  70. Bhattacharya IS, Kwoolf D, Hughes RJ, Shah N, Harrison M, Ostler PJ, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the management of extracranial oligometastatic (OM) disease. *Br J Radiol*. 2015;88(1048).
  71. Bonomo P, Cipressi S, Saieva C, Greto D, Masi L, Paiar F, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for abdominal lymph node metastases. *Tumori*. 2013;99(5):611–6.
  72. Chang U-K, Cho W-I, Kim M-S, Cho CK, Lee DH, Rhee CH. Local tumor control after retreatment of spinal metastasis using stereotactic body radiotherapy; comparison with initial treatment group. *Acta Oncol*. 2012;51(5):589–95.
  73. Conde-Moreno AJ, Herrando-Parreño G, Muelas-Soria R, Ferrer-Rebolleda J, Broseta-Torres R, Cozar-Santiago MP, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging (WB-DW-MRI) vs choline-positron emission tomography-computed tomography (choline-PET/CT) for selecting treatments in recurrent prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2016;1–9.
  74. Davis JN, Medbery C, Sharma S, Danish A, Mahadevan A. The RSSearch™ Registry: patterns of care and outcomes research on patients treated with stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2013;8:275.

75. Huerta Bahena J, Leyva AF, Contreras AP, Vásquez AA, Tatenco FM. Efectos agudos de la radioterapia estereotáctica y de la radiocirugía robótica: Experiencia con el Cyberknife en el Hospital de Oncología del CMN SXXI. *Gac Mex Oncol*. 2015;14(2):79–84.
76. Jerezek-Fossa BA, Fariselli L, Beltramo G, Catalano G, Serafini F, Garibaldi C, et al. Linac-based or robotic image-guided stereotactic radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009;93(1):14–7.
77. Jerezek-Fossa BA, Bossi-Zanetti I, Mauro R, Beltramo G, Fariselli L, Bianchi LC, et al. CyberKnife robotic image-guided stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: A prospective evaluation of 95 patients/118 lesions. *Strahlentherapie und Onkol*. 2013;189(6):448–55.
78. Jerezek-Fossa B a, Piperno G, Ronchi S, Catalano G, Fodor C, Cambria R, et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(3):227–33.
79. McDonald R, Probyn L, Poon I, Erlen D, Brotherston D, Soliman H, et al. Tumor response after stereotactic body radiation therapy to nonspine bone metastases: An evaluation of response criteria. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(4):879–81.
80. Napieralska A, Miszczyk L, Tukiendorf A, Stąpór-Fudzińska M. The Results of Treatment of Prostate Cancer Bone Metastases after CyberKnife Radiosurgery. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2014;16(3):339–49.
81. Orecchia R, Surgo A, Muto M, Ferrari A, Piperno G, Gerardi MA, et al. VERO (R) radiotherapy for low burden cancer: 789 patients with 957 lesions. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:1–11.
82. O’Shaughnessy MJ, McBride SM, Vargas HA, Touijer KA, Morris MJ, Danila DC, et al. A Pilot Study of a Multimodal Treatment Paradigm to Accelerate Drug Evaluations in Early Stage Metastatic Prostate Cancer. *Urology*. 2016;102:164–72.
83. Ost P, Decaestecker K, Lambert B, Fonteyne V, Delrue L, Lumen N, et al. Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. *Prostate*. 2014;74(3):297–305.
84. Ost P, Jerezek-Fossa BA, As N Van, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, et al.

- Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*. 2016;69(1):9–12.
85. Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N, Zilli T, Tree A, Henderson D, et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences. *Clin Oncol*. setembro de 2016;28(9):e115–20.
  86. Owen D, Laack NN, Mayo CS, Garces YI, Park SS, Bauer HJ, et al. Outcomes and toxicities of stereotactic body radiation therapy for non-spine bone oligometastases. *Pract Radiat Oncol*. 2014;4(2).
  87. Pichon B, Campion L, Delpon G, Thillays F, Carrie C, Cellier P, et al. High-Dose Hypofractionated Radiation Therapy for Noncompressive Vertebral Metastases in Combination With Zoledronate: A Phase 1 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(4):840–7.
  88. Ponti E, Ingrosso G, Carosi A, Di Murro L, Lancia A, Pietrasanta F, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients with Prostate Cancer with Isolated Lymph Node Metastasis: A Single-Center Experience. *Clin Genitourin Cancer*. agosto de 2015;13(4):e279–84.
  89. Sridharan S, Steigler A, Spry NA, Joseph D, Lamb DS, Matthews JH, et al. Oligometastatic bone disease in prostate cancer patients treated on the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol*. 2016;121(1):98–102.
  90. Ursino S, Montrone S, Cantarella M, Menghini V, Matteucci F, Mazzotti V, et al. Stereotactic body radiotherapy of bone metastases in oligometastatic disease: Prognostic factors of oncologic outcomes. *Tumori*. 2016;102(1):59–64.
  91. Wong AC, Watson SP, Pitroda SP, Son CH, Das LC, Stack ME, et al. Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer*. 2016;122(14):2242–50.
  92. Wowra B, Zausinger S, Drexler C, Kufeld M, Muacevic A, Staehler M, et al. CyberKnife radiosurgery for malignant spinal tumors: characterization of well-suited patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(26):2929–34.
  93. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 30 de março de 1995;31(5):1341–6.

94. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009;
95. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de janeiro de 2003;55(1):194–203.
96. Wang JZ, Li XA, Yu CX, DiBiase SJ. The low alpha/beta ratio for prostate cancer: what does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de novembro de 2003;57(4):1101–8.
97. Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, Arcangeli S, Gomellini S, Arcangeli G, et al. Modeling of  $\alpha/\beta$  for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 19 de agosto de 2009;28(1):117.
98. Georg P, Pötter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JCA, Sturdza AE, et al. Dose Effect Relationship for Late Side Effects of the Rectum and Urinary Bladder in Magnetic Resonance Image-Guided Adaptive Cervix Cancer Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol*. 1 de fevereiro de 2012;82(2):653–7.
99. Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, et al. The use of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int*. outubro de 2016;118:49–55.
100. Schick U, Jorcano S, Nouet P, Rouzaud M, Veas H, Zilli T, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol*. 2013;52(8):1622–8.
101. Sini C, Fiorino C, Perna L, Noris Chiorda B, Deantoni CL, Bianchi M, et al. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):79–84.
102. You SH, Lee JY, Lee CG. Toxicity of tomotherapy-based simultaneous integrated boost in whole-pelvis radiation for prostate cancer. *Yonsei Med J*. 2015;56(2):510–8.

# ***Apêndices***

---



## 8 APÊNDICES

Apêndice A - Estratégia de busca utilizada no PubMed. Brasília, Brasil, 2017

Estratégia PubMed	Busca
"Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Cancer" OR "Cancer, Prostate" OR "Prostate Cancers" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostatic Cancer" OR "Cancer, Prostatic" OR "Prostatic Cancers" OR "Cancer of Prostate" OR "PET prostate" OR "ADT prostate"	#1
"Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Local Neoplasm Recurrences" OR "Locoregional Neoplasm Recurrence" OR "Local Neoplasm Recurrence" OR "Locoregional Neoplasm Recurrences" OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Neoplasm Metastases" OR "Metastasis" OR "Metastases" OR "Lymphatic Metastasis"[Mesh] OR "Lymphatic Metastases" OR "Neoplasm recurrence" OR Oligo-recurren* OR Oligometast* OR "Nodal relapse" OR "Nodal relapses" OR "Oligo-recurrent disease" OR "Oligometastatic patients" OR "Oligometastatic disease" OR "Recurrent prostate cancer" OR "Lymph node metastasis" OR "Oligometastatic state" OR "Recurrence" OR "Lymph node recurrence"	#2
"Salvage Therapy"[Mesh] OR "Salvage Treatment" OR "Salvage Treatments" OR "Therapy, Salvage" OR "Salvage Therapies" OR "Radiosurgery"[Mesh] OR "Radiosurgeries" OR "Stereotactic Radiosurgery" OR "Radiosurgery, Stereotactic" OR "Stereotactic Radiosurgeries" OR "Gamma Knife Radiosurgery" OR "Gamma Knife Radiosurgeries" OR "Stereotactic Body Radiotherapy" OR "Radiotherapy, Stereotactic Body" OR "Radiosurgery, Linear Accelerator" OR "Linear" OR "LINAC Radiosurgery" OR "Radiosurgery, LINAC" OR "Linear Accelerator Radiosurgery" OR "CyberKnife Radiosurgery" OR "Stereotaxic Techniques"[Mesh] OR "Stereotaxic Technique" OR "Stereotactic Techniques" OR "Stereotactic Technique" OR "Techniques, Stereotactic" OR "Stereotaxic Technics" OR "Stereotaxic Technic" OR "SBRT" OR "SABR" OR "Stereotactic" OR "Stereotactic radiotherapy" OR "Robotic stereotactic radiotherapy"	#3
<b>Busca #1 AND #2 AND #3</b>	

Fonte: Autoria própria.

Apêndice B - Estratégia de busca utilizada nas bases Cochrane CENTRAL, Embase, Scopus e Web of Science. Brasília, Brasil, 2017

Estratégia CENTRAL, Embase, Scopus, Web of Science	Busca
"Prostatic Neoplasms" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostate Cancer" OR "Cancer, Prostate" OR "Prostate Cancers" OR "Prostatic Cancer" OR "Cancer of Prostate" OR "PET prostate" OR "ADT prostate"	#1
"Neoplasm Recurrence, Local" OR "Locoregional Neoplasm Recurrence" OR "Local Neoplasm Recurrence" OR "Locoregional Neoplasm Recurrences" OR "Neoplasm Metastasis" OR "Neoplasm Metastases" OR "Lymphatic Metastasis" OR "Lymphatic Metastases" OR "Neoplasm recurrence" OR Oligo-recurren* OR Oligometast* OR "Nodal relapse" OR "Oligo-recurrent disease" OR "Oligometastatic patients" OR "Oligometastatic disease" OR "Recurrent prostate cancer" OR "Lymph node metastasis" OR "Oligometastatic state" OR Recurrence OR "Lymph node recurrence"	#2
"Salvage Therapy" OR "Salvage Treatment" OR Radiosurgery OR "Stereotactic Radiosurgery" OR "Gamma Knife Radiosurgery" OR "Stereotactic Body Radiotherapy" OR "LINAC Radiosurgery" OR "Linear Accelerator Radiosurgery" OR "CyberKnife Radiosurgery" OR "Stereotaxic Techniques" OR "Stereotactic Technique" OR SBRT OR SABR OR "Stereotactic radiotherapy" OR "Robotic stereotactic radiotherapy")	#3
<b>Busca #1 AND #2 AND #3</b>	

Fonte: Autoria própria.

## Apêndice C - Estratégia de busca utilizada na LILACS e Google Acadêmico. Brasília, Brasil, 2017

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia</b>
<b>LILACS</b>	(tw:(("prostatic neoplasms" OR "prostate cancer" OR "cancer of prostate"))) AND (tw:(("radiosurgery" OR "cyber knife radiosurgery" OR "linear accelerator radiosurgery" OR "stereotactic body radiotherapy" OR "stereotactic radiosurgery"))) AND (instance:"regional")
<b>Google Acadêmico</b>	"prostatic neoplasms" AND metastasis AND "stereotactic body radiotherapy"

Fonte: Autoria própria.

Apêndice D - Avaliação de risco de viés para estudos individuais utilizando a ferramenta JBI *Critical Appraisal Checklist for Case Series*. Brasília, Brasil, 2017

	Casamassi ma et al 2011	Jereczek- Fossa et al 2012	Muacevic et al 2013	Decaestec ker et al 2014	Deti et al 2015	Mulderma ns et al 2016	Napierals ka et al 2016a	Ingroso et al 2016	Pasqualett i et al 2016	Napierals ka et al 2016b	Jereczek- Fossa et al 2017	Triggiani et al 2017	Bouman- Wammes et al 2015	Habl et al 2017
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	I	S	S	S	N	S	N	N	S	N	S	Y	S	N
2. Was the condition measured in standard, reliable way?	S	S	S	S	N	N	N	S	S	N	S	N	S	S
3. Were valid methods used for identification of the condition?	N	S	N	S	S	S	N	S	S	N	S	N	N	N
4. Did the case series have consecutive inclusion?	I	S	S	I	I	N	N	N	I	N	S	N	I	N
5. Did the case series have complete inclusion?	I	S	I	I	I	N	N	N	I	N	S	N	I	N
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
7. Was there clear reporting of clinical information?	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9. Was there clear reporting of the presenting clinic information?	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S
10. Was statistical analysis appropriate?	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Pontuação total	5	10	6	8	4	7	4	7	8	6	10	6	7	6
Avaliação global	Excluir	Incluir	Excluir	Incluir	Excluir	Incluir	Excluir	Incluir	Incluir	Excluir	Incluir	Excluir	Incluir	Excluir

Abreviaturas: S = sim, N = não, I = incerto

Fonte: Autoria própria

## Apêndice E - Avaliação da qualidade da evidência por meio do GRADEpro.

**Author(s):** Vilela, RA**Question:** SBRT compared to observation until progression for oligometastatic recurrent prostate cancer patients**Setting:** Oligometastatic recurrent prostate cancer patients

Quality assessment							Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		
Progression-free survival								
7	observational studies	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	strong association all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect <sup>c</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Local control								
7	observational studies	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	very strong association all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient <sup>d,e,f</sup>	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Androgen deprivation therapy-free survival								
5	observational studies	serious <sup>g</sup>	serious <sup>h</sup>	serious <sup>a</sup>	serious <sup>i</sup>	publication bias strongly suspected strong association all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect <sup>c</sup>	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Acute toxicity								
7	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association <sup>j</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

**Explanations**

- Although studies' endpoints are fairly consistent to review's PICOS, there is no comparison group.
- Mostly measured by actuarial rates. Median not reached in some articles.
- Restaging with PSMA PET/CT could improve this outcome.
- The local control rates are near 100%.
- Insufficient doses were used in some articles.
- Higher doses were correlated with higher local control.
- Five studies reported clear results. Two of them have high risk of bias. The use of ADT was not controlled.
- The studies present minimal overlap of confidence intervals for median androgen deprivation therapy-free survival.
- Insufficient events occurred.
- Grade 2 and 3 toxicities was rarely observed.

Fonte: Desenvolvido pelo próprio autor, com o auxílio da ferramenta eletrônica GRADEpro.

***Anexos***

---

## 9 ANEXOS

Anexo A - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	01
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	05
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	16
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	32
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	34
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	35
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	37
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	39
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	41

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	41
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	42
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	42
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	43
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	43
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	44
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	46
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	49
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	55
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	56
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	59
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	64



Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	67
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	72
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	75
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

Fonte: Adaptado de Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Anexo B - JBI *Critical Appraisal Checklist for Case Series***JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series**

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:    Include     Exclude     Seek further info 

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---

## Tool Guidance

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

### 1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?

The authors should provide clear inclusion (and exclusion criteria where appropriate) for the study participants. The inclusion/exclusion criteria should be specified (e.g., risk, stage of disease progression) with sufficient detail and all the necessary information critical to the study.

### 2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?

The study should clearly describe the method of measurement of the condition. This should be done in a standard (i.e. same way for all patients) and reliable (i.e. repeatable and reproducible results) way.

### 3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?

Many health problems are not easily diagnosed or defined and some measures may not be capable of including or excluding appropriate levels or stages of the health problem. If the outcomes were assessed based on existing definitions or diagnostic criteria, then the answer to this question is likely to be yes. If the outcomes were assessed using observer reported, or self-reported scales, the risk of over- or under-reporting is increased, and objectivity is compromised. Importantly, determine if the measurement tools used were validated instruments as this has a significant impact on outcome assessment validity.

### 4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?

Studies that indicate a consecutive inclusion are more reliable than those that do not. For example, a case series that states 'we included all patients (24) with osteosarcoma who presented to our clinic between March 2005 and June 2006' is more reliable than a study that simply states 'we report a case series of 24 people with osteosarcoma.'

### 5. Did the case series have complete inclusion of participants?

The completeness of a case series contributes to its reliability (1). Studies that indicate a complete inclusion are more reliable than those that do not. As stated above, a case series that states 'we included all patients (24) with osteosarcoma who presented to our clinic between March 2005 and June 2006' is more reliable than a study that simply states 'we report a case series of 24 people with osteosarcoma.'

**6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?**

The case series should clearly describe relevant participant's demographics such as the following information where relevant: participant's age, sex, education, geographic region, ethnicity, time period, education.

**7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?**

There should be clear reporting of clinical information of the participants such as the following information where relevant: disease status, comorbidities, stage of disease, previous interventions/treatment, results of diagnostic tests, etc.

**8. Were the outcomes or follow-up results of cases clearly reported?**

The results of any intervention or treatment should be clearly reported in the case series. A good case study should clearly describe the clinical condition post-intervention in terms of the presence or lack of symptoms. The outcomes of management/treatment when presented as images or figures can help in conveying the information to the reader/clinician. It is important that adverse events are clearly documented and described, particularly a new or unique condition is being treated or when a new drug or treatment is used. In addition, unanticipated events, if any that may yield new or useful information should be identified and clearly described.

**9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?**

Certain diseases or conditions vary in prevalence across different geographic regions and populations (e.g. women vs. men, sociodemographic variables between countries). The study sample should be described in sufficient detail so that other researchers can determine if it is comparable to the population of interest to them.

**10. Was statistical analysis appropriate?**

As with any consideration of statistical analysis, consideration should be given to whether there was a more appropriate alternate statistical method that could have been used. The methods section of studies should be detailed enough for reviewers to identify which analytical techniques were used and whether these were suitable.