



Câncer de Próstata

CÂNCER DE PRÓSTATA

→ Epidemiologia

- Corresponde a 27% de todas as neoplasias malignas, exceto câncer de pele não melanoma
- É a segunda causa mais comum de mortes por câncer nos EUA (perde apenas para o câncer de pulmão), 10% dos casos
- Apresentou um pico importante de diagnósticos entre 1989 e 1992 pelo aumento do *screening* com PSA

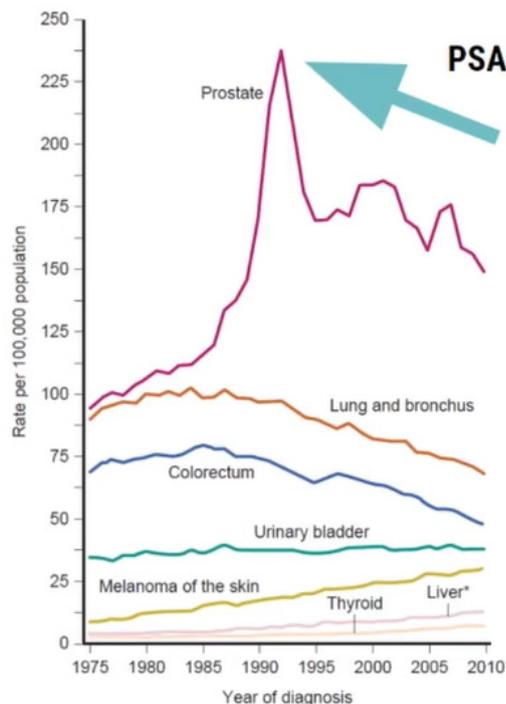


Figure 107-1. Age-adjusted cancer incidence rates for men, United States, 1975-2010. *Includes intrahepatic bile duct. (Modified from Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.)

- Idade
 - Raramente é diagnosticado antes dos 50 anos (2% dos casos)
 - Na era do PSA, houve uma diminuição importante da idade do diagnóstico, sendo as principais faixas de diagnóstico abaixo relacionadas:
 - 30,7% entre 64 e 66 anos

- 35,3% entre 65 e 74 anos
- Fatores de risco
 - História familiar
 - Inflamação/infecção crônica
 - Obesidade
 - Relaciona-se a menos casos de baixo grau, mas a mais casos de alto grau e de maior mortalidade-específica
 - Tabagismo se associa com recorrência, mortalidade, mas sem evidência de aumento de incidência relacionada

TABLE 107-1 Prostate Cancer Incidence and Mortality by Race/Ethnicity, United States, 2006-2010

	INCIDENCE*	MORTALITY*
White	138.6	21.3
African-American	220	50.9
Hispanic/Latino	124.2	19.2
Asian-American and Pacific Islander	75	10.1
American Indian and Alaska Native	104.1	20.7

*Per 100,000, age adjusted to the 2000 U.S. standard population. Data from Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.

CAMPBELL UROLOGY

FAMILY HISTORY	RELATIVE RISK	95% CONFIDENCE INTERVAL
None	1	
Father affected	2.17	1.90-2.49
Brother affected	3.37	2.97-3.83
First-degree family member affected, age <65 yr at diagnosis	3.34	2.64-4.23
>2 first-degree relatives affected	5.08	3.31-7.79
Second-degree relative affected	1.68	1.07-2.64

CAMPBELL UROLOGY

- Não existe nenhuma recomendação dietética específica para diminuir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata

3.2.3 Summary of evidence and guidelines for epidemiology and aetiology

Summary of evidence	
Prostate cancer is a major health concern in men, with incidence mainly dependent on age.	
Genetic factors are associated with risk of (aggressive) PCa.	
A variety of exogenous/environmental factors may have an impact on PCa incidence and the risk of progression.	
Selenium or vitamin-E supplements have no beneficial effect in preventing PCa.	
In hypogonadal men, testosterone supplements do not increase the risk of PCa.	

Recommendation	Strength rating
No specific preventive or dietary measures are recommended to reduce the risk of developing prostate cancer.	Weak

➔ Antígeno específico da próstata (PSA)

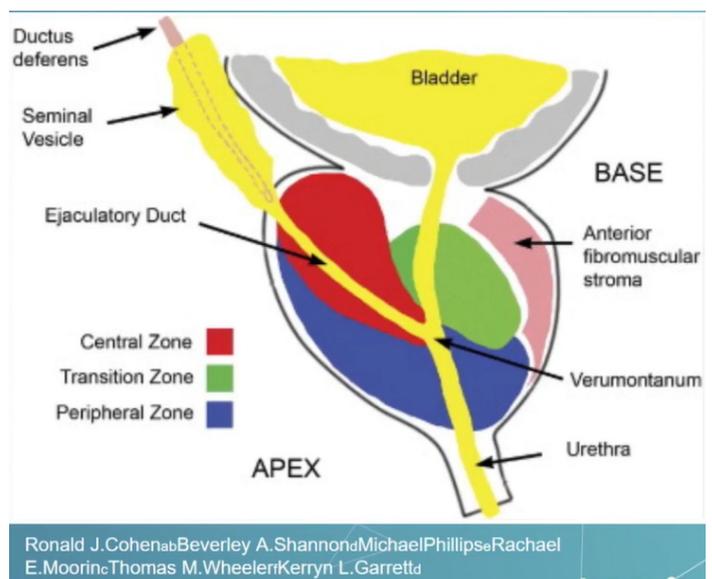
- O PSA é órgão específico, mas sabemos que definitivamente não é câncer específico; diversas condições podem aumentar o PSA (infecção, hiperplasia prostática benigna, etc.)
- Relação PSA livre/total
 - Estratifica o risco de câncer de próstata em homens com PSA entre 4-10 ng/mL de toque negativo
 - Maior chance se relação < 0,10
- Velocidade do PSA e tempo de duplicação (interessantes para prognóstico)
 - Velocidade do PSA
 - Aumento anual absoluto do PSA sérico (ng/mL/ano)
 - Tempo de duplicação do PSA (PSA-DT)
 - Mede o aumento exponencial do PSA sérico ao longo do tempo
 - Têm papel prognóstico no câncer de próstata tratado (radioterapia, cirurgia), mas seu uso é limitado como ferramenta diagnóstica
- Recomendações de solicitação
 - **Homens > 50 anos**
 - **Negros > 45 anos**
 - Fator de risco para desenvolvimento
 - **Homens > 45 anos com história familiar**
 - Não nenhum gene específico do câncer de próstata, mas o BRCA2 se relaciona com ele

5.1.3 Guidelines for screening and early detection

Recommendations	LE	Strength rating
Do not subject men to prostate-specific antigen (PSA) testing without counselling them on the potential risks and benefits.	3	Strong
Offer an individualised risk-adapted strategy for early detection to a well-informed man with a good performance status (PS) and a life-expectancy of at least ten to fifteen years.	3	Strong
Offer early PSA testing in well-informed men at elevated risk of having PCa: <ul style="list-style-type: none"> • men > 50 years of age; • men > 45 years of age and a family history of PCa; • African-Americans > 45 years of age. 	2b	Strong
Offer a risk-adapted strategy (based on initial PSA level), with follow-up intervals of two years for those initially at risk: <ul style="list-style-type: none"> • men with a PSA level of > 1 ng/mL at 40 years of age; • men with a PSA level of > 2 ng/mL at 60 years of age; Postpone follow-up to eight years in those not at risk.	3	Weak
Stop early diagnosis of PCa based on life expectancy and PS; men who have a life-expectancy of < fifteen years are unlikely to benefit.	3	Strong

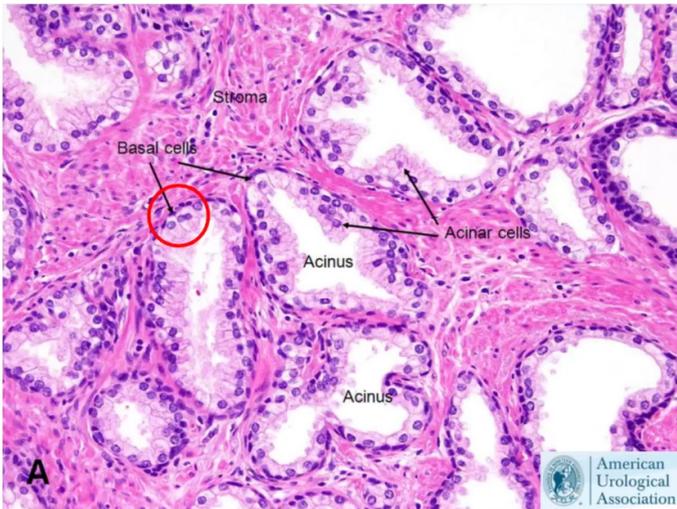
➔ Zonas de McNeal (parâmetros anatômicos)

- Quatro zonas:
 - Zona central
 - Zona de transição
 - Desenvolvimento da hiperplasia prostática benigna (HPB)
 - Sintomas de esvaziamento
 - Zona periférica
 - Onde é feito o toque retal
 - O carcinoma se dá principalmente na zona periférica da próstata
 - Para começar a gerar sintomas deve estar em estágio mais avançado
 - Estroma fibromuscular anterior



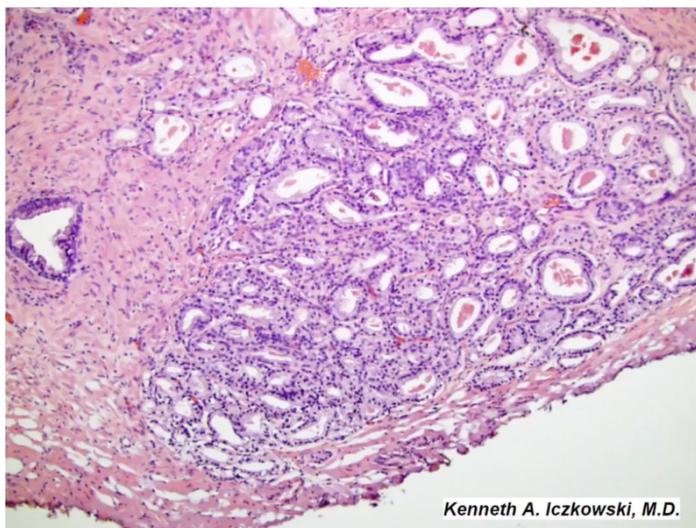
→ Histologia

- A presença de células basais distingue glândula benigna de carcinoma que não as possui
- A imagem abaixo é de histologia normal

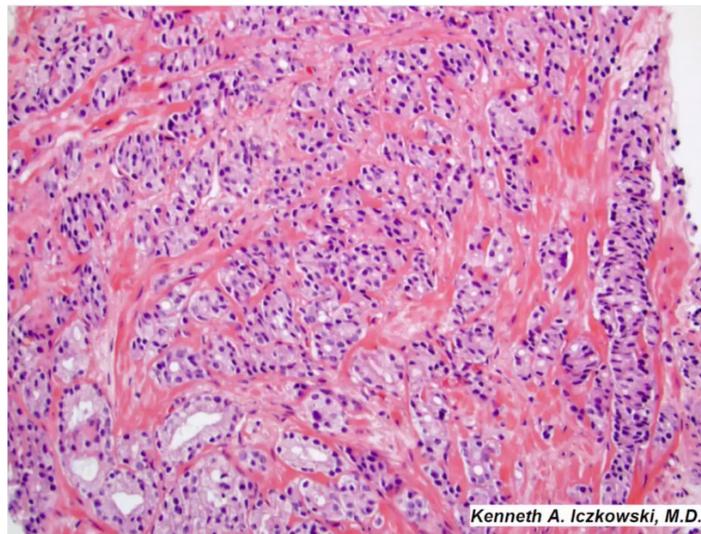


○ Score de Gleason

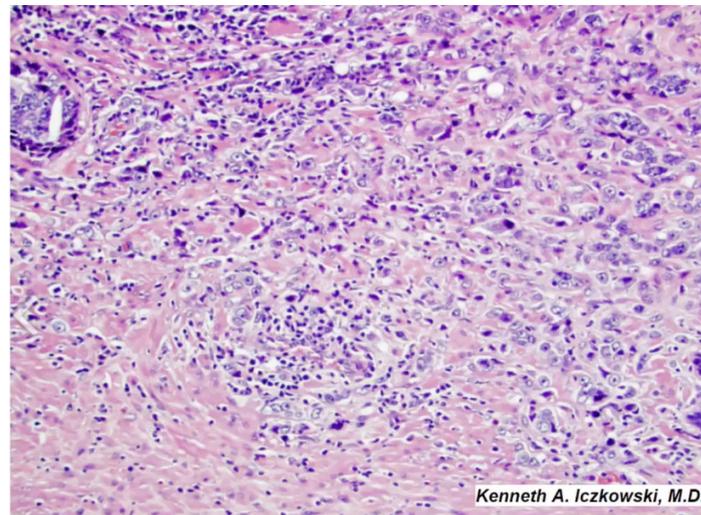
- **Os tipos histológicos Gleason 3-5 indicam malignidade**
- Gleason 3
 - Inconformidade glandular
 - Estroma fino entre glândulas



- Gleason 4
 - Placas cribriformes
 - Fusão glandular
 - Ausência de estroma

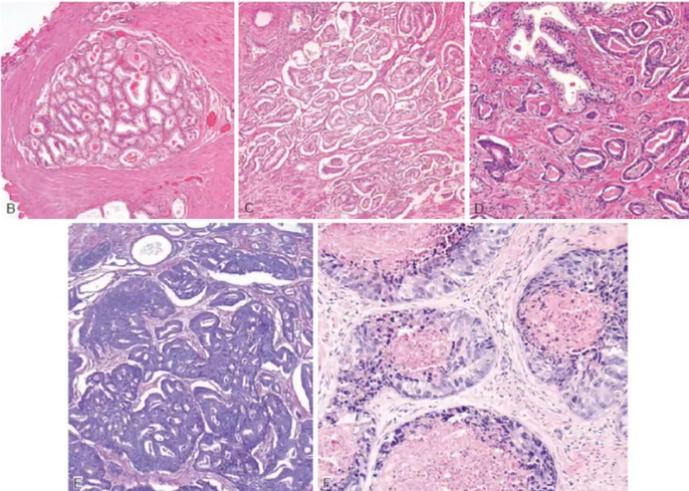
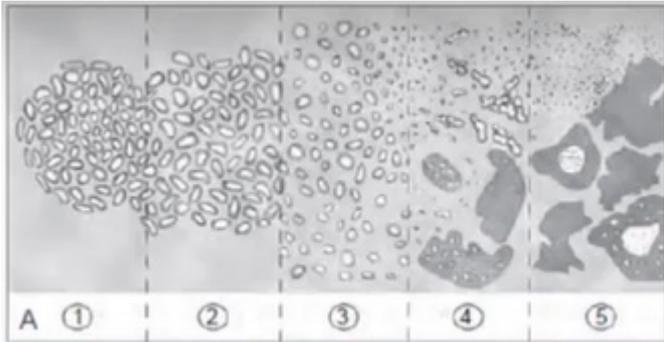


- Gleason 5
 - Comedonecrose
 - Perda de arquitetura glandular completa



- Como é feito o score?
 - Em cada lâmina, avalia-se os dois tipos histológicos mais comuns observados (1-5)
 - Soma-se o número correspondente a esses dois tipos e obtém-se o *score*
- A classificação de ISUP tem o intuito de facilitar o entendimento do score de Gleason

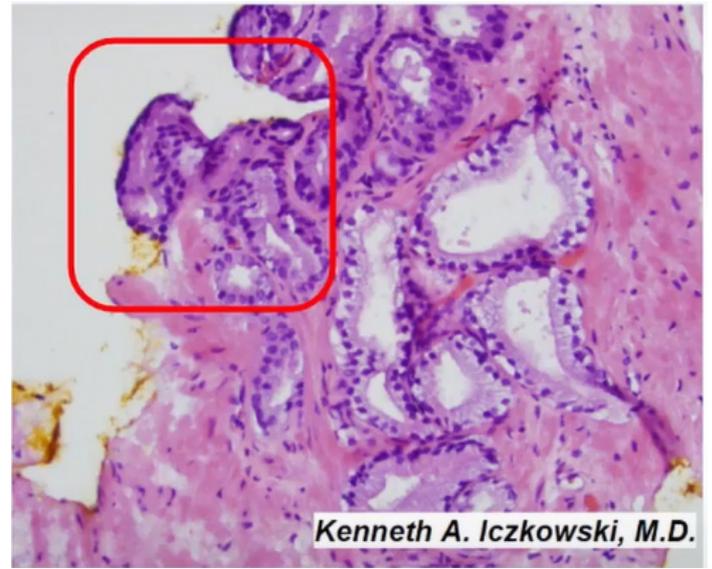
Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5



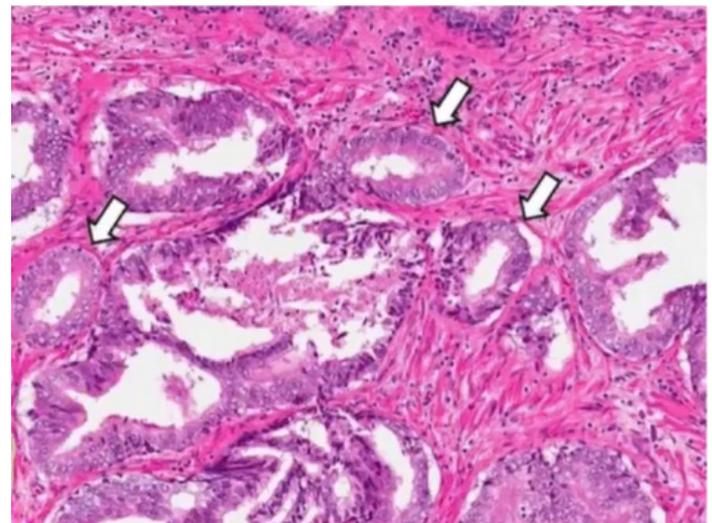
○ Situações especiais

▪ ASAP

- Proliferação atípica de pequenos ácinos, os quais aumentam em 31-40% o risco de câncer
- Conduta → rebiópsia



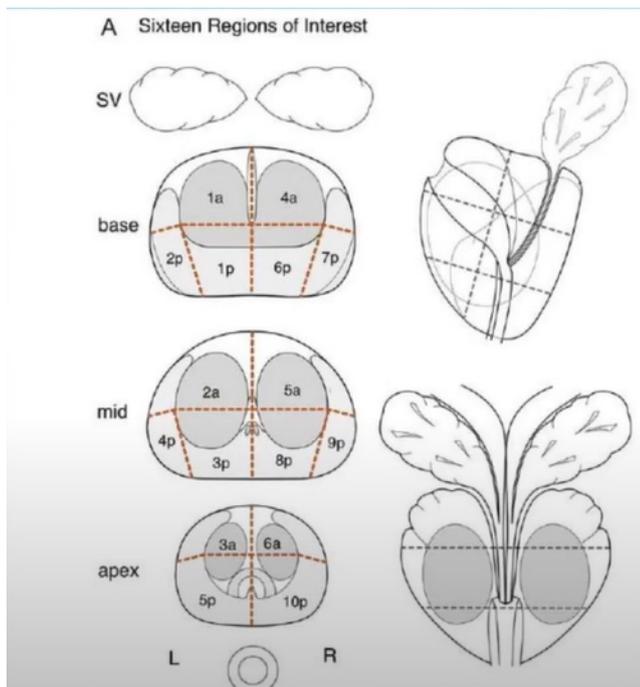
- PIN, PINATYP
 - Neoplasia intraepitelial
 - Se baixo grau, acompanhamento
 - Alto grau, extenso – 30% de risco de câncer
- Rebiópsia
 - PINATYP
- Rebiopsia



→ Indicações de rebiópsia

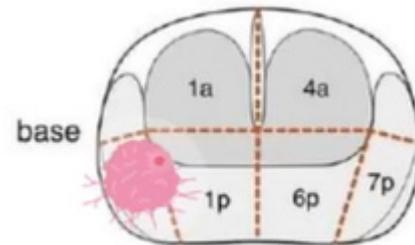
- Biópsia negativa, mas PSA em ascensão/persistentemente elevado
- Toque suspeito

- ASAP, PIN de alto grau extenso, PINATYP
- Carcinoma intraductal
- Ressonância magnética sugestiva de câncer
- ➔ Principais complicações de biópsias transretais
 - Hematospermia e hematúria são as mais comuns (37%)
 - Prostatite é a menos comum (1%), mas é a mais grave
 - Paciente fica prostado
 - Dor perianal
 - Elevação de PSA
- ➔ Detecção precoce e imagem
 - Não utilizar RM como ferramenta de *screening*
 - Realizar, se disponível, RM de próstata antes da biópsia
 - Em pacientes com PSA aumentado
 - Ajuda a guiar a biópsia cognitiva e a sistemática
 - Em pacientes já biopsiados, com biópsia negativa, a RM, pode ajudar!
- ➔ Estadiamento
 - T1
 - Tumor não tocável
 - T1a – tumor incidental < 5% da amostra
 - T1B – tumor incidental > 5% da amostra
 - T1C – tumor após biópsia de próstata

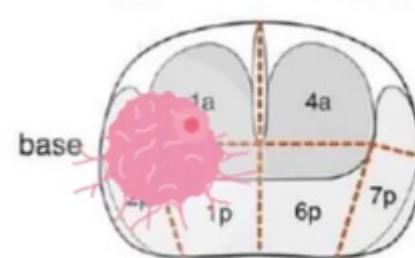


- T2
 - Tumor tocável confinado/restrito à próstata (mais importante)

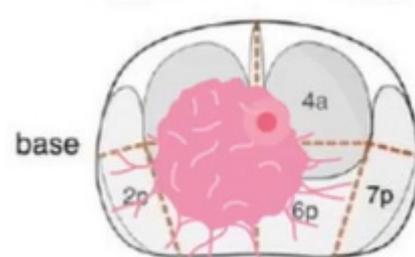
- T2a – tumor de metade de um lobo



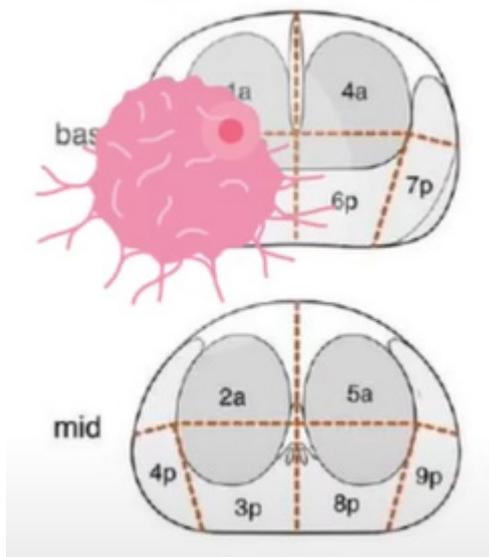
- T2b – tumor de mais da metade de um lobo, mas não os 2 lobos



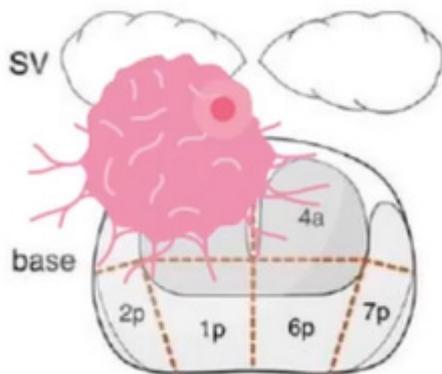
- T2c – tumor dos 2 lobos



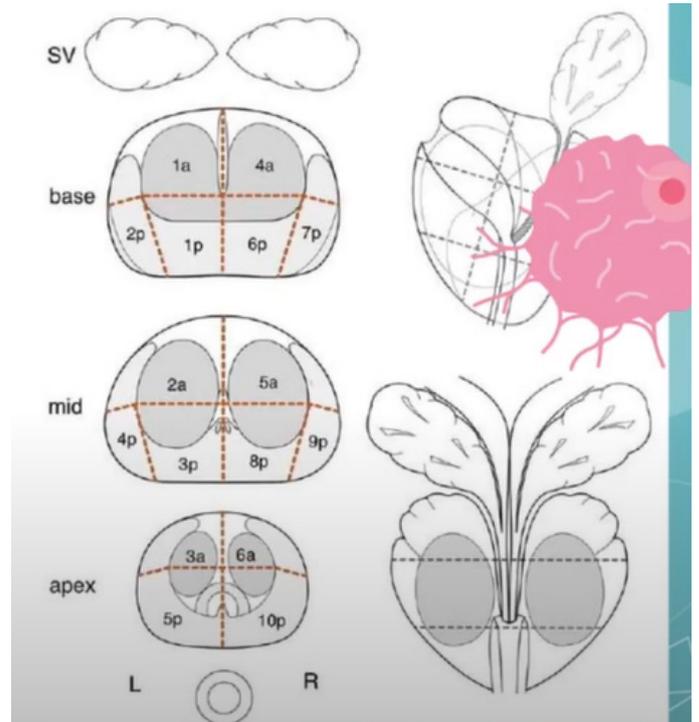
- T3
 - Tumor invasivo da capsula
 - T3a – invasão extracapsular



- T3b – invade as vesículas seminais



- T4
 - Tumor fixo/invasivo de outras estruturas
 - Esfíncter, reto, elevadores, etc.



- Resumo

- T1 - Não tocável**
- T2 - Tocável restrito à próstata (+ importante)**
 - A- menos da metade de um lobo**
 - B - mais da metade de um lobo**
 - C - dois lobos**
- T3 - Invasão extracapsular / Vesicula Seminal**
- T4- além disso**

- ➔ Estratificação de risco
 - *Guideline* europeu (EAU) – mais utilizado
 - Baixo risco
 - PSA < 10 ng/mL
 - Gleason score < 7 (ISUP 1)
 - Tumor T1-T2a
 - Intermediário risco
 - PSA de 10-20 ng/mL
 - Gleason score de 7 (ISUP 2/3)
 - Tumor T2b
 - Alto risco
 - PSA > 20 ng/mL
 - Gleason score > 7 (ISUP 4/5)

- Tumor T2C

Table 4.3 EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate cancer

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

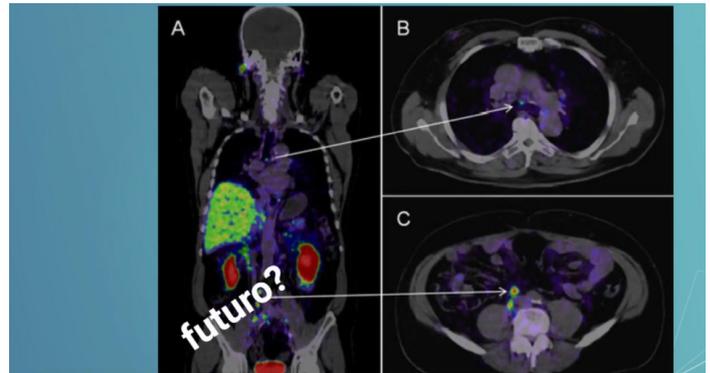
GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

- Estadiamento dependente do risco
 - Pacientes de qualquer risco
 - Não fazer TC nem USG transretal para estadiamento local
 - Ressonância multiparamétrica de próstata pré-biópsia – para programar a cirurgia, guiar biópsia, mas não serve para estadiar o paciente
 - Pacientes de baixo risco
 - Não fazer exames de imagem adicionais para estadiamento
 - Pacientes de risco intermediário
 - Em ISUP de pelo menos 3, incluir ao menos um exame de imagem abdominopélvico (TC) e uma cintilografia óssea (grau fraco de evidencia) para avaliar a metástase linfonodal e óssea
 - Sítios de metástase mais clássicos da próstata são os ossos
 - Pacientes de alto risco
 - Fazer uma pesquisa de metástase linfonodal e óssea que inclua ao menos exame de imagem abdominopélvico (TC) e uma cintilografia óssea (grau forte de evidencia)

Any risk group staging	LE	Strength rating
Do not use computed tomography and transrectal ultrasound for local staging.	2a	Strong
Use pre-biopsy mpMRI for staging information.	2a	Weak
Low-risk localised disease		
Do not use additional imaging for staging purposes.	2a	Strong
Intermediate-risk disease		
In ISUP grade ≥ 3, include at least a cross-sectional abdominopelvic imaging and bone-scan for metastatic screening.	a	Weak
High-risk localised disease/locally advanced disease		
Perform metastatic screening including at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan.	2a	Strong

Fonte: Guidelines EAU

- O clássico de imagem, como visto, é a TC de abdômen e pelve e a cintilografia óssea
 - Todavia, cada vez mais, vem se tornando realidade a utilização do PET-PSMA em substituição desses dois exames



5.3.4 Summary of evidence and practical considerations on initial N1/M staging
The field of non-invasive nodal and metastatic staging of PCa is evolving very rapidly. Evidence shows that choline PET/CT, PSMA PET/CT and MRI provide a more sensitive detection of LN and bone metastases than the classical work-up with bone scan and abdominopelvic CT. It could be tempting to conclude that bone scan

→ Tratamento

- Baixo risco
 - Vigilância ativa
 - Em quem:
 - ISUP 1; T1c ou T2a; PSA < 10 ng/mL; densidade de PSA < 0,15 ng/mL/cc
 - Toque retal anual
 - PSA a cada 6 meses, repetir biópsia eventualmente
- Cirurgia
 - Se for operar, não precisa realizar linfadenectomia pélvica
- Radioterapia
 - Watchful waiting em casos selecionados

Recommendations	Strength rating
Watchful waiting (WW)	
Offer a WW policy to asymptomatic patients with a life expectancy < ten years (based on comorbidities).	Strong
Active surveillance (AS)	
Offer AS to patients suitable for curative treatment but with low-risk PCa.	Strong
Perform multiparametric magnetic resonance imaging before a confirmatory biopsy.	Strong
During confirmatory biopsy include systematic and targeted biopsies.	Strong
Base follow up on digital rectal examination, prostate-specific antigen and repeated biopsies.	Strong
Counsel patients about the possibility of needing further treatment in the future.	Strong
Active treatment	
Offer surgery and radiotherapy as alternatives to AS to patients suitable for such treatments and who accept a trade-off between toxicity and prevention of disease progression.	Weak
Pelvic lymph node dissection (PLND)	
Do not perform a PLND (estimated risk for pN+ < 5%).	Strong
Radiotherapeutic treatment	
Offer low-dose rate brachytherapy to patients with low-risk PCa, without a previous transurethral resection of the prostate and with a good International Prostatic Symptom Score and a prostate volume < 50 mL.	Strong
Use intensity-modulated radiation therapy with a total dose of 74-80 Gy or moderate hypofractionation (60 Gy/20 fx in four weeks or 70 Gy/28 fx in six weeks), without androgen deprivation therapy.	Strong
Other therapeutic options	
Only offer whole gland treatment (such as cryotherapy, high-intensity focused ultrasound, etc.) or focal treatment within a clinical trial setting.	Strong

Fonte: Guidelines EAU

- Moderado risco
 - Cirurgia ou Radioterapia com ADT são os melhores tratamentos!

Radical prostatectomy (RP)	
Offer RP to patients with intermediate-risk disease and a life expectancy of > ten years.	Strong
Offer nerve-sparing surgery to patients with a low risk of extracapsular disease.	Strong
Pelvic lymph node dissection (ePLND)	
Perform an ePLND in intermediate-risk disease if the estimated risk for positive lymph nodes exceeds 5%.	Strong
Radiotherapeutic treatment	
Offer low-dose rate brachytherapy to selected patients (see Section 6.2.3.2.3); patients without a previous transurethral resection of the prostate and with a good International Prostatic Symptom Score and a prostate volume < 50 mL.	Strong
For external-beam radiation therapy (EBRT), use a total dose of 76-78 Gy or moderate hypofractionation (60 Gy/20 fx in four weeks or 70 Gy/28 fx in six weeks), in combination with short-term neoadjuvant plus concomitant androgen deprivation therapy (ADT) (four to six months).	Strong

- Alto risco
 - Cirurgia com linfadenectomia
 - Linfadenectomia em pacientes com mais de 7% de chance de recorrência
 - Radioterapia com ADT

Recommendation	Strength rating
Radical Prostatectomy (RP)	
Offer RP to patients with high-risk localised PCa and a life expectancy of > ten years only as part of multi-modal therapy.	Strong
Extended pelvic lymph node dissection (ePLND)	
Perform an ePLND in high-risk disease.	Strong
Do not perform a frozen section of nodes during RP to decide whether to proceed with, or abandon, the procedure.	Strong
Radiotherapeutic treatment	
In patients with high-risk localised disease, use external-beam radiation therapy (EBRT) with 76-78 Gy in combination with long-term androgen deprivation therapy (ADT) (two to three years).	Strong
In patients with high-risk localised disease, use EBRT with brachytherapy boost (either high-dose rate or low-dose rate), in combination with long-term ADT (two to three years).	Weak
Therapeutic options outside surgery and radiotherapy	
Do not offer either whole gland or focal therapy to high-risk patients.	Strong
Do not use ADT monotherapy in asymptomatic patients.	Strong

➔ **Resumo – Classificação e Conduta**

- **Baixo risco**
 - Classificação
 - PSA até 10
 - Gleason 6 (ISUP 1)
 - Tumor até T2a
 - Não precisa de imagem
 - Conduta
 - Não precisa de linfadenectomia
 - Vigilância ativa pode ser uma boa opção
- **Moderado risco**
 - Classificação
 - PSA entre 10-20
 - Gleason 7/3+4 e 4+3 (ISUP 2e 3)
 - Pelo menos uma TC e cintilografia (cintilo opcional)

- Conduta
 - Radioterapia com ADT
 - Cirurgia
 - Linfadenectomia pode ser recomendada

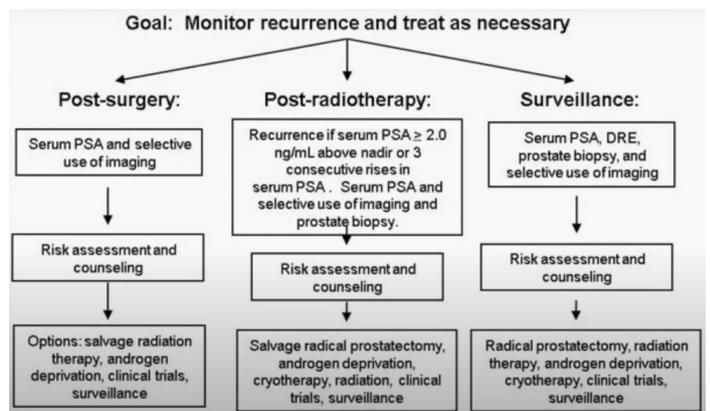
- **Alto risco**
 - Classificação
 - PSA > 20
 - Gleason 8-10 (ISUP 4 e 5)
 - TC e cintilografia devem ser solicitadas
- PET-PSMA pode ser cogitado em substituição em grandes centros
 - Conduta
 - Cirurgia com linfadenectomia
 - Radioterapia com ADT

➔ **Recorrência**

- Paciente que fez prostatectomia radical
 - Espera-se que os níveis de PSA caiam drasticamente para abaixo de 0,1
 - Assim, paciente com PSA de 0,2 ou mais é indicativo de recorrência
- Paciente que fez radioterapia
 - Espera-se uma queda mais modesta do PSA
 - A recorrência é avaliada por aumento do PSA de 2 ng/mL ou mais acima do nadir de PSA depois do tratamento com radiação
- Depois de caracterizar uma recorrência bioquímica, como visto acima, o PET-PSMA, em grandes centros, pode ser uma alternativa de avaliação desse paciente

➔ **Doença metastática**

- Esquema monitoramento de recorrência e tratamento do *guideline* da EAU



- Doença castração sensível (fase inicial)
 - Fazer terapia de privação androgênica no paciente
 - Químico
 - Orquiectomia
 - Doença castração resistente
 - Continua a terapia de privação androgênica de forma mais agressiva
-