Câncer de Próstata

Introdução e Epidemiologia do Câncer de Próstata

Relevância do Câncer de Próstata

O **câncer de próstata** representa a **neoplasia** mais frequente do trato **geniturinário** masculino e a neoplasia mais comum em homens, excluindo-se o **câncer de pele não melanoma**. Esta elevada incidência sublinha a importância clínica e de saúde pública desta patologia. A frequência do **câncer de próstata** em homens é comparável, ou até superior, à do câncer de mama em mulheres. Estimativas indicam que aproximadamente um em cada seis a sete homens receberá o diagnóstico de **câncer de próstata** ao longo da vida, particularmente em idades mais avançadas.

Distribuição Global e Tendências Temporais

A incidência do **câncer de próstata** apresenta uma distribuição relativamente equitativa globalmente, sendo prevalente tanto em países menos desenvolvidos quanto nos mais desenvolvidos. Observa-se uma incidência ligeiramente superior em nações mais desenvolvidas, o que pode ser atribuído ao maior acesso a serviços de saúde e programas de **rastreamento** eficazes, que aumentam a probabilidade de diagnóstico. No Brasil, particularmente na região Sul, a apresentação epidemiológica assemelha-se à de países desenvolvidos. Dados recentes do **INCA** (Instituto Nacional de Câncer) indicam um aumento progressivo, embora discreto, no número de casos novos anuais de **câncer de próstata**.

Faixa Etária e Projeções Futuras

A maioria dos diagnósticos de **câncer de próstata** ocorre em indivíduos com idade superior a 65 anos, estabelecendo a **idade** como um fator de risco primordial. O risco de desenvolver a doença aumenta

significativamente com o envelhecimento. Projeções publicadas recentemente na revista *The* ***Lancet*** alertam para um possível aumento de até 50% na **incidência** anual de **câncer de próstata** até o ano 2050. Este cenário reforça a magnitude do **câncer de próstata** como um problema de saúde pública crescente.

Comparação com Outras Neoplasias

Dados nacionais do **INCA** confirmam a proeminência do **câncer de próstata**, que responde por aproximadamente 30% de todas as neoplasias diagnosticadas em homens. Em comparação, o câncer de mama, embora seja o mais frequente em mulheres, apresenta uma **incidência** ligeiramente inferior à do **câncer de próstata** em homens. Essa tendência é consistente em diferentes regiões geográficas, incluindo a região Sul do Brasil e os Estados Unidos, indicando um padrão global.

Relação entre Incidência e Mortalidade

Apesar da alta **incidência**, o **câncer de próstata** apresenta uma **mortalidade** relativamente baixa. A razão estimada entre **incidência** e **mortalidade** é de aproximadamente 10% a 15%. Isto significa que, de cada 100 pacientes diagnosticados, espera-se que cerca de 15 venham a óbito em decorrência da doença. Portanto, a maioria dos pacientes diagnosticados com **câncer de próstata** não morre especificamente desta causa. Contudo, devido ao elevado número absoluto de diagnósticos, o **câncer de próstata** figura como a segunda principal causa de morte por câncer em homens, superado apenas pelo câncer de pulmão e com mortalidade próxima à do câncer **colorretal**.

Variações Geográficas na Incidência e Mortalidade

Existem variações geográficas notáveis na **incidência** do **câncer de próstata**. Países como os Estados Unidos e nações nórdicas exibem taxas de **incidência** particularmente elevadas. O Brasil, juntamente com outros países europeus e latinos, situa-se em uma posição intermediária. Alguns países africanos e orientais reportam incidências menores. A **mortalidade** também varia, tendendo a ser menor em regiões com maior acesso a cuidados de saúde, como Estados Unidos e partes da Europa. Em contraste,

áreas com menor acesso podem apresentar taxas de **mortalidade** mais elevadas ou subnotificação, como observado em algumas regiões do norte da África.

Fatores Raciais e Idade ao Diagnóstico

Indivíduos da raça negra apresentam um risco ligeiramente aumentado de desenvolver **câncer de próstata** e, em algumas populações com acesso equitativo à saúde, observou-se uma **mortalidade** maior, sugerindo a possibilidade de variantes tumorais biologicamente mais agressivas nesses pacientes. A idade média ao diagnóstico situa-se frequentemente entre a sexta e a sétima décadas de vida. No entanto, a utilização crescente do **PSA** (**Antígeno Prostático Específico**) como ferramenta de **rastreamento** tende a antecipar a idade do diagnóstico, detectando a doença em fases mais precoces.

Prognóstico Geral e Sobrevida

O prognóstico geral do **câncer de próstata** é considerado bom, com uma **sobrevida** média elevada. Mesmo pacientes com doença avançada ou **metastática** frequentemente apresentam longos períodos de **sobrevida**, podendo alcançar 5, 7 ou até 10 anos com os tratamentos atuais. A razão **incidência/mortalidade** é influenciada pelo acesso a sistemas de saúde estruturados e tratamentos eficazes, sendo mais favorável em países desenvolvidos e menos favorável em locais com recursos limitados, onde a dificuldade de acesso a tratamentos adequados eleva o risco de óbito pela doença.

Rastreamento, Diagnóstico e Controvérsias

Diagnóstico Precoce versus Sobrediagnóstico

O diagnóstico precoce de neoplasias geralmente se correlaciona com maiores chances de controle ou cura. Em locais onde o **rastreamento** é mais difundido, a detecção do **câncer de próstata** em estágios iniciais (doença localizada) é mais frequente, resultando em melhores desfechos terapêuticos. Contudo, o **rastreamento** intensivo, particularmente com o uso expandido do **PSA** e pontos de corte reduzidos, levantou preocupações sobre o **sobrediagnóstico** (overdiagnosis). Este fenômeno refere-se à detecção de tumores **indolentes**, que são histologicamente classificados como **câncer de próstata** (geralmente

pequenos, de baixo grau), mas que possuem baixa probabilidade de progressão, disseminação ou impacto na **sobrevida** do paciente.

Doença Indolente e Implicações do Rastreamento com PSA

O aumento expressivo no diagnóstico de tumores **indolentes**, especialmente no final dos anos 90 e início dos anos 2000, levou ao questionamento sobre a utilidade universal do **rastreamento** com **PSA**. Observou-se que uma proporção significativa (estimada entre 15% a 20%) dos cânceres diagnosticados correspondia a essas formas **indolentes**, que não alterariam o curso de vida do paciente nem causariam morbidade ou mortalidade relacionadas à doença. Isso foi particularmente relevante em homens mais idosos, nos quais focos microscópicos de câncer podem ser encontrados com alta frequência (quase universalmente em centenários, hipoteticamente), representando parte do processo degenerativo prostático sem significado clínico. Esta constatação gerou debates e, por volta de 2008-2010, algumas entidades médicas chegaram a se posicionar contra o uso rotineiro do **PSA** para **rastreamento**, devido ao risco de diagnosticar e, consequentemente, tratar excessivamente doenças clinicamente não significativas.

Impacto Histórico do PSA no Estágio ao Diagnóstico

Antes da introdução do **PSA** na prática clínica (final da década de 1980), o diagnóstico de **câncer de próstata** baseava-se primariamente no **exame digital retal (EDR)**, que detectava massas prostáticas palpáveis, ou na presença de sintomas urinários ou sistêmicos (como **dor óssea** ou compressão de **ureteres**), indicativos de doença avançada. Consequentemente, a maioria dos diagnósticos (70-80%) ocorria em estágio **metastático** ou localmente avançado, associado a um prognóstico desfavorável e alta **mortalidade**. A introdução e uso disseminado do **PSA** permitiram a detecção da doença em fases pré-clínicas, assintomáticas. Atualmente, o **câncer de próstata** localizado inicial raramente causa sintomas, sendo frequentemente diagnosticado por elevação do **PSA** ou achado de nódulo pequeno no EDR.

Comparação do Impacto do PSA e da Mamografia

O uso clínico do **PSA** resultou em uma mudança drástica no perfil de estadiamento ao diagnóstico. Atualmente, menos de 20% dos diagnósticos correspondem a doença localmente avançada ou **metastática**,

uma inversão significativa em relação à era pré-**PSA**. Este impacto contrasta com o da mamografia no câncer de mama; embora a mamografia seja universalmente recomendada para **rastreamento**, seu uso disseminado não alterou tão dramaticamente a proporção de diagnósticos de doença avançada. Isso sugere que o **PSA**, apesar das controvérsias sobre **sobrediagnóstico**, teve um papel substancial na detecção precoce de doenças potencialmente letais. A abordagem atual preconiza o uso inteligente e contextualizado do **PSA** no **rastreamento**, visando identificar principalmente as doenças clinicamente significativas que requerem intervenção.

Fatores de Risco e Prevenção

Fatores de Risco Estabelecidos: Idade e História Familiar

O principal fator de risco não modificável para o **câncer de próstata** é a **idade** avançada; o risco aumenta progressivamente com o envelhecimento. O segundo fator de risco mais significativo é a **história familiar**. A presença de um parente de primeiro grau (pai ou irmão) com **câncer de próstata** aproximadamente duplica o risco individual. Com dois parentes de primeiro grau afetados, o risco quadruplica. A ocorrência de três ou mais casos em familiares próximos, ou casos em idade precoce, levanta a suspeita de **câncer de próstata hereditário**.

Câncer de Próstata Hereditário e Testes Genéticos

O **câncer de próstata hereditário** está associado a mutações germinativas em genes específicos. Múltiplos genes (mais de 20-25) já foram implicados, sendo os mais frequentemente associados **BRCA1**, **BRCA2** e **p53**, entre outros. Atualmente, recomenda-se a avaliação genética em pacientes com forte **história familiar** (dois ou mais parentes próximos afetados), não apenas para o manejo do paciente, mas também para aconselhamento genético familiar. Existem painéis genéticos específicos para **câncer de próstata** ou câncer hereditário disponíveis. No entanto, o custo elevado desses testes limita sua utilização rotineira, especialmente no sistema público de saúde, embora sejam uma ferramenta importante em casos selecionados.

Outros Fatores de Risco Potenciais

Processos inflamatórios crônicos da próstata (**prostatite** crônica), algumas infecções sexualmente transmissíveis (DSTs) e procedimentos cirúrgicos prostáticos prévios foram investigados como possíveis fatores de risco, mas a relação causal e os mecanismos exatos permanecem incertos. Histologicamente, observa-se em alguns homens idosos áreas de atrofia glandular associadas a inflamação crônica, que podem ser precursoras de **neoplasia**, mas a sequência patogênica não está completamente elucidada.

Fatores Protetores e de Risco Relacionados ao Estilo de Vida

Alguns fatores relacionados ao estilo de vida e dieta foram associados a um risco modificado de **câncer de próstata**. Níveis séricos adequados de **vitamina D** (obtida principalmente pela exposição solar, não suplementação) e controle do cálcio sérico parecem ter efeito protetor. Maior frequência ejaculatória também foi associada a um risco discretamente menor. O uso de estrogênios, por reduzir a ação androgênica na célula prostática, pode ter um efeito protetor. Por outro lado, fatores como **tabagismo**, dieta rica em gorduras animais (especialmente saturadas e associadas à carne vermelha) e **obesidade** (que altera o microambiente metabólico e o metabolismo da testosterona) estão associados a um risco aumentado. O consumo moderado de vinho tinto, rico em antioxidantes, pode ter algum efeito protetor celular, mas o consumo excessivo de álcool não é benéfico.

Vasectomia e Prevenção Farmacológica

A relação entre **vasectomia** e risco de **câncer de próstata** foi objeto de estudos passados que sugeriram uma associação positiva. No entanto, análises mais recentes concluíram que a maior **incidência** observada em homens vasectomizados devia-se provavelmente a um maior contato com o sistema de saúde (viés de detecção), e não a um efeito biológico da **vasectomia**. Atualmente, considera-se que a **vasectomia** não aumenta o risco de **câncer de próstata**. Diversos estudos investigaram a prevenção farmacológica, mas nenhuma substância demonstrou eficácia comprovada. O uso de inibidores da 5-alfa-redutase (como **finasterida**) mostrou reduzir o diagnóstico de câncer de baixo grau, possivelmente por retardar a elevação do **PSA**, mascarando a detecção precoce desses tumores, em vez de prevenir seu desenvolvimento. Suplementos como **selênio**, vitamina E e licopeno (presente no tomate) não demonstraram benefício preventivo em estudos clínicos randomizados.

Anatomia Prostática e Histopatologia

Anatomia Zonal da Próstata e Origem do Câncer

A compreensão da anatomia prostática é fundamental para entender a origem e apresentação do **câncer de próstata** e da **hiperplasia prostática benigna (HPB)**. A próstata é uma glândula que envolve a uretra na base da bexiga, localizada anteriormente ao reto. Anatomicamente, divide-se em zonas: a **zona periférica** (posterior e lateral, compreendendo a maior parte do tecido glandular), a **zona de transição** (ao redor da uretra prostática) e a **zona central** (próxima aos **ductos ejaculatórios**). Anteriormente, localiza-se o **estroma fibromuscular anterior**. O **câncer de próstata**, sendo predominantemente um **adenocarcinoma** (originado nas glândulas prostáticas), surge em cerca de 80% dos casos na **zona periférica**. Esta localização explica por que tumores periféricos frequentemente não causam sintomas urinários obstrutivos precoces e por que o **exame digital retal (EDR)** é útil para detectar nódulos ou irregularidades na superfície posterior da glândula.

Comparação com a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

Em contraste com o **câncer de próstata**, a **HPB** desenvolve-se primariamente na **zona de transição**, a região que circunda diretamente a uretra. O crescimento do tecido nesta zona é responsável pelos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) obstrutivos e irritativos frequentemente associados à **HPB**. Portanto, as duas condições mais comuns da próstata têm origens anatômicas distintas dentro da glândula.

Patogênese e Histologia do Adenocarcinoma Prostático

O **adenocarcinoma** prostático desenvolve-se através de um processo gradual de **modificação** do epitélio glandular normal, passando por estágios de hiperplasia atípica, **displasia** (incluindo a **neoplasia intraepitelial prostática** - PIN), até o desenvolvimento de carcinoma invasivo. Histologicamente, a progressão envolve alterações arquiteturais e citológicas. Inicialmente, as células podem tornar-se **hipertróficas** ou atróficas, evoluindo para **displasia** de baixo e alto grau (PIN). Eventualmente, as células neoplásicas perdem a arquitetura glandular normal, rompem a membrana basal e invadem o **estroma** prostático, caracterizando o câncer invasivo. Na histologia, observam-se desde glândulas normais, glândulas

displásicas com proliferação celular, PIN (células aberrantes confinadas à glândula) até a perda completa da estrutura glandular com invasão estromal por células atípicas.

Sistema de Graduação de Gleason

A classificação histológica da agressividade do **câncer de próstata** baseia-se fundamentalmente no **escore de Gleason**. Desenvolvido por Donald Gleason na década de 1960, este sistema avalia o padrão arquitetural das glândulas tumorais, e não primariamente as características celulares individuais. Quanto mais o padrão arquitetural se assemelha ao de glândulas normais (bem formadas, distintas), menor o grau de **Gleason** (padrões 1-3) e menor a agressividade tumoral. À medida que as glândulas perdem sua diferenciação, tornando-se malformadas, fusionadas, em padrão cribriforme, ou até ausentes (lençóis de células infiltrativas), o grau de **Gleason** aumenta (padrões 4-5), indicando maior agressividade. Um **Gleason** mais alto correlaciona-se com pior prognóstico.

Cálculo do Escore de Gleason e Grupos de Grau ISUP

O **escore de Gleason** final é determinado pela soma dos dois padrões de **Gleason** mais prevalentes na amostra tumoral (biópsia ou peça cirúrgica). Por exemplo, se o padrão predominante for **Gleason** 4 (60% do tumor) e o segundo padrão mais comum for **Gleason** 3 (20%), o **escore de Gleason** será 4+3 = 7. Se todo o tumor for padrão 4, o escore é 4+4 = 8. Os escores variam de 6 (3+3) a 10 (5+5). Em 2015, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) introduziu os **Grupos de Grau ISUP** (de 1 a 5), que agrupam os escores de **Gleason** com base em seu prognóstico. **Gleason** 6 (3+3) corresponde ao **ISUP 1** (baixo risco); **Gleason** 7 (3+4) ao **ISUP 2** (risco intermediário favorável); **Gleason** 7 (4+3) ao **ISUP 3** (risco intermediário desfavorável); **Gleason** 8 (4+4, 3+5, 5+3) ao **ISUP 4** (alto risco); e **Gleason** 9-10 (4+5, 5+4, 5+5) ao **ISUP 5** (muito alto risco). Quanto maior o **Grupo de Grau ISUP**, pior o prognóstico e menor a **sobrevida** livre de doença e **sobrevida** câncer-específica.

Distribuição dos Graus de Gleason e Localização Atípica

A maioria dos cânceres de próstata diagnosticados apresenta **escore de Gleason** 6 ou 7 (**ISUP 1-3**), correspondendo a doenças de baixo risco ou risco intermediário (pouco a moderadamente agressivas).

Apenas cerca de 15-20% dos casos são classificados como **Gleason** 8 ou superior (**ISUP 4-5**), representando as formas mais agressivas. Embora a maioria dos tumores surja na **zona periférica**, uma minoria pode originar-se em outras zonas, como a de transição ou central. Tumores em localizações atípicas podem ser mais difíceis de detectar por biópsia convencional, às vezes necessitando de múltiplas biópsias ou abordagens guiadas por imagem para o diagnóstico.

Achados Histológicos Atípicos: PIN e ASAP

Em algumas biópsias prostáticas, podem ser encontrados achados que não são conclusivos para câncer invasivo, mas indicam atipia. A **Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN)** de alto grau é considerada uma lesão pré-neoplásica; representa glândulas com células atípicas, mas que ainda mantêm a membrana basal intacta. Pacientes com PIN de alto grau têm um risco aumentado de desenvolver câncer invasivo subsequentemente e podem necessitar de re-biópsia. Outro achado é a **Atipia de Pequenas Células Acinares (ASAP)**, que descreve focos de glândulas pequenas e atípicas, suspeitos, mas insuficientes para um diagnóstico definitivo de carcinoma. Nestes casos, a re-biópsia também é geralmente recomendada devido à alta probabilidade de encontrar câncer em amostragens subsequentes.

Diagnóstico e Avaliação do PSA

O Antígeno Prostático Específico (PSA)

O **PSA** (**Antígeno Prostático Específico**) é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais dos ácinos prostáticos. Sua função fisiológica principal ocorre no **sêmen**, onde atua na **liquefação** do **coágulo seminal** formado após a ejaculação. Este processo é essencial para a motilidade dos espermatozoides e sua capacidade de alcançar a **cavidade uterina**. Embora secretado primariamente para o lúmen acinar e o **sêmen** (onde sua concentração é milhares de vezes maior), uma pequena quantidade de **PSA** normalmente escapa para a corrente sanguínea. A dosagem sérica do **PSA** utiliza unidades de nanogramas por mililitro (ng/mL), refletindo essa baixa concentração fisiológica.

Fatores que Elevam o PSA Sérico

Qualquer condição que cause lesão ou alteração na arquitetura da próstata pode romper a barreira entre o lúmen acinar/célula epitelial e o **estroma** vascularizado, permitindo maior extravasamento de **PSA** para o sangue e elevando seus níveis séricos. Portanto, o **PSA** é próstata-específico, mas não câncer-específico. Condições benignas como **hiperplasia prostática benigna (HPB)** (devido ao aumento do volume glandular), **prostatite** (inflamação/infecção aguda ou crônica), infecção urinária, manipulação prostática (como **exame digital retal (EDR)** recente - recomenda-se aguardar 24-48h para coleta), instrumentação uretral (passagem de sonda), retenção urinária aguda e até mesmo ejaculação recente podem elevar transitoriamente os níveis de **PSA**. É fundamental considerar essas possibilidades ao interpretar um **PSA** elevado, especialmente em avaliações iniciais ou de **rastreamento**, e tranquilizar os pacientes que nem toda elevação significa câncer.

Efeito de Medicamentos no PSA: Inibidores da 5-Alfa-Redutase

Medicamentos como a **finasterida** e a **dutasterida**, inibidores da enzima **5-alfa-redutase**, são comumente utilizados no tratamento da **HPB** e também para alopecia androgenética. Estes fármacos reduzem artificialmente os níveis de **PSA** sérico, geralmente em cerca de 50%, após alguns meses de uso contínuo. Ao avaliar um paciente em uso dessas medicações, é necessário multiplicar o valor do **PSA** obtido por dois para estimar o valor real. Esta correção é crucial para evitar subestimar o risco de **câncer de próstata**. A absorção de formulações tópicas desses medicamentos é geralmente baixa e não costuma requerer ajuste do **PSA**.

Variação do PSA com a Idade e Densidade do PSA

Os níveis de **PSA** tendem a aumentar fisiologicamente com a **idade**, refletindo o crescimento prostático relacionado à **idade** e alterações subclínicas. Portanto, um mesmo valor de **PSA** pode ter significados diferentes dependendo da faixa etária do paciente. Valores ligeiramente elevados em homens mais idosos podem ser menos preocupantes do que os mesmos valores em homens mais jovens. Um conceito importante é a **densidade do PSA (PSAD)**, calculada dividindo-se o valor do **PSA** sérico (em ng/mL) pelo volume da próstata (em cm^3 ou gramas, estimado por ultrassonografia ou ressonância). Um valor de **PSAD** superior a 0,15 ng/mL/cm^3 é considerado um indicador de maior risco de **câncer de próstata**, pois sugere

uma produção de **PSA** desproporcional ao tamanho da glândula. Por exemplo, um **PSA** de 4 ng/mL em uma próstata de 20g (PSAD = 0,20) é mais suspeito do que o mesmo **PSA** em uma próstata de 80g (PSAD = 0,05).

Cinética do PSA (Velocidade de Elevação)

A avaliação da **cinética do PSA**, ou seja, a velocidade com que seus níveis mudam ao longo do tempo (**velocidade do PSA**), é outro parâmetro valioso. Um **PSA** basal estabelecido em idade mais jovem permite monitorar sua evolução. Um **PSA** que permanece estável, mesmo que ligeiramente elevado, é menos preocupante do que um **PSA** que demonstra uma elevação progressiva e rápida ao longo de medições seriadas. Uma **velocidade do PSA** aumentada (por exemplo, > 0,75 ng/mL/ano, embora os limiares sejam debatidos) indica maior probabilidade de **câncer de próstata** subjacente, especialmente formas mais agressivas.

Relação PSA Livre/Total

O **PSA** circula no sangue em diferentes formas moleculares: ligado a proteínas (principalmente alfa-1-antiquimotripsina e alfa-2-macroglobulina) e livre (não ligado). No **câncer de próstata**, há uma tendência à produção de formas de **PSA** que se ligam mais avidamente às proteínas séricas, resultando em uma menor proporção de **PSA livre** em relação ao **PSA total**. A **relação PSA livre/total (%PSAL)** é calculada dividindo-se o **PSA livre** pelo **PSA total** e multiplicando por 100. Uma relação baixa (geralmente < 10% ou < 15%, dependendo do ensaio e do valor do **PSA total**) aumenta a suspeita de **câncer de próstata** em pacientes com **PSA total** na zona cinzenta (ex: 2,5-10 ng/mL). Por outro lado, uma relação alta (> 20% ou > 25%) sugere maior probabilidade de condição benigna. O **%PSAL** é útil para refinar a indicação de biópsia em casos duvidosos. A interpretação do **PSA** deve, portanto, considerar múltiplos fatores além do valor absoluto.

Métodos Diagnósticos e o Papel da Imagem

Exame Digital Retal (EDR) e PSA na Detecção

Atualmente, o diagnóstico do **câncer de próstata** é norteado principalmente pela combinação do **exame digital retal (EDR)** e da dosagem do **PSA** sérico. O EDR, apesar de estigmatizado, continua sendo uma ferramenta clínica valiosa. Permite a palpação da superfície posterior e lateral da próstata (onde a maioria dos cânceres se origina), avaliando seu tamanho, consistência, limites, simetria e a presença de nódulos, endurecimentos ou irregularidades suspeitas. O EDR fornece informações táteis que nenhum outro exame consegue replicar diretamente, sendo particularmente útil na detecção de tumores na **zona periférica** acessível ao toque.

Sensibilidade e Especificidade do PSA

O **PSA** é o marcador mais sensível para **câncer de próstata**, capaz de detectar alterações mínimas que podem indicar a presença da doença, mesmo em estágios muito precoces e com EDR normal. Variações pequenas no **PSA**, mesmo dentro da faixa considerada "normal", podem estar associadas a um risco aumentado. No entanto, como discutido anteriormente, a alta sensibilidade do **PSA** vem acompanhada de uma especificidade limitada, pois diversas condições benignas podem elevá-lo. Isso resulta na avaliação de muitos pacientes sem câncer, mas com **PSA** alterado. Por isso, é recomendável repetir a dosagem de um **PSA** elevado, especialmente se for a primeira medição ou se houver fatores confundidores potenciais, para confirmar a alteração antes de proceder com investigações adicionais.

Indicação de Biópsia Prostática

A indicação clássica para realizar uma **biópsia prostática** baseia-se na presença de alterações suspeitas no EDR (nódulo, endurecimento) e/ou elevação do **PSA** (considerando idade, **PSAD**, cinética, **%PSAL**). Um EDR suspeito justifica a biópsia mesmo com **PSA** normal. Uma alteração confirmada e inexplicada do **PSA** também indica a necessidade de biópsia, mesmo com EDR normal. A presença de ambas as alterações reforça significativamente a indicação.

Ressonância Magnética Multiparamétrica (mpMRI) da Próstata

Nos últimos anos, a **ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI)** da próstata emergiu como uma ferramenta de imagem fundamental na avaliação de risco e diagnóstico do **câncer de próstata**. Diferentemente de métodos de imagem anteriores (como **ultrassonografia** transretal, tomografia computadorizada ou ressonâncias convencionais), a mpMRI utiliza sequências específicas (T2, difusão - DWI, e perfusão pós-contraste - DCE) para identificar e caracterizar lesões **intraprostáticas** suspeitas com maior acurácia. A mpMRI pode detectar lesões que antes não eram visíveis, avaliar sua localização, tamanho, e estimar a probabilidade de serem clinicamente significativas.

Papel Atual da mpMRI no Fluxo Diagnóstico

Atualmente, em muitos centros (especialmente no sistema privado com maior acesso), a mpMRI é frequentemente realizada *antes* da **biópsia** em pacientes com suspeita de **câncer de próstata** (EDR e/ou **PSA** alterados). A mpMRI ajuda a refinar a indicação da biópsia: um exame normal ou com achados de baixo risco (ex: **PI-RADS** 1 ou 2, embora o termo não tenha sido explicitamente usado na fonte, a descrição de lesão hipointensa em T2 sem correspondência em difusão/perfusão se encaixa nesse conceito) pode levar a adiar ou evitar a biópsia, optando por seguimento. Por outro lado, lesões suspeitas (ex: **PI-RADS** 3, 4 ou 5, conceito implícito na descrição de lesão confirmada em múltiplas sequências) confirmam a necessidade de biópsia. Além disso, a mpMRI serve como um mapa para guiar a **biópsia** (biópsia de fusão ou cognitiva), direcionando as agulhas para as áreas suspeitas identificadas na imagem, aumentando a taxa de detecção de cânceres clinicamente significativos e reduzindo a detecção de tumores **indolentes**, além de potencialmente diminuir a necessidade de re-biópsias. No sistema público, devido a limitações de custo e disponibilidade, a indicação de biópsia ainda se baseia mais diretamente no EDR e **PSA**.

Estadiamento do Câncer de Próstata

Definição e Objetivos do Estadiamento

O **estadiamento** é o processo de determinar a extensão anatômica do **câncer de próstata** no momento do diagnóstico ou após o tratamento. O objetivo é classificar a doença como localizada (confinada à próstata), localmente avançada (extensão além da cápsula prostática, para vesículas seminais ou estruturas

adjacentes) ou **metastática** (disseminação para linfonodos regionais ou à distância, como ossos ou outros órgãos). O **estadiamento clínico** (pré-tratamento), baseado em EDR, **PSA**, achados de biópsia e exames de imagem, é fundamental para definir a estratégia terapêutica inicial. O **estadiamento patológico** (pós-tratamento cirúrgico) baseia-se na análise da peça de **prostatectomia radical** e fornece informações mais precisas sobre a extensão real da doença.

Estadiamento Patológico e Discordância com a Biópsia

A análise patológica da peça cirúrgica após a **prostatectomia radical** oferece o **estadiamento** definitivo (pTNM). Este exame detalha o **escore de Gleason** final, o tamanho e localização do tumor, a porcentagem de comprometimento da próstata, a presença ou ausência de extensão extraprostática (invasão da cápsula), invasão de vesículas seminais, invasão perineural e o status das margens cirúrgicas. É importante notar que pode haver discordância entre os achados da biópsia pré-operatória e os da peça cirúrgica em até 40% dos casos, geralmente com a peça revelando doença de maior grau ou extensão (upgrading/upstaging). Isso ressalta a importância do **estadiamento patológico** para o prognóstico e planejamento de terapias adjuvantes.

Estratificação de Risco

Além do **estadiamento** TNM, a **estratificação de risco** é crucial para guiar o tratamento do **câncer de próstata** localizado. Esta classificação agrupa os pacientes com base na probabilidade de progressão da doença e **mortalidade**. Utiliza-se uma combinação de fatores: nível de **PSA** sérico, **escore de Gleason** (ou **Grupo de Grau ISUP**) e estágio clínico T (baseado no EDR e/ou imagem). As categorias mais comuns são:

- **Baixo risco:** Geralmente, **PSA** < 10 ng/mL, **Gleason** 6 (**ISUP 1**) e estágio clínico T1c ou T2a. Pacientes neste grupo têm baixo risco de progressão e **mortalidade** por câncer.
- **Risco intermediário:** Geralmente, **PSA** 10-20 ng/mL, OU **Gleason** 7 (**ISUP 2** ou **3**), OU estágio clínico T2b. Este grupo é heterogêneo (favorável vs. desfavorável) e tem um risco moderado de progressão.
- **Alto risco:** Geralmente, **PSA** > 20 ng/mL, OU **Gleason** ≥ 8 (**ISUP 4** ou **5**), OU estágio clínico T2c ou superior. Pacientes neste grupo têm alto risco de progressão, metástase e **mortalidade** pela doença.

Exames de Imagem para Estadiamento

Para avaliar a extensão da doença, especialmente em pacientes de risco intermediário desfavorável ou alto risco, exames de imagem adicionais podem ser necessários. A **cintilografia óssea**, historicamente utilizada para detectar metástases ósseas, tem sido progressivamente substituída por métodos mais sensíveis e específicos. A **mpMRI** da pelve, além de avaliar a próstata, pode detectar extensão extraprostática e envolvimento de linfonodos pélvicos. Para o **estadiamento sistêmico**, especialmente na detecção de metástases linfonodais ou à distância, o **PET/CT com PSMA** (Antígeno de Membrana Específico da Próstata) tornou-se o exame de escolha. O PSMA é uma proteína superexpressa na membrana das células do **câncer de próstata**, e o PET/CT com radiofármacos ligados ao PSMA (como Gálio-68-PSMA ou Flúor-18-PSMA) demonstra alta sensibilidade e especificidade para localizar focos de doença metastática, muitas vezes detectando lesões não visíveis em outros exames. Contudo, o PET-PSMA ainda tem custo elevado e disponibilidade limitada.

Exemplos de Achados em mpMRI e PET-PSMA

A **mpMRI** permite visualizar a anatomia zonal da próstata (bexiga, reto, zona periférica, zona de transição). Lesões suspeitas aparecem tipicamente como áreas de baixo sinal em T2, com restrição à difusão (alto sinal em DWI, baixo sinal no mapa ADC) e/ou realce precoce após contraste (perfusão). A combinação desses achados em múltiplas sequências aumenta a suspeita de **neoplasia** significativa. O **PET-PSMA** combina a imagem metabólica do PET (mostrando áreas de captação do radiofármaco ligado ao PSMA) com a imagem anatômica da TC. Isso permite localizar precisamente as áreas de captação anômala, que podem corresponder a doença primária na próstata, linfonodos acometidos ou metástases à distância (ósseas ou viscerais), mesmo quando as alterações anatômicas na TC são sutis ou ausentes.

Opções Terapêuticas para Câncer de Próstata

Visão Geral das Modalidades Terapêuticas

O tratamento do **câncer de próstata** é complexo e oferece múltiplas opções, indicando que nenhuma modalidade isolada é universalmente ideal. A escolha terapêutica depende fundamentalmente da **estratificação de risco** do paciente (baixo, intermediário, alto), do **estadiamento** da doença (localizada,

localmente avançada, **metastática**), da **expectativa de vida** do paciente e de suas comorbidades e preferências. A **expectativa de vida** é um fator particularmente importante, pois o **câncer de próstata** frequentemente progride lentamente. O manejo de um homem de 50 anos saudável difere significativamente do de um homem de 80 anos com múltiplas comorbidades.

Vigilância Ativa

A **vigilância ativa (VA)** é uma estratégia de manejo para pacientes com **câncer de próstata** de **baixo risco** (e alguns casos selecionados de risco intermediário favorável), especialmente aqueles com expectativa de vida mais limitada ou que desejam evitar os efeitos colaterais do tratamento radical imediato. A VA não é ausência de tratamento, mas sim um monitoramento rigoroso da doença com o objetivo de intervir com tratamento curativo apenas se houver sinais de progressão. O protocolo de VA tipicamente envolve dosagens de **PSA** mais frequentes (a cada 3-6 meses), EDR periódicos (a cada 6-12 meses) e re-biópsias prostáticas e/ou mpMRI em intervalos definidos (geralmente a cada 1-3 anos). O objetivo é detectar precocemente qualquer sinal de progressão para um estágio ou grau mais agressivo, permitindo um tratamento curativo oportuno. Cerca de metade dos pacientes em VA não necessitará de tratamento radical a longo prazo, evitando assim a morbidade associada à cirurgia ou radioterapia. O risco da VA é a possibilidade, embora baixa, de progressão da doença para um estágio incurável durante o seguimento.

Prostatectomia Radical

A **prostatectomia radical (PR)** é a remoção cirúrgica completa da próstata, das vesículas seminais e, em casos selecionados (risco intermediário ou alto), a **linfadenectomia** pélvica associada. É considerada o tratamento padrão-ouro para o **câncer de próstata** localizado com intenção curativa, especialmente em homens mais jovens e com longa **expectativa de vida**. A cirurgia permite um **estadiamento patológico** preciso e oferece altas taxas de controle oncológico a longo prazo, reduzindo o risco de progressão e metástase. As principais **sequelas** potenciais da PR são a **incontinência urinária** e a **disfunção erétil**. A probabilidade de recuperação da **continência** é alta (geralmente > 90-95%), mas a recuperação da função erétil é mais variável e depende de fatores como idade, função pré-operatória e técnica cirúrgica (preservação dos feixes neurovasculares). A cirurgia robótica, que utiliza instrumentos de alta precisão, tornou-se predominante em muitos países, oferecendo potenciais vantagens em termos de visualização, dissecção refinada e recuperação funcional, embora os resultados oncológicos a longo prazo sejam

comparáveis aos da cirurgia aberta ou laparoscópica realizadas por cirurgiões experientes. A extensão da cirurgia (preservação versus ressecção ampla dos feixes) é adaptada ao risco da doença.

Radioterapia Externa

A **radioterapia (RT)** externa é outra modalidade curativa para o **câncer de próstata** localizado, utilizando radiação ionizante para destruir as células tumorais. Os avanços tecnológicos, como a RT conformacional tridimensional (3D-CRT), a RT de intensidade modulada (IMRT) e a radioterapia guiada por imagem (IGRT), permitem concentrar altas doses de radiação na próstata, minimizando a dose nos tecidos sadios adjacentes (bexiga e reto). Isso resulta em maior eficácia e menor toxicidade. Os resultados oncológicos da RT moderna são comparáveis aos da PR para a maioria dos grupos de risco. Os efeitos colaterais agudos podem incluir fadiga, sintomas urinários irritativos e diarreia. Os efeitos tardios podem incluir **cistite actínica** (inflamação crônica da bexiga), **proctite actínica** (inflamação crônica do reto) e **disfunção erétil** (que tende a se desenvolver mais gradualmente do que após a cirurgia). A RT pode ser uma opção preferível para pacientes mais idosos, com comorbidades que aumentam o risco cirúrgico, ou que desejam evitar a cirurgia.

Braquiterapia

A **braquiterapia** é uma forma de radioterapia interna onde fontes radioativas (sementes) são implantadas diretamente na próstata. Pode ser de baixa taxa de dose (LDR, implante permanente) ou alta taxa de dose (HDR, implante temporário). A **braquiterapia** foi muito utilizada no passado, principalmente para doenças de **baixo risco**. No entanto, com a tendência crescente de manejo conservador (VA) para tumores de **baixo risco** e a melhoria das técnicas de RT externa para riscos mais elevados, o uso da **braquiterapia** diminuiu. Ainda pode ser uma opção em casos selecionados, isoladamente ou em combinação com RT externa (boost).

Tratamento da Doença Localmente Avançada

Pacientes com **câncer de próstata** localmente avançado (extensão extraprostática ou invasão de vesículas seminais) geralmente requerem uma abordagem **multimodal** para otimizar as chances de controle

da doença. O tratamento exclusivo com uma única modalidade (cirurgia ou RT isoladas) frequentemente não é suficiente. As combinações comuns incluem **prostatectomia radical** seguida por RT adjuvante (se houver fatores de risco na peça) ou de resgate (se o **PSA** subir), ou RT externa combinada com **bloqueio androgênico** (terapia hormonal) por um período prolongado (ex: 2-3 anos). A sequência e combinação exatas dependem das características individuais do paciente e da doença.

Tratamento da Doença Metastática

Quando o **câncer de próstata** se torna **metastático** (disseminação para linfonodos distantes, ossos ou outros órgãos), a cura não é mais possível. O objetivo do tratamento passa a ser controlar a progressão da doença, aliviar sintomas e prolongar a **sobrevida** com qualidade de vida. A base do tratamento sistêmico para a doença **metastática** sensível a hormônio é a **terapia de privação androgênica (ADT)**, também conhecida como **bloqueio androgênico**. Descoberta na década de 1960 (trabalho que rendeu Prêmio Nobel), a ADT baseia-se na dependência do **câncer de próstata** da testosterona para seu crescimento. A retirada da testosterona (castração) induz a regressão do tumor ou interrompe sua progressão.

Métodos de Bloqueio Androgênico (ADT)

A ADT pode ser alcançada cirurgicamente (orquiectomia bilateral, remoção dos testículos) ou, mais comumente hoje, farmacologicamente. Os métodos farmacológicos incluem o uso de agonistas ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH ou LHRH), que suprimem a produção de testosterona pelos testículos. O objetivo é atingir e manter níveis de testosterona sérica muito baixos (nível de castração, < 50 ng/dL ou < 20 ng/dL). Inicialmente, a maioria dos cânceres metastáticos responde à ADT. No entanto, com o tempo, as células tumorais podem desenvolver mecanismos de resistência e voltar a proliferar apesar dos níveis baixos de testosterona, estado conhecido como **câncer de próstata resistente à castração (CPRC)**.

Tratamentos Adicionais para Doença Metastática e CPRC

Atualmente, para a maioria dos pacientes com doença **metastática** hormônio-sensível recém-diagnosticada (mHS), a ADT isolada não é mais o padrão. Recomenda-se a intensificação do tratamento inicial associando à ADT um novo agente hormonal (NAH) – como abiraterona ou enzalutamida,

que atuam em mecanismos intracelulares de sinalização androgênica – ou quimioterapia (docetaxel), especialmente em pacientes mais jovens ou com alto volume de doença **metastática**. Para pacientes que progridem para CPRC, existem várias opções terapêuticas sequenciais, incluindo os NAHs (se não usados previamente), quimioterapia (docetaxel, cabazitaxel), radiofármacos (Rádio-223 para metástases ósseas sintomáticas), inibidores de PARP (para pacientes com mutações específicas em genes de reparo de DNA como BRCA) e, mais recentemente, terapia com lutécio-177-PSMA. A oncologia moderna tende a abordagens que controlam a proliferação celular e transformam o câncer avançado em uma condição crônica manejável, utilizando terapias direcionadas e imunoterapias (embora a imunoterapia ainda tenha papel limitado no **câncer de próstata** comparado a outras neoplasias). A pesquisa continua intensa, buscando novas drogas e combinações para melhorar a **sobrevida** e qualidade de vida dos pacientes com doença avançada.

Conclusão

Mensagens Finais

O **câncer de próstata** é uma **neoplasia** altamente prevalente, caracterizada por significativa heterogeneidade biológica e clínica. A abordagem diagnóstica e terapêutica deve ser individualizada, considerando fatores como **idade**, comorbidades, **estratificação de risco** e preferências do paciente. A doença localizada é frequentemente curável com tratamentos como **prostatectomia radical** ou **radioterapia**, ou pode ser manejada com **vigilância ativa** em casos de **baixo risco**. É fundamental discutir abertamente as potenciais **sequelas** dos tratamentos (urinárias e sexuais) com os pacientes. Mesmo na doença avançada ou **metastática**, os avanços terapêuticos, principalmente com **bloqueio androgênico** e novas terapias sistêmicas, têm permitido prolongar significativamente a **sobrevida** e manter a qualidade de vida.