

Importância da Diferenciação Histopatológica no Estadiamento do Câncer de Próstata

Importance of Histopathological Differentiation in the Staging of Prostate Cancer

Fernanda Estrella Couto e Silva de Ouro Preto Santos¹; Manuela de Queirós Mattoso Mocelin¹; Maria Carolina Cantuária Muniz Coutinho²; Profa. Dra. Dionne da Encarnação Lorena³ e Profa. Dra. Neide Lemos de Azevedo⁴

Resumo: O câncer de próstata afeta principalmente pacientes idosos do sexo masculino, sendo considerado a segunda maior incidência de câncer neste grupo. No Brasil, é a segunda neoplasia mais incidente, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. O tratamento da presente patologia varia de acordo com seu estadiamento, podendo ser observatório, cirúrgico e/ou hormonal, dependendo principalmente do avanço da doença até o momento em que o diagnóstico foi obtido. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a importância da avaliação histopatológica no estadiamento do câncer de próstata. **Palavras-chave:** Câncer de próstata, estadiamento, PSA, Gleason, toque retal

Abstract: Prostate cancer mainly affects elderly male patients, being considered the second highest incidence of cancer in males. In Brazil, it takes place as the second most frequent neoplasm, staying only behind non-melanoma skin cancer. The chosen treatment varies according to its stage, being possible to choose among observational, surgical and/or hormonal treatment, depending mainly on the progress of the disease up to the moment of the diagnosis. Therefore, this study aims to analyze the importance of histopathological evaluation in the staging of prostate cancer. **Key words:** Prostate cancer, staging, PSA, Gleason, rectal exam

1 *Graduanda do 4º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de Histologia na disciplina de Morfologia Funcional I*

2 *Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de Histologia na disciplina de Morfologia Funcional I*

3 *Profa. da Disciplina de Morfologia Funcional I. Doutora pela UERJ*

4 *Profa. da Disciplina de Morfologia Funcional I. Doutora pela UFRJ.*

Epidemiologia Nacional e Mundial

O câncer de próstata (CP) é a neoplasia maligna mais comum dentre o sexo masculino [1], sendo também a que mais ocorre no mundo, apresentando estimativa anual de 1.600.000 casos e 366.000 óbitos [1]. Esta neoplasia é considerada o “câncer da terceira idade” por acometer majoritariamente indivíduos com mais de 65 anos, visto que 75% dos casos de CP estão inclusos nesta faixa etária [1]. No Brasil, é a segunda neoplasia mais incidente, atrás apenas do câncer de pele não melanoma e, por este motivo, tal patologia foi selecionada como tema do presente estudo. A taxa de sobrevida geral em cinco anos equivale a cerca de 98% [1].

Tamanho e Volume Tumoral

O tamanho ou volume do tumor são primeiramente avaliados pelo toque retal e estão relacionados à extensão do tumor primário, funcionando como uma forma de avaliar o estadiamento do câncer. Com o exame histopatológico, é possível avaliar tais medidas e relacionar ao estadiamento da patologia, além de auxiliar na escolha do tratamento mais adequado para o paciente [2].

Localização

O CP se localiza primeiramente na próstata, uma glândula localizada abaixo da bexiga que abra-

ça a uretra prostática [2].

A principal localização da disseminação hematogênica do adenocarcinoma prostático são os ossos. A metástase pode ocorrer via disseminação linfática ou hematogênica e, por este motivo, é mais provável que as localizações se encontrem nos órgãos de maior irrigação, como fígado, pulmão, ossos e linfonodos [2].

Produção de Substâncias

Os marcadores tumorais específicos do CP são:

PSA (Antígeno Prostático Específico), de extrema importância para o diagnóstico de CP, uma vez que alterações no seu nível sérico podem indicar uma patologia [1].

Assinatura de 17 genes e a Assinatura de 46 genes - utilizados para analisar o tumor, objetivando prever a agressividade do tumor e monitorar o tratamento [2].

Células tumorais circulantes de origem epitelial - analisa o sangue, sendo útil para estimar o prognóstico [2].

Fosfatase ácida prostática (PAP) - utilizada no CP avançado para analisar o sangue, para o diagnóstico de carcinomas pouco diferenciados [2].

PCA3 mRNA - analisado na urina (coletada após exame retal digital), para verificar a necessidade de repetir biópsia após resultado de biópsia negativa [2].

Invasão

Existem duas principais vias para a disseminação do CP, a disseminação linfática e a disseminação hematogênica [3].

A disseminação linfática é característica principalmente dos carcinomas, sendo a disseminação hematogênica comum em sarcomas [3]. Entretanto, há diversas conexões dos sistemas linfático e vascular, favorecendo com que praticamente todas as espécies da patologia possam se disseminar por meio de um ou ambos os sistemas.

A disseminação hematogênica é muito comum nos sarcomas, mas também pode aparecer nos carcinomas. Os carcinomas de próstata geralmente estão relacionados às metástases vertebrais, comumente se embolizam pelo plexo paravertebral [3].

Em relação à invasão, no CP, as células acinares hipertrofiadas de forma tão descontrolada ao ponto de invadir demais áreas da glândula [3]. Em estágios mais avançados da patologia, as células cancerosas da próstata conseguem se disseminar, atingindo outros órgãos, ocorrendo, assim, a metástase, que consiste na disseminação de um tumor para regiões distantes do tumor primário e indica malignidade. A invasividade da patologia possibilita a penetração da mesma em vasos sanguíneos, linfáticos e cavidades corporais [1].

Detecção Precoce do Câncer de Próstata

A detecção precoce do CP. Os principais exames para detectar a patologia de forma precoce são o PSA e o toque retal [1] [2].

O exame de PSA (Antígeno Prostático Específico) tem o objetivo de medir, na corrente sanguínea, uma proteína produzida pela próstata que faz parte do sangue e do sêmen [4] [5]. Alterações no nível desta proteína podem indicar uma possível patologia da próstata [6]. Já o toque retal é um exame que avalia o tamanho, o volume, a textura e o formato da glândula.

Entretanto, ambos os exames citados são limitados para identificar as manifestações do CP, visto que podem ser afetados pela existência de doenças benignas, tais como infecção do trato urinário, hipertrofia prostática benigna e prostatite [6].

Em pacientes cujos resultados dos exames supracitados possuem alguma anomalia, devem iniciar investigação diagnóstica, como a coleta de biópsia da próstata [6]. Dependendo de fatores biológicos e do limiar do resultado utilizado, é possível que ocorra a submissão do indivíduo a diversas biópsias, o que implica na elevação do risco de danos [6]. Os danos mais comuns implicados pela realização de biópsia abrangem hematúria e infecção, o que pode, em algumas situações, acarretar

tar internação hospitalar e, raramente, evoluir para óbito [4] [5]. Cerca de 31% dos homens que realizam tais exames apresentam hematuria até 30 dias após a biópsia e que 0,9% dos homens podem apresentar infecção [1].

Diagnóstico Histopatológico

O diagnóstico do CP é obtido através do exame histopatológico do tecido coletado na biópsia de próstata [2]. No resultado, deve constar a graduação histológica de Gleason, informando o possível estado de crescimento do tumor e sua tendência à invasão, além de auxiliar também na escolha do tratamento ideal para cada paciente [2].

Na graduação histopatológica de Gleason, as células cancerosas são analisadas em comparação às células prostáticas saudáveis. Quanto maior a diferença entre as células, mais agressivo será o tumor e mais incisiva será a disseminação [7]. A escala de graduação do estágio desta patologia varia de 1 a 5, sendo o grau 1 a forma menos agressiva da doença [1]:

Fatores de Risco

Na literatura, são evidenciados três principais fatores de risco associados ao CP (CP): idade, etnicidade e histórico familiar de CP e fatores genéticos de predisposição à doença [1]. Quanto à idade avançada, cerca de dois terços dos pacientes diagnosticados com CP têm 65

anos ou mais [9]. Raramente, casos de CP são diagnosticados clinicamente antes dos 40 anos de idade; a partir desta faixa etária, a incidência de CP aumenta drasticamente e de forma progressiva com a idade, com pico entre 65 e 74 anos [8]. O risco aumenta significativamente após 50 anos de idade em caucasianos do sexo masculino sem história familiar de CP e após 40 anos de idade em negros e em indivíduos com história familiar de CP [9]. Um estudo observacional longitudinal realizado pela University of California, SF (UCSF) com cerca de 15.000 pacientes com CP comprovado por biópsia em todos os estágios, denominado Study in Cancer of Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), concluiu que 26% dos pacientes com 75 anos têm CP de alto risco, segundo o escore CAPRA, que avalia o desfecho de pacientes com CP [1].

Outro fator de risco para o CP de grande relevância é a etnicidade; homens negros apresentam taxa de incidência de CP 70% maior e o dobro da taxa de mortalidade por CP em comparação com homens brancos e são diagnosticados em idade mais precoce e com CP mais agressivo [10]. O CP tem maior incidência em homens negros em comparação com homens hispânicos, asiáticos e brancos, sendo a menor taxa de incidência encontrada entre os asiáticos [8]. A origem de tais dife-

renças não está esclarecida, mas acredita-se que está associada a estilo de vida e fatores dietéticos, ambientais e genéticos de cada população. Um estudo de coorte prospectivo realizado pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) americano, denominado NIH-AARP Diet and Health Study, observou maior produção e suplementação de vitamina D por homens brancos em comparação com homens negros, o que pode estar associado à proteção contra o CP, entre outros fatores [1]. Em outros estudos, também foi notado que pacientes negros de 60 anos ou mais com CP localizado clinicamente recebem com maior frequência tratamento menos agressivo do que pacientes brancos, sendo o emprego inadequado da prática médica no tratamento de pacientes com CP considerado um fator de risco independente de etnicidade [8].

A presença de história familiar de CP e fatores genéticos de predisposição à doença constituem mais um fator de risco importante, tendo em vista que o CP tem um forte componente hereditário; indivíduos que apresentem pai ou, principalmente, irmão com CP diagnosticado têm risco 2 a 4 vezes maior de desenvolver a doença e esse risco aumenta de acordo com o número de familiares diagnosticados com CP e diminui com a idade com que foram diagnosticados [1]. Um estudo prospectivo de coorte realizado

com 37.000 homens nos Estados Unidos, denominado The Health Professionals Follow-up Study (HPFS), demonstrou que a presença de história familiar de câncer de mama está associada a um aumento de 21% no risco total de CP e a presença de história familiar de câncer de mama e CP simultaneamente, a um aumento de 60% no risco total de CP, de forma consistente com outros estudos, embora alguns tenham demonstrado aumento ainda mais significativo do risco (11). A presença de história familiar de outros tipos de câncer, além do CP e mama, como câncer colorretal, ovariano, pancreático e melanoma, por exemplo, também são responsáveis por aumentar o risco total de CP. Os fatores hereditários que contribuem para o risco genético de CP podem ser divididos em: mutações deletérias raras, porém associadas a maior penetrância, como as que ocorrem no gene ataxia-telangiectasia mutada (ATM) e no gene de susceptibilidade hereditária para câncer de mama 1 e 2 (BRCA 1 e 2), e variações mais comuns, geralmente polimorfismos de um único nucleotídeo, associados a um aumento modesto do risco de CP [8].

Entretanto, o aumento da incidência do CP entre asiáticos que migraram para os Estados Unidos e, principalmente, entre seus filhos nascidos e criados em solo estadunidense evidenciam a relevância dos

fatores ambientais para o desenvolvimento do CP, para além dos fatores genéticos da doença. Além disso, com o processo de globalização, a alimentação na Ásia vem se transformando e tornando-se mais similar à ocidental, enquanto, paralelamente, a incidência do CP na região aumenta; isto ocorre por fatores dietéticos ou outros fatores de estilo de vida, apesar de não estar esclarecido. Diversos fatores ambientais são considerados potenciais fatores de risco e fatores protetores do CP e a sua associação é estudada, porém não há comprovação estatística de causalidade [1]. Dentre os fatores ambientais estudados, há potenciais fatores de risco, como vasectomia, alcoolismo, tabagismo, doenças sexualmente transmissíveis e fatores dietéticos, como consumo de carne vermelha, gordura animal saturada, produtos com cálcio, leite e laticínios, e potenciais fatores protetores, como o consumo de soja, licopenos, chá verde, suplementação de vitamina E, vitamina D e selênio e a realização de atividades físicas [9]. Outros dois fatores de risco estudados são a obesidade e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF, do inglês insulin-like growth factor) [9].

Fisiopatologia e Clínica

O processo de desenvolvimento do CP se inicia com a neoplasia prostática intra epitelial, que se de-

envolve, formando o CP localizado e, em seguida, o adenocarcinoma prostático avançado, culminando com a formação do CP metastático. Diversos estudos buscam esclarecer a origem celular do CP e identificar sua relevância biológica e clínica; a literatura demonstra que células prostáticas luminais e basais servem como célula de origem para o CP, porém, não está esclarecido se as células prostáticas neuroendócrinas também podem ser transformadas para gerá-lo. Foi demonstrado que a superexpressão de oncogenes, como o *myrAKT1* e *N-Myc*, e a inativação de genes supressores de tumor, como *Pten*, *Smad4* e *Trp53*, em células basais e luminais, foi responsável por transformar células epiteliais prostáticas normais em células cancerígenas, capazes de originar tumores prostáticos, como o adenocarcinoma de próstata, fenótipos do carcinoma de células escamosas e NEPC (câncer de próstata neuroendócrino) (12). O CP tem apresentação clínica bastante variável, sendo observado entre os pacientes desde tumores assintomáticos, microscópicos e bem diferenciados que podem nunca se tornar clinicamente significativos, até um câncer sintomático agressivo, de alto risco e que causa metástases, morbidade e óbito. No momento do diagnóstico, 78% dos pacientes apresentam CP localizado, 12% apresentam envolvimento de linfonodos regionais e 6%

exibem metástases distantes [1]. O CP localizado costuma ser assintomático, sendo descoberto quando há formação de massa prostática anormal, endurecimento e/ou assimetria, identificados ao exame de toque retal, ou pela detecção de níveis elevados de antígeno prostático específico (PSA) em exames de sangue de rastreamento [1]. O exame de toque retal é capaz de detectar tumores formados nas regiões posterior e lateral da próstata, porém 25% a 35% dos tumores prostáticos não são detectáveis ao toque e isto ocorre porque estão em estágio T1 e, portanto, não são palpáveis ou porque estão localizados em uma região da próstata que não é palpável via reto. O exame de toque retal apresenta baixa especificidade e sensibilidade e não é recomendado para rastreamento de CP em pacientes assintomáticos [1]. Comumente, ocorre elevação nos níveis séricos de PSA em pacientes com prostatite, hiperplasia prostática benigna e CP, portanto, a dosagem dos níveis de PSA séricos é amplamente utilizada para auxiliar o diagnóstico e manejo do CP, contudo, tem baixa especificidade e sensibilidade e o seu uso como exame de rastreamento permanece controverso. Geralmente, o CP costuma se formar na região periférica da próstata, portanto, afastado da uretra, o que retarda o aparecimento de sintomas urinários; enquanto pacientes com CP clínica-

mente avançado podem apresentá-los. Entre os pacientes com CP, são observados sintomas urinários inespecíficos, como hematúria, hematospermia, dificuldade para iniciar e encerrar o jato urinário, disúria e polaciúria e até mesmo obstrução intestinal [1].

Os ossos constituem o sítio predominante de disseminação do CP em pacientes que venham a apresentar quadro de metástase [1]. Tipicamente, as metástases ósseas do CP têm predominância de osteoblastos e, portanto, são caracterizadas por formação óssea exacerbada; o achado de metástases ósseas osteoblásticas em exames de radiografia e cintilografia óssea em homens é diagnóstico. Em geral, os ossos mais comumente afetados pelas metástases são, em ordem decrescente de relevância, a espinha lombar, fêmur proximal, pélvis, espinha torácica e costelas [12]. Há evidências histológicas e bioquímicas consistentes de que ocorre reabsorção óssea concomitantemente, o que está associado ao quadro de dor e outras complicações em pacientes com CP e metástases ósseas [13]. Inicialmente, as metástases ósseas costumam ser assintomáticas, mas podem evoluir com manifestações clínicas, como: dor, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e, ocasionalmente, alterações no metabolismo do cálcio. O sintoma mais comum referido por pacientes com metástas-

ses ósseas é a dor óssea; geralmente tem início insidioso, com aumento progressivo da severidade ao longo de semanas e até meses, exceto quando decorrente de uma fratura óssea, em que o paciente sente dor óssea de início súbito. A dor decorrente de compressão nervosa, complicação comum da formação de metástases ósseas, pode causar sensação de queimação ou irradiação. Quando não controlada, a dor óssea pode provocar sofrimento desnecessário, interferir nas atividades diárias, demandar internações prolongadas e de repetição e levar ao atraso e interrompimento do tratamento dos pacientes com CP. Outra manifestação clínica importante, apesar de menos comum, é a ocorrência de fraturas patológicas; elas podem ocorrer devido à formação de estrutura óssea anormal, ocasionada pela produção osteoblástica exacerbada, e, principalmente, devido ao tratamento com supressores androgênicos, esteroides e outras drogas, como a abiraterona, que contribuem para o desenvolvimento de osteoporose nestes pacientes. As metástases vertebrais também estão associadas à ocorrência de compressão da medula espinhal e danos neurológicos severos. A dor é o primeiro sintoma produzido pela compressão medular e pode preceder, em semanas e até meses, o início de outras manifestações, como fraqueza muscular, alterações sensoriais, disfunção in-

testinal e da bexiga e ataxia. Reconhecer e tratar precocemente a compressão medular espinhal têm grande importância prognóstica, uma vez que diminui o risco de danos neurológicos. Os pacientes também podem cursar com alterações no metabolismo do cálcio, como a hipercalcemia, cuja incidência é pequena em pacientes com CP avançado em comparação com pacientes com outras doenças em que ocorre ativação osteoclástica muito mais exacerbada, e a hipocalcemia, que é mais frequente e, geralmente, assintomática [13]. Outras manifestações observadas entre os pacientes com metástases ósseas incluem hematúria, retenção e incontinência urinária, disfunção erétil, perda de peso, astenia, fadiga devido à anemia, que é bastante frequente e cuja gravidade é proporcional à extensão do envolvimento ósseo, e sintomas associados a insuficiência renal crônica [1].

Avaliação Histopatológica

A glândula prostática é localizada abaixo da bexiga rodeando a uretra, contém fibras musculares capazes de contrair, especialmente durante a ejaculação. Seu tamanho é aproximadamente do tamanho de uma noz, podendo variar com a idade, sendo extremamente comum a hipertrofia da próstata a partir da meia idade. Sua anatomia pode ser dividida em duas zonas; a zona pe-

riférica, região onde 75% dos tumores se formam, e a zona de transição, região onde mais comumente se originam as hiperplasias prostáticas benignas [1].

Atualmente os exames de rastreamento incluem o exame do antígeno prostático específico (PSA) e o toque retal. Em relação ao PSA há várias dosagens diferentes que podem ser feitas, sua densidade, velocidade, sua fração livre ou complexa. Seu nível no sangue é medido em unidades de nanogramas por mililitro (ng/ml) sendo observado que somente 15% dos homens com PSA de 4 serão diagnosticado com CP e a partir de 10 ng/ml há 50% de risco de neoplasia [1].

O toque retal é menos eficaz que o PSA para detecção do CP, entretanto há casos de neoplasias prostáticas sem alterações dos níveis de PSA, fazendo dele uma importante parte do rastreamento. Ademais, vale ressaltar que há alguns fatores que afetam os níveis de PSA como o aumento da próstata, idade avançada, prostatite, ejaculação, prática de ciclismo, determinados procedimentos urológicos e certos medicamentos que afetam os níveis de testosterona [15].

Uma vez que os níveis de PSA se mostrarem elevados ou for palpado alguma anomalia no toque como um endurecimento ou nódulo, o procedimento recomendado é a realização com outro PSA de um tipo

diferente do que já foi feito no paciente, um exame de imagem como a ressonância magnética ou ultrassom transretal e a biópsia. Em casos de PSA muito elevados a biópsia é a melhor opção para investigação, visto que é o único exame que pode mostrar, com certeza, se o paciente tem CP [15].

A biópsia por agulha guiada por ultrassom transretal é o método ideal de colher material biológico para obtenção do diagnóstico histopatológico. Recomenda-se a biópsia com obtenção de 8 a 12 fragmentos (2 basais, 2 medianos e 2 apicais de cada lado), que devem ser enviados em frascos separados devidamente identificados de acordo com o local biopsiado. É obrigatório a biópsia das regiões suspeitas ao US, como um nódulo ou área de hiperfluxo ao Doppler colorido, sendo necessário que sejam devidamente separadas e identificadas [14].

O adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequentemente encontrado e representa mais de 95% dos casos de CP. Os demais tipos histológicos são os sarcomas, o carcinoma epidermoide e o carcinoma de células transicionais [16].

Uma vez que o CP é uma patologia heterogênea e o mesmo tumor pode apresentar regiões de maior e menor diferenciação celular, foi proposta por Gleason uma classificação que avalia o padrão glandular e a relação entre as células

las neoplásicas e estroma prostático, com objetivo de identificar a taxa de crescimento e tendência à disseminação da doença. Essa diferenciação é avaliada em 5 graus distintos, o primeiro sendo o mais diferenciado e menos agressivo (Tabela 1), portanto com o melhor prognóstico, e o quinto grau o mais indiferenciado e agressivo, com o pior prognóstico [1] [2].

lizar os dois padrões mais frequentes (dominante/primário e subdominante/secundário) para o somatório. Se existir um padrão menos diferenciado, com maior grau, em uma amostra com outros 2 padrões mais diferenciados predominantes, deve-se fazer uma observação no laudo anatomopatológico descrevendo-o [17].

Tabela 1: Grau e suas características [17]

Grau 1	Células uniformes e pequenas, formação de glândulas regulares, pouca variação de tamanho e forma, com bordas bem definidas, densamente agrupadas, distribuídas homoganeamente e com pouco estroma
Grau 2	Células variam mais em tamanho e forma, glândulas uniformes frouxamente agrupadas e com bordas regulares
Grau 3	Células variam ainda mais em tamanho e forma, glândulas muito pequenas, uniformes, anguladas ou alongadas
Grau 4	Muitas células fusionadas em grandes massas amorfas ou formando glândulas irregulares, distribuídas anarquicamente, com infiltração irregular e invasão de tecidos adjacentes. As glândulas podem apresentar células pálidas e grandes, com padrão hipemefroide
Grau 5	Tumor anaplásico. Células agrupadas em grandes massas com invasão dos órgãos e tecidos vizinhos, podendo exibir necrose central. A diferenciação glandular pode não existir, exibindo um padrão de crescimento infiltrativo do tipo células soltas

O escore de Gleason varia de 2-10, sendo o valor final a soma de dois graus achados na amostra de biópsia, uma vez que a neoplasia prostática é uma doença de característica multifocal, sendo, portanto, comumente encontrado dois padrões teciduais distintos (Tabela 2). Se somente um padrão foi determinado na amostra, deve-se duplicar o grau para ter o resultado do escore (Figura 1). Já na situação em que três ou mais padrões são encontrados na mesma amostra, deve-se uti-

Gleason de 2 a 4 representa um câncer com provável crescimento lento com aproximadamente 25% de chance de disseminação do câncer para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos. Já o Gleason de 5 a 7 indica um câncer de crescimento lento ou rápido, a depender de outros fatores com um aumento da chance de disseminação do câncer para 50%. Por fim, um Gleason de 8 a 10 tem a pior sobrevida por ser um câncer de crescimento muito rápido com

cerca de 75% de chance de disseminação [17]

Tabela 2: Interpretação Clínica do Escore de Gleason [17]

Bem diferenciado	Gleason 2-4
Intermediário	Gleason 5-6
Pouco diferenciado	Gleason 7
Indiferenciado	Gleason 8-10

Em razão aos distintos comportamentos biológicos que neoplasias da mesma pontuação de Gleason podem ter, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) elaborou um novo sistema de classificação visando subdividir o Gleason 7 uma vez que ele pode significar 4+3 ou 3+4, tendo o primeiro um predomínio de tecido mais indiferenciado, sendo mais agressivo que o segundo, mesmo

tendo a mesmo escore final (Tabela 3) [17].

Tabela 3: Grupos de Graus [17]

Grupo 1 Gleason ≤ 6
Grupo 2 Gleason 3 + 4 = 7
Grupo 3 Gleason 4 + 3 = 7
Grupo 4 Gleason = 8
Grupo 5 Gleason = 9 ou 10

Além da diferenciação histopatológica, outros fatores relacionados ao CP, avaliados pelo sistema TNM (Tabela 4), como a extensão local da doença, o volume da lesão primária e o estágio clínico, também estão diretamente relacionados ao prognóstico destes pacientes. A disseminação do CP se faz por via linfática e hematogênica podendo atingir os gânglios ilíacos e obturadores, os ossos principalmente da coluna, bacia, crânio e costelas [16].

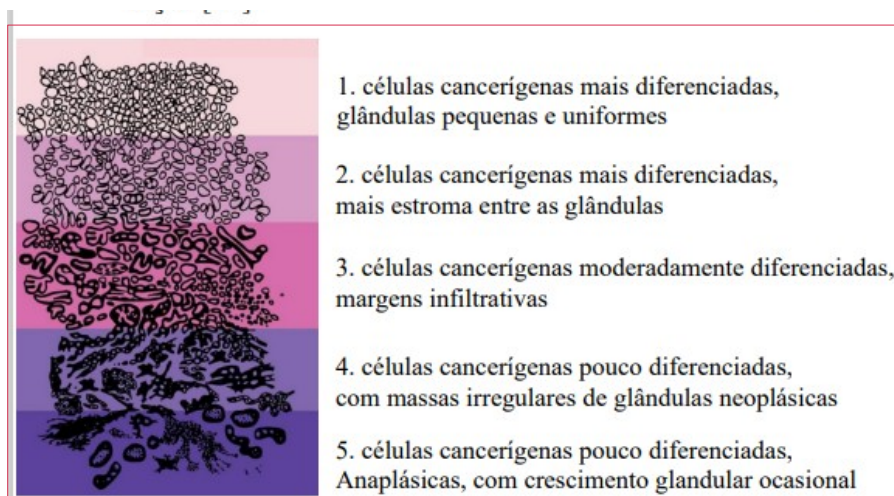


Figura 1: Cinco padrões de crescimento celular da escala de Gleason [18].

Tabela 4: Estadiamento TMN do Câncer de Próstata [19].

T	Tumor Primário
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental em mais que 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia de agulha (p. ex., devido à PSA elevado)
T2	Tumor limitado à próstata 1
T2a	Tumor envolve metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor envolve mais do que a metade de um dos lobos, mas não os dois lobos
T2c	Tumor envolve os dois lobos
T3	Tumor se estende através da cápsula prostática 2
T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(is)
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e/ou parede pélvica
N – Linfonodos Regionais³	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo regional
M	Metástase à distância⁴
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	linfonodo(s) não regional(is)
M1b	Osso(s)
M1c	Outra(s) localização(ões)

Tratamento

Em pacientes cujo diagnóstico do CP é recente, os fatores mais importantes na seleção do tratamento inicial, que deve ser individualizado para cada paciente, são: extensão anatômica da doença (estágio de tumor, nó, metástase [TNM]); grau histológico (pontuação de Gleason/grupo de grau) e características moleculares do tumor; nível de PSA sérico; resultado estimado com dife-

rentes opções de tratamento; possíveis complicações de cada opção de tratamento; condição médica do indivíduo, idade e comorbidade; além das preferências individuais do paciente [3].

Diferenças em Relação ao Tratamento

Tratamento do carcinoma localizado da próstata (T1-T2): as principais opções de tratamento para a doença localizada são: observação vigilante, prostatectomia radical e radioterapia [20].

Observação Vigilante ou Vigilância Ativa

Somente deve ser aplicada em pacientes de idade acima de 75 anos, com expectativa de vida limitada e tumores de baixo grau [20].

Prostatectomia Radical

A prostatectomia radical retropúbica (PTR) é o procedimento cirúrgico padrão-ouro no tratamento de CP localizado [20]. Aproximadamente 85% dos pacientes que realizaram a PTR não apresentaram evidência ou manifestação clínica da doença após cinco anos e 2/3 passados 10 anos (2). Para obter sucesso após a realização da PTR, é imprescindível a ausência de margens cirúrgicas comprometidas, de infiltração das vesículas seminais e de infiltração linfonodal, além de evoluir com o nível sérico de PSA indetectável após três meses desde o

procedimento cirúrgico [20].

A prostatovesiculectomia radical pode acarretar algumas complicações, como: incontinência urinária, disfunção erétil, estenose de uretra ou colovesical, lesão de reto e demais complicações provindas de cirurgias de grande porte [20].

Radioterapia

Este tratamento geralmente é dividido em radioterapia externa (RXT) e intersticial (braquiterapia) [20].

A RXT é uma excelente opção de tratamento quando a doença ainda está localizada. Também é possível administrá-la em pacientes que tenham contraindicação ao tratamento cirúrgico. A dose de RXT mínima a ser administrada sobre a próstata deve ser de 72 Gy. Este tipo de tratamento pode apresentar alterações do TGI e cistite actínica como complicações [2].

Já a braquiterapia intersticial permanente com sementes radioativas deve ser indicada isoladamente aos pacientes com bom prognóstico (T1-T2a, PSA < 10mg/ml, Gleason < 7), ou como complemento à RXT externa para indivíduos com pior prognóstico [20]. Em casos de tumores de grande volume ou que tenham sido submetidos anteriormente à ressecção prostática transuretral ou à prostatectomia convencional e em próstatas menores que 20g, a braquiterapia não é recomendada

[20]. A braquiterapia intersticial de alta taxa de dose, administrada em conjunto com a RXT de megavoltagem, também é uma opção para tratar a doença localizada, e tem como possíveis efeitos colaterais a incontinência urinária, disfunção erétil e estenose de uretra ou colovesical [20].

Tratamento da Doença Localmente Avançada (T3-T4)

O tratamento monoterápico não é eficaz em casos como esses. Dentre as opções de tratamento, as mais indicadas são a combinação de bloqueio hormonal com a prostatovesiculectomia ou RXT, ou PRT seguida de radioterapia [2].

Tratamento da Doença Metastática

Nesta situação, a cura da doença é improvável, e o tratamento consiste na supressão androgênica [2], cujos tipos serão exemplificados abaixo.

Formas de Supressão Androgênica

- Orquiectomia bilateral (considerado padrão-ouro).
- Análogos do hormônio LHRH*.
- Hormônios estrógenos.
- Antiandrógenos puros ou mistos.**

*Hormônio liberador do hormônio luteinizante

** São eles: ciproterona, bicalutamida, nilutamida, e flutamida.

A abordagem inicial para o tratamento das metástases dissemi-

nadas possui foco em ADT, com a orquiectomia bilateral (padrão-ouro) [20]. Em alguns casos, a terapia com ADT pode ser associada à quimioterapia docetaxel.

O bloqueio androgênico intermitente (BAI) vem sendo administrado em pacientes considerados BEG, e que evoluem com queda suficiente de PSA depois de um semestre de tratamento e não apresentam mais sintomas, mas os estudos ainda não demonstraram evidências da eficácia [20]. A terapia recomendada no escape hormonal consiste na administração de glicocorticóides, cetoconazol e quimioterapia com mitoxantrona e taxanes, ambos medicamentos antineoplásicos [20].

Cuidados Paliativos

Apesar dos avanços da medicina, o CP segue sendo uma patologia cujo diagnóstico tardio, já em disseminação metastática, evolui para estágios avançados, geralmente com refratariedade ao bloqueio androgênico [2]. Entretanto, a medicina paliativa pode ser uma forma de promover o bem-estar do paciente em estágios onde a cura é improvável. Sendo assim, o cuidado paliativo consiste em:

- amenizar os sintomas associados à evolução final do câncer;
- proporcionar bem-estar do paciente, trazendo conforto na fase terminal;

- confortar familiares [2].

Para obter-se um bom controle dos sintomas, deve-se manter uma abordagem multidisciplinar para acompanhar corretamente o paciente [3]. Também é primordial conhecer profundamente a história natural do câncer, para fornecer a devida avaliação de fatores que influenciam os prognósticos, como a idade, estado mental e doenças associadas [21]. Comunicação com a família e o próprio paciente antes e durante cada atitude, também é essencial [21].

É essencial a otimização na formação médica humanizada, para que os futuros profissionais reconheçam os cuidados paliativos como módulo necessário na grade horária de cursos da área da saúde, para que os pacientes enfrentem um processo menos doloroso e, conseqüentemente, uma morte mais digna.

Referências Bibliográficas

1. TAPLIN M-E, SMITH JA. **Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer.** 2023. [citado 22 out. 2021] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=prostate%20cancer%20pathophysiology&source=search_result&selectedTitle=24~150&usage_type=default306+0,,,,,3lt&display_rank=24
2. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Marcaadores de Tumor.** (2019) Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet>. Disponível em: 13 set. 2021.
3. KUMAR V, ABBAS A, ASTER JC. **Robbins & Cotran patologia - bases Patológicas das Doenças.** 8th ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Editora Ltda.; 2010.

4. BREWSTER DH, FISCHBACHER CM, NOLAN J, NOWELL S, REDPATH D, NABI G. **Risk of hospitalization and death following prostate biopsy in Scotland.** Public Health. 2017;142:102–10. doi:10.1016/j.puhe.2016.10.006
5. PINSKY PF, PARNES HL, ANDRIOLE G. **Mortality and complications after prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial.** BJU International. 2013 Nov 21;113(2):254–9. doi:10.1111/bju.12368
6. FENTON JJ, WEYRICH MS, DURBIN S, LIU Y, BANG H, MELNIKOW J. **Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer.** JAMA. 2018 Maio 8;319(18):1914–31. doi:10.1001/jama.2018.3712
7. BENWAY BM. **Biópsia de próstata.** UpToDate. 2021. [citado 17 nov. 2021] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prostate-biopsy?search=cancer%20de%20prostata&topicRef=6924&source=search_link.
8. SARTOR AO. **Risk factors for prostate cancer.** In D. M. F. Savarese (Ed.). 2021. [citado 10 nov. 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer?search=prostate%20cancer%20pathofisiology&source=search_result&selecte dTitle=2~150&usage_type=default&display_ran k=2
9. PERDANA NR, MOCHTAR CA, UMBAS R, HAMID ARAH. **The risk factors of prostate cancer and its prevention: A literature review.** Interna Publishing; 2016 [citado 23 out. 2021]. Disponível em: <https://doaj.org/article/740a399719734ae6954f8db87977a313>
10. LAYNE TM, GRAUBARD BI, MA X, MAYNE ST, ALBANES D. **Prostate cancer risk factors in black and white men in the NIH-AARP diet and Health Study.** Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2018 Ago 14;22(1):91–100. doi:10.1038/s41391-018-0070-9
11. BARBER L, GERKE T, MARKT SC, PEISCH SF, WILSON KM, AHEARN T, et al. **Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk.** U.S. National Library of Medicine; 2018 [citado 23 out. 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30082473/>
12. WANG G, ZHAO D, SPRING DJ, DEPINHO RA. **Genetics and biology of prostate cancer.** U.S. National Library of Medicine; 2018 [citado 25 out. 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181359/>
13. SARTOR AO. **Bone metastases in advanced prostate cancer clinical manifestations and diagnosis.** 2020. [citado 10 nov. 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/bone-metastases-in-advanced-prostate-cancer-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=prostate%20cancer%20pathofisiology&source=search_result&selecte dTitle=6~150&usage_type=default&display_ran k=6
14. UFSM (Rio Grande do Sul) (org.). **Próstata.** Santa Maria. 2019. 109 slides. Disponível em: <https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/678/2019/07/prostata.pdf>
15. ONCOGUIA I. **Exames de rastreamento para câncer de próstata.** 2020. [citado 23 out. 2021]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/exames-de-rastreamento-para-cancer-de-prostata/5856/289/>
16. ARAP MA, COELHO RF. **Câncer de próstata.** 2010 [citado 25 out. 2021]. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/3016/cancer_de_prostata.htm
17. SEIF S. **Escore de Gleason: Avaliação do Grau histológico do Câncer de próstata:** Colunistas - Sanar Medicina. 2021 [citado 26 out.2021]. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/escore-de-gleason-avaliacao-do-grau-histologico-do-cancer-de-prostata-colunistas>
18. TAKANO L. **Escala de Gleason: entenda seu significado no diagnóstico do câncer de próstata.** Takano, Urologia minimamente invasiva. 2020 [citado 9 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.takanourologia.com.br/blog/escala-de-gleason-entenda-seu-significado-no-diagnostico-do-cancer-de-prostata/>
19. HEIDENREICH A, BASTIAN PJ, BELLMUNT J. **Diretrizes para o câncer de próstata.** 2012 [citado 9 nov. 2021]. Disponível em: https://portaldaurologia.com.br/medicos/academia/assets/pdf/Diretrizes_para_o_cancer_de_prostata.pdf
20. KLEIN EA. **Câncer de próstata: estratificação de risco e escolha do tratamento inicial.** 2021. [citado 20 out. 2021] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?>

search=cancer%20de%20prostata&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Disponível em: 23 set. 2021.

21. DAWSON NA. **Visão geral do tratamento sistêmico para câncer de próstata avançado, recorrente e metastático sensível à castração e tratamento local para pacientes com doença metastática.** 2021. [citado 12 nov. 2021] Disponível em: uptodate.com/contents/overview-of-systemic-treatment-for-advanced-recurrent-and-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-and-local-treatment-for-patients-with-metastatic-disease?search=cuidados%20paliativos%20prostata&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.