

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Braquiterapia na doença oncológica prostática

Carolina Isabel Rodrigues de Sousa

Monografia orientada pelo Professor Doutor António José Infante Alfaia,
Categoria Professor Auxiliar e coorientado pelo Dr. Nuno Alexandre
Soares Lourenço Torres; Médico, CHULN - Centro Hospitalar
Universitário de Lisboa Norte

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Braquiterapia na doença oncológica prostática

Carolina Isabel Rodrigues de Sousa

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor António José Infante Alfaia,
Categoria Professor Auxiliar e coorientado pelo Dr. Nuno Alexandre
Soares Lourenço Torres; Médico, CHULN - Centro Hospitalar
Universitário de Lisboa Norte

2023

Resumo

A doença oncológica prostática é uma das doenças que mais afeta os indivíduos do sexo masculino a nível mundial. É um tumor sólido, que se apresenta numa de duas formas: localizado ou, numa fase mais avançada, disperso em metástases. É uma doença influenciada por diversos fatores, como ambientais, socioeconómicos e genéticos. Foi já demonstrada a associação entre diversos genes e o desenvolvimento desta doença, confirmando-se uma componente hereditária.

As evidências clínicas indicam que a realização de rastreios é fundamental para um diagnóstico e tratamento atempados.

A escolha da terapêutica adequada, depende da evidência clínica do diagnóstico, da avaliação do binómio benefício-risco e também da opção preferencial do doente,

A braquiterapia veio inovar a terapêutica oncológica. É um tipo de radioterapia que permite o tratamento focal de tumores sólidos, com recurso à implantação de sementes radioativas em locais estratégicos. Possibilita a administração de doses de radiação elevadas às células tumorais, que não seriam possíveis de administrar com outras técnicas de radioterapia, salvaguardando dos tecidos circundantes. É utilizada para o tratamento de tumores em locais onde há fácil acesso, como trato gastrointestinal, sistemas reprodutores, sistema respiratório e pele. Podem ser utilizados diferentes isótopos para obter perfis de administração de dose diferenciadas. Existem 2 taxas de administração principais: HDR: taxa de administração de dose elevada, e LDR: taxa de administração de dose baixa.

No tratamento do cancro da próstata, a braquiterapia pode ser utilizada como monoterapia ou em combinação com outras terapêuticas num plano multimodal. É utilizada braquiterapia com taxa de administração elevada, baixa ou muito baixa. Os isótopos mais frequentemente utilizados são irídio-192, iodo-125, paládio-103 e céσιο-131.

Palavras-chave: Cancro da próstata, Braquiterapia, Doença oncológica prostática

Abstract

Oncological prostatic disease is one of the major malignancies that affects men worldwide, impacting all racial and ethnic groups. It manifests as a solid tumour, presenting in one of two forms: localized or advanced. It's influenced mainly by environmental, socioeconomic, and genetic factors. An association between various genes and the development of the disease has been demonstrated, confirming an hereditary component.

Screening is of most importance for timely diagnosis and treatment.

Classification at the time of diagnosis allows for the segregation of patients into groups, allowing the selection and development of a more personalized and evidence-based treatment plan. This plan should consider the disease classification, a thorough assessment of the risk-benefit profile, and patient preferences.

Brachytherapy brings innovation into oncological therapy. It is a type of radiotherapy that enables focal treatment of solid tumours by implantation of radioactive seeds in strategic locations. It allows the delivery of high doses of radiation to tumour cells that would not be feasible with other radiotherapy techniques, thus safeguarding surrounding tissues. It is used for the treatment of tumours in easily accessible areas, such as the gastrointestinal tract, reproductive systems, respiratory system, and skin. Different isotopes can be used to achieve varying dose delivery profiles. There are two main administration rates: HDR (high-dose rate) and LDR (low-dose rate).

In the treatment of prostate cancer, brachytherapy can be used as monotherapy or in combination with other modalities in a multimodal therapeutic plan. High, low, or very low-dose rate brachytherapy can be employed. The most frequently used isotopes include iridium-192, iodine-125, palladium-103, and cesium-131.

Keywords: Prostate cancer, Brachytherapy, Oncological prostatic disease

Agradecimentos

Este trabalho simboliza não apenas o final de um capítulo académico, mas também a conclusão de uma etapa significativa da minha vida. Representa a conquista de conhecimento e crescimento, tanto a nível pessoal como académico.

É com gratidão que dedico este espaço para expressar os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que participaram e desempenharam um papel fundamental nesta jornada que foi o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, culminando neste trabalho final.

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor António Alfaia, pelo seu compromisso e a sua capacidade de me guiar, corrigir e encorajar ao longo destes longos meses. As suas orientações não moldaram apenas este trabalho, mas também contribuíram significativamente para o meu crescimento, enriquecendo a minha capacidade de resolução de problemas, com uma perspetiva mais aberta e estratégica.

Agradeço ao meu coorientador, Doutor Nuno Torres, pela sua orientação e partilha da sua experiência e competência no campo da medicina.

Agradeço também aos meus amigos e colegas, que me acompanharam ao longo destes 6 anos. Todo este percurso não seria possível sem todo o apoio, sessões de esclarecimento, chamadas zoom aleatórias e almoços animados que desfrutámos juntos. Estiveram sempre dispostos a partilhar conhecimento, discutir ideias e oferecer palavras de incentivo. Não conseguia chegar a onde cheguei sem este apoio, que me permitiu crescer e evoluir e conseguir manter a motivação para chegar onde cheguei. Não sei o que seria de mim se não vos tivesse conhecido.

A minha família merece uma menção especial. Quero agradecer aos meus pais, irmãos, primos e tios, por todo o apoio e incentivo que me deram ao longo do curso.

Aos meus pais, Lúcia Sousa e José Luís Sousa, devo tudo. Deixar uma filha com 17 anos sozinha numa cidade gigante a 1000 km de casa não é algo fácil, especialmente quando só a conseguem ver 2x por ano, ao longo de 6 anos. Todo o sacrifício emocional e financeiro não foi em vão. Obrigada por, ao longo da minha vida, me terem dado todas as ferramentas para eu ser capaz de construir a melhor versão possível da minha vida.

Deixo uma nota especial de agradecimento à minha cara-metade, Rui Pereira, por me ter acompanhado desde a escolha do curso, no 12º ano, até aos dias de hoje. Ele foi o meu pilar de apoio ao longo destes anos, dando-me força quando eu precisei e incentivo, claridade e calma nos momentos em que eu sentia que tudo estava perdido. Sem ele sinto que já teria desistido do curso pelo menos 3 vezes. A sua dedicação em estar ao meu lado por todos os altos e baixos é um testemunho do nosso amor, e eu estarei para sempre grata por tê-lo como parceiro.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, instituição que me acolheu ao longo de todo este percurso. Agradeço também a todos os docentes e funcionários desta instituição, que moldaram, e continuam a moldar, os futuros profissionais e proporcionam um excelente ambiente de crescimento e aprendizagem.

Este trabalho simboliza um fim de um grande capítulo na minha vida que me permite abrir portas para a nova jornada que é a vida profissional.

Abreviaturas

ADT: Terapêutica de privação androgénica

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ANXA7: Gene que codifica a proteína Anexina A7

APC: Células anormais da próstata

ARPIs: Novos inibidores da via do recetor androgénico

ATBF1-A: Fator de ligação 1 ao AT-motif

ATM: Mutação da Ataxia Telangiectasia

BHLH: Basic Helix-Loop-Helix

BRCA: Genes de Suscetibilidade ao Cancro de Mama

BT: Braquiterapia

CALE: Expectativa de vida ajustada à comorbilidade

Cd: Cádmio

CDK12: Gene que codifica a quinase dependente de ciclina 12

CDKN1B: Gene que codifica a proteína p27

CHEK2: Gene que codifica a proteína Chk2 (Checkpoint quinase 2)

COI: Subunidade I da Citocromo Oxidase

CRPC: Carcinoma de próstata resistente à castração

CRYO: Crioterapia

CT: Tomografia computadorizada

CTV: Volume alvo Crítico

CYP3A: Enzima do citocromo P450

DD3: (ou PCa3), Gene 3 do cancro da próstata

DLX1: “Homeobox” 1 do Tipo Distal Menos

DNA: Ácido desoxirribonucleico (ADN)

EBRT: Radioterapia de feixe externo

ELAC2: Homólogo de ElaC 2

EZH2: Gene que codifica a enzima histona metiltransferase

FLA: Ablação focal a laser

fPSA: PSA livre

GSTP1: Gene da Glutathione S-Transferase Pi 1

Gy: Gray

HDR: Taxa de dose elevada

HIFU: Ultrassom focalizado de alta intensidade

hK2: Calicreína 2 humana

HOXB13: Gene B13 que pertence à família de genes HOX (“homeobox”)

HOXC6: Gene C6 que pertence à família de genes HOX (“homeobox”)

HPC: Cancro da próstata hereditário

HPC2: Gene 2 do cancro da próstata hereditário

HPV-16: Vírus do papiloma humano-16

IBCL: Ligações personalizadas contruídas sob medida intra-operativa

IMRT: Radioterapia de intensidade modulada

IRE: Eletroporação irreversível

JASTRO: Sociedade Japonesa de Radioterapia Oncológica

JUA: Associação de Urologia Japonesa

KLF6: Fator Semelhante ao Kruppel 6

KLK3: Peptidase Relacionada à Calicreína 3

LDR: Taxa de dose baixa

LE: Expectativa de vida

LHRH: Hormona libertadora de gonadotrofinas

MLH1 Gene que codifica a proteína MutL homóloga 1

MMR: Reparação por incompatibilidade

mpMRI: Ressonância magnética multiparamétrica à imagem

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro

MSH2: Gene que codifica a proteína MutS homóloga 2

MSH6: Gene que codifica a proteína MutS homóloga 6

MSR1: Recetor de macrófagos tipo 1 para eliminação

mtDNA: DNA mitocondrial

MYC: Gene que codifica a proteína c-Myc

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Nkx3.1: “Homeobox” 1 da família de genes NK3

OR: Probabilidade

PALB2: Parceiro e Localizador do gene BRCA2

PCa3: (ou DD3), Gene 3 do cancro da próstata

PDR: Taxa de dose pulsada

PDT: Terapia fotodinâmica

PHI: Índice de Saúde da Próstata

PMS2: Gene que codifica a proteína PMS2

PON1: Paraoxonase 1

PP2R2A: Gene que codifica uma subunidade da fosfatase 2A

PSA: Antígeno específico da próstata

PSAd: Densidade do antígeno específico da próstata

PSMA-PET: Tomografia por emissão de positrões com ligante específico da membrana da próstata

PTEN: Homólogo da fosfatase e tensina

QALYs: Ganho em anos de vida ajustados à qualidade de vida

QoL: Qualidade de vida

Ra: Rádio

RAD54: Gene que codifica a Proteína de Reparo por Radiação Homóloga RAD54

RAD54L: Gene semelhante ao gene RAD54

RAS: Vírus do sarcoma RAT

RASSF1: Membro 1 da Família de Domínio de Associação com RAS

RMN/MRI: Ressonância magnética

RNase L: Ribonuclease L

RNASEL: Gene que codifica a enzima ribonuclease L

RT: Radioterapia

SBRT: Radioterapia estereotáxica corporal

SCNAs: Alterações somáticas no número de cópias

SNPs: Polimorfismos de nucleotídeo único

TMPRSS2-ERG: Fusão génica da Serina 2 Protease Transmembranar e do Gene Específico Relacionado com a Transformação Eritroblástica

TNM: Tumor Nódulo Metástase

tPSA: PSA total

TRUS: Ultrassonografia transretal

TURP: Ressecção transuretral prévia da próstata

vLDR: Taxa de dose muito baixa

VMAT: Terapia de arco modulado por volume

WST-11: Ftalocianina de Zinco tetra-sulfonada

WW: Observação atenta

Índice

1	Introdução	12
2	Doença oncológica prostática	13
2.1	Estatísticas/incidência Estratificação do risco/Etimologia da doença	13
2.2	Componente genética	14
2.3	Mecanismo celular de desenvolvimento da doença	18
2.4	Fatores de risco	20
2.5	Rastreio e Diagnóstico	22
2.6	Classificação	24
2.7	Opções terapêuticas/tratamento	30
2.7.1	Vigilância passiva (WW)	31
2.7.2	Vigilância ativa	31
2.7.3	Prostatectomia radical	32
2.7.4	Radioterapia	33
2.7.5	Terapêutica hormonal ou Terapêutica de privação androgénica (ADT)	36
2.7.6	Imunoterapia ou terapia biológica	37
2.7.7	Quimioterapia	37
2.7.8	Terapêutica multimodal	38
2.7.9	Terapêuticas alternativas: Terapias focais	39
3	Braquiterapia	44
3.1	Radioisótopos	45
3.2	Utilizações principais	47
3.3	Vantagens da braquiterapia	48
3.4	Desvantagens da braquiterapia	49
4	Braquiterapia na doença oncológica prostática	51
4.1	Implantação das sementes	52
4.2	Monoterapia	53
4.3	Terapêutica de reforço	54
5	Utilização da braquiterapia na doença oncológica prostática no mundo	55
6	Conclusões	57
	Referências Bibliográficas	58

Índice de Figuras:

Figura 1. Progressão epitelial do cancro da próstata. Adaptado de (2).....	19
Figura 2. Imagem de sonografia transversal das sementes implantadas na próstata. É possível observar o volume-alvo crítico a vermelho, o reto a azul e a uretra a verde. Os círculos preenchidos indicam a posição das sementes, e os círculos vazios indicam o trajeto da agulha. O arco púbico encontra-se delineado a roxo. Adaptado de (9).....	52
Figura 3. Inserção das agulhas para implantação das sementes. As agulhas são inseridas utilizando ultrasonografia transretal e uma grelha para garantir replicação exata das agulhas no plano original. Adaptado de (9).....	53

Índice de Tabelas:

Tabela 1: genes utilizados como biomarcadores para o cancro da próstata. Adaptado de (2,3).....	15
Tabela 2: Biomarcadores diagnósticos, e os seus diferentes testes e categorias respetivos. Adaptado de (2).	17
Tabela 3: Fatores dietéticos principais associados com o cancro da próstata. Adaptado de (3).	20
Tabela 4: Valores sanguíneos de antígeno específico da próstata (PSA). Adaptado de (2).....	23
Tabela 5: Apresentação e explicação de resultados de biópsia de cancro da próstata. Adaptado de (2).....	24
Tabela 6: Estratificação do risco de acordo com o nível sérico de PSA. Adaptado de (8,15)	25
Tabela 7: Subclassificação da porção T da classificação TNM no cancro oncológico prostático. Adaptado de (3,7,12,15).....	26
Tabela 8: Subclassificação da porção N da classificação TNM no cancro oncológico prostático. Adaptado de (3,7,12,15).....	27
Tabela 9: Subclassificação da porção M da classificação TNM no cancro oncológico prostático. Adaptado de (3,7,12,15).....	27
Tabela 10: Sistema de classificação de grupos de Gleason. Adaptado de (3,7,16).	28
Tabela 11: Algoritmo para a escolha do tratamento para cancro da próstata localizado baseado nas diretivas da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Adaptado de (1,3,7).....	29
Tabela 12: Vantagens e desvantagens associadas com o método da vigilância ativa. Adaptado de (2,6,7).....	32
Tabela 13: Propriedades dos isótopos radioativos utilizados em braquiterapia. Adaptado de (3, 9, 21).	47

1 Introdução

A doença oncológica prostática é uma das doenças que mais afeta os indivíduos do sexo masculino a nível mundial, influenciando significativamente a sua qualidade de vida. É um tumor sólido, que se apresenta numa de duas formas: localizado ou, numa fase mais avançada, disperso em metástases. É uma doença influenciada por diversos fatores, como ambientais, socioeconómicos e genéticos. Foi já demonstrada a associação entre diversos genes e o desenvolvimento desta doença, confirmando-se uma componente hereditária.

A braquiterapia é um tipo de radioterapia que permite o tratamento focal de tumores sólidos, com recurso à implantação de sementes radioativas em locais estratégicos. A sua utilização revolucionou a radioterapia. Esta técnica possibilita a administração de doses de radiação elevadas às células tumorais, que não seriam possíveis de administrar com outras técnicas, salvaguardando dos tecidos circundantes. É utilizada para o tratamento de tumores em locais onde há fácil acesso, como trato gastrointestinal, sistemas reprodutores, sistema respiratório e pele. Podem ser utilizados diferentes isótopos para obter perfis de administração de dose diferenciadas. Existem 2 taxas de administração principais: HDR: taxa de administração de dose elevada, e LDR: taxa de administração de dose baixa.

No tratamento do cancro da próstata, a braquiterapia pode ser utilizada como monoterapia ou em combinação com outras terapêuticas num plano multimodal. É utilizada braquiterapia com taxa de administração elevada, baixa ou muito baixa. Os isótopos mais frequentemente utilizados são irídio-192, iodo-125, paládio-103 e céσιο-131.

2 Doença oncológica prostática

Doença oncológica prostática, mais comumente designada como cancro da próstata, é uma das malignidades que mais afeta os homens, a nível mundial, atingindo todos os grupos raciais e étnicos. Contribui significativamente para o aumento global das taxas de mortalidade em homens, verificando-se que estas são mais elevadas em populações com estatuto socioeconómico inferior, devido a uma deteção tendencialmente tardia da doença. (2,3)

É um tumor sólido que se apresenta tipicamente numa de duas formas: localizada ou, na forma mais avançada, em metástases. (2,4)

As mutações genéticas são uma das principais causas do aparecimento de cancro. Mutações em alguns genes estão ligadas à formação inicial, progressão e metástase dos cancros. (2,3)

A predisposição genética para o cancro da próstata tem sido estudada, havendo evidência documentada da contribuição genética para o desenvolvimento da doença. Isto faz com que um dos maiores fatores de risco genéticos seja a história familiar, principalmente no possível papel da variabilidade genética da biossíntese, metabolismo e vias de sinalização androgénicas e efeito dos mesmos. Genes candidatos para esta predisposição são genes que participam na via androgénica e no metabolismo da testosterona. (2,3) Isto deve-se ao desenvolvimento do epitélio da próstata e das células do cancro da próstata depender das vias de sinalização dos recetores androgénicos e testosterona. (2)

As terapêuticas atuais para o tratamento do cancro da próstata apenas beneficiam certos grupos de doentes. Estas terapêuticas apresentam numerosos efeitos secundários, que afetam significativamente e negativamente a qualidade de vida dos doentes. A resistência às terapêuticas anti-tumorais, que alguns cancros desenvolvem ao longo do tempo, é um grande retrocesso nos tratamentos anti-neoplásicos. (2)

2.1 Estatísticas/incidência Estratificação do risco/Etimologia da doença

Cancro da próstata é uma doença heterogénica. (2,3) Os fatores de risco relacionados com o cancro da próstata incluem risco familiar/genético, etnia, idade, obesidade, e outros fatores ambientais. (2-4) A relação entre a genética, influencias ambientais e

influências social leva a que ocorra um decréscimo na estimativa da taxa de sobrevivência específico de etnias e estratos sociais, o que causa diferenças observáveis na epidemiologia do cancro da próstata em diferentes países. (2,3,5)

A incidência aumenta com a idade, sendo, em conjunto com a morbidade e mortalidade, mais elevados em homens de raça negra. (3,4,6,7) O cancro da próstata afeta maioritariamente homens entre as idades de 45 a 60 anos e é a maior causa de mortalidade de homens associada a cancro em países desenvolvidos. (2–5)

Atualmente, no diagnóstico, maioria dos casos tratam-se de cancro localizado, principalmente em países desenvolvidos. (4–7) A taxa de sobrevivência a 5 anos é superior a 98%. (6)

Cerca de 5% a 15% dos doentes possuem doença metastática aquando do diagnóstico. (4–6) Uma porção significativa/substancial destes doentes irá desenvolver cancro prostático metastático resistente à castração (mCRPC). (5) Doentes com mCRPC possuem um prognóstico pobre a longo termo, com uma taxa de sobrevivência relativamente curta. (5) A sobrevivência é altamente variável dependendo das características individuais da doença. (5,6)

A realização de terapêutica ativa em doentes diagnosticados com cancro da próstata localizado de baixo risco não aumenta a taxa de sobrevivência, comparativamente a terapêutica observacional. (7)

2.2 Componente genética

O fator de risco primário para o cancro da próstata é a ascendência familiar próxima com diagnóstico positivo. (2,3)

Homens com familiares próximos diagnosticados com cancro da próstata têm mais 50% de risco ou probabilidade de desenvolver cancro da próstata que homens sem histórico familiar de cancro da próstata. Familiares de primeiro grau com gerações sucessivas de cancro da próstata diagnosticado usualmente têm cancro da próstata precocemente. (2)

Existem mutações específicas associadas a um risco aumentado de desenvolver a doença. (2,3)

Homens de descendência africana possuem certas mutações genéticas que os predispõe para desenvolvimento do cancro da próstata. (2,3) São considerados como fatores

contributivos, as condições ambientais e raciais como as migrações e dieta/alimentação.

(2)

As alterações nas cadeias de DNA causadas por mutações podem ser: pontuais (SNPs) ou somáticas (SCNAs)". (2)

Mutações em genes podem ser passadas de geração em geração ou podem ser adquiridas pelo indivíduo. Mutações adquiridas geralmente ocorrem durante a replicação do DNA no núcleo. Os genes comumente utilizados como biomarcadores para cancro da próstata são: genes *BRCA*, genes *HOX*, gene *ATM*, *RNase L (HPC1, 1q22)*, *MSR1 (8p)*, e *ELAC2/HPC2 (17p11)*. (2,3)

Tabela 1: genes utilizados como biomarcadores para o cancro da próstata. Adaptado de (2,3)

Gene	Descrição
Genes <i>BRCA</i>	Mutações nestes genes inibem a reparação do DNA que leva a cancro da próstata. O risco comparativo de cancro da próstata aos 65 anos é de 1,8-4,5 vezes para portadores de <i>BRCA1</i> e 2,5-8,6 vezes para portadores de <i>BRCA2</i> . Doentes com mutações nestes genes desenvolvem mais metástases. Estas mutações encontram-se localizadas em 17q21 (<i>BRCA1</i>) e 13q13.3 (<i>BRCA2</i>).
<i>RNASEL</i>	Mutações no gene da ribonuclease L (RNase L) foram associadas com o cancro da próstata. Estas mutações podem inativar o gene e gerar cancro da próstata não detetável. RNase L é uma endorribonuclease que tem um papel nas vias de ação do interferão, protegendo contra infeções virais.
<i>HOXB13</i>	Reduz o crescimento do cancro da próstata e da atividade dos recetores androgénicos mediados por hormonas O polimorfismo (<i>rs339331</i>) aumenta a ligação do <i>HOXB13</i> a um potenciador transcripcional, que resulta na ativação. A maior parte das mutações do <i>HOXB13</i> estão associadas a um risco de desenvolvimento precoce e agressivo do cancro da próstata. A mutação possui a localização 17q21.2.
Gene <i>ATM</i>	A proteína ATM controla o desenvolvimento e divisão celular. Também contribui no desenvolvimento de certos sistemas do corpo e auxilia as células a reconhecer DNA danificado. As mutações germinativas/associadas à linhagem germinativa, estão associadas a metástase precoce do cancro da próstata e menor taxa de sobrevivência. A mutação possui a localização 11q22.3.
Gene <i>HPC2</i> ou <i>ELAC2</i>	<i>HPC2</i> e <i>ELAC2</i> (elaC homolog 2) são genes candidatos para cancro da próstata hereditário. Tais como nos gene <i>HPC1</i> .
Gene <i>MSR1</i>	<i>MSR1</i> no 8p22-23 do locus HPC, e mutações neste gene estão associadas a cancro da próstata.
<i>ANXA7</i>	É um fator de prognóstico do cancro da próstata que mostra uma correlação bi-modal com a progressão tumoral. Análises da proteína ANX7 em micro-ensaios de tumores da próstata mostraram um aumento das taxas de redução na expressão de ANX7 na recorrência e metástase de cancro da próstata refratário a hormonas, comparativamente a tumores primários.

Tabela 1 (cont.): genes utilizados como biomarcadores para o cancro da próstata. Adaptado de (2,3)

<i>(ATBF1)-A</i>	O fator regulador hipofisário ATBF1-A é candidato para supressão de tumor do cancro da próstata devido à sua função na inibição celular e inibição de elevadas taxas de mutação. Uma diminuição nos níveis de mRNA do ATBF1-A está associado com um mau prognóstico. ATBF1 inibe a proliferação celular, e por isso, a perda do ATBF1 leva a crescimento celular descontrolado.
<i>CDKN1B</i>	A principal função do CDKN1B é regulação do ciclo celular. Estudos indicam que o gene CDKN1B é gene supressor de tumor vital no cancro da próstata. Há uma correlação entre a localização do gene CDKN1B (12p13) e a suscetibilidade a cancro da próstata nas diferentes populações.
Gene <i>(KLF6)</i>	O fator KLF6 é um gene supressor de tumor e também fator de transcrição. A sobre expressão da mutação KLF6-SV1 leva a metástase elevada.
Gene <i>MYC</i>	Proto-oncogene MYC, fator de transcrição BHLH codifica fatores de transcrição, promovendo tumorigénese no cancro da próstata. Estudos mostraram sobre expressão de MYC e respetiva proteína associados à severidade do cancro. TMPRSS2-ERG gene de fusão causada pela mutação do MYC está associada à agressividade do cancro da próstata e foi observado em 60% dos doentes.
<i>NK3</i> 21	A expressão do gene NK3 homeobox1 (Nkx3.1) é geralmente perdida durante o processo de iniciação e crescimento do cancro da próstata em humanos e modelos de rato/murganho. Demonstrou-se que a perda da expressão intercede no estadio transcriptional através da região 11kb.
<i>PON1</i>	Paraoxonase 1 (PON1) é um gene codificador de proteína. O gene reduz o stress oxidativo, que leva ao desenvolvimento tumoral.
<i>PTEN</i>	Perda do homólogo da fosfatase e da tensina, PTEN, é comum em cancro da próstata androgénio-independente. A perda de função no gene PTEN está ligada a proliferação celular irregular. Estudos mostraram que mutações neste gene têm um papel na carcinogénese da próstata. O gene PTEN é mutado nas linhas celulares LNCaP, PC3, e DU145.
<i>mtDNA</i>	DNA mitocondrial que tem 16 569 bases que codificam 37 genes. Mutações encontradas nos genes do DNA mitocondrial mostraram causar cancro de próstata. Num estudo sobre genes de mtDNA, aproximadamente 12% dos doentes possuía mutações na sub-unidade da oxidase citocrómica I (COI).
<i>RAS</i>	RAT sarcoma vírus (RAS) faz parte de uma família de genes que consiste no N-RAS e no K-RAS, que são importantes na sinalização celular. Mutações pontuais que acontecem nos codões 12, 13 ou 61 da família de genes permitem que o protooncogene seja traduzido para um oncogene RAS.
<i>CHEK2</i>	Probabilidade de 3,3. Até cerca de 12% dos homens com cancro da próstata metastático possuem mutações em 16 genes (incluindo CHEK2 [1,9%]). A mutação possui a localização 22q12.1.
Genes <i>MMR:</i> <i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	Risco relativo de 3,7. Mutações neste grupo de genes são responsáveis pelo síndrome de Lynch. Portadores da mutação <i>MSH2</i> têm maior probabilidade de desenvolver cancro da próstata que portadores de outras mutações dos genes MMR. As mutações possuem as seguintes localizações: 3p21.3 (<i>MLH1</i>), 2p21 (<i>MSH2</i>), 2p16 (<i>MSH6</i>) e 7p22.2 (<i>PMS2</i>).

Os biomarcadores mostram as vantagens de serem utilizados para procedimentos de diagnóstico, estadiamento, avaliação da agressividade da doença, e avaliação da terapêutica. (2) Foram feitos múltiplos avanços através de novas tecnologias de

diagnóstico incluindo novos biomarcadores que guiam o diagnóstico e a medicina de precisão. (2) Biomarcadores biológicos, como o índice de saúde prostática (PHI), o gene de fusão TMPRSS2-ERG, os testes 4K e o PCA3, provaram aumentar a especificidade e sensibilidade do PSA, diminuindo o número de biopsias. (2) A tabela 2 mostra diferentes biomarcadores diagnósticos e os seus diferentes testes e categorias. (2)

Tabela 2: Biomarcadores diagnósticos, e os seus diferentes testes e categorias respetivos. Adaptado de (2).

Biomarcador	Teste	Categoria
Antigénio específico da próstata (PSA)	Um teste positivo (>4nm/mL) tem: <ul style="list-style-type: none"> Especificidade de 94% Sensibilidade de 20% na deteção do cancro da próstata Apenas 1 em cada 4 homens são diagnosticados com cancro da próstata. 	Biomarcador plasmático. Método padronizado de rastreio de cancro de próstata.
4K valor kallikrein markers	O teste 4K inclui um algoritmo de diagnóstico de cancro da próstata que inclui quatro caliceínas no plasma do sangue. A análise inclui um painel 4K = PSA total (tPSA), PSA livre (fPSA), PSA intacta, e caliceína 2 humana (hK2).	Biomarcador plasmático. Deteção de PCa em homens previamente sem PSA elevado.
Próstatae health index (PHI)	Resultado PHI = (-2) (proPSA/fPSA) x \sqrt{tPSA} . O teste PHI foi primeiramente desenvolvido para prever a probabilidade de cancro da próstata. A utilização do PHI com um “cut-off” ≥ 25 poderia evitar 40% das biopsias.	Biomarcador plasmático. Deteção de qualquer cancro da próstata. Teste PHI também torna possível examinar a progressão de cancro da próstata durante a vigilância ativa.
SelectMDx HOXC6, KLK3, DLX1 mRNA, and PSAd	O teste SelectMDx analisa amostras de urina obtidas durante DRE. A presença dos genes HOXC6 e DLX1 é utilizada para avaliar o risco de qualquer cancro de próstata durante a biopsia, e o risco de cancro da próstata de alto-risco.	Biomarcador da urina. Os resultados do mpMRI indicam que o valor SelectMDx é uma ferramenta promissora na deteção de cancro da próstata.
TMPRSS2-ERG Fusion	Os níveis de TMPRSS2-ERG estão ligados aos cancros da próstata resistentes a castração. Os genes TMPRSS2 e ERG podem ser detetados em 50% dos doentes de cancro da próstata.	Biomarcador da urina. Baixa sensibilidade TMPRSS2-ERG
PCA3 Antigénio 3 do cancro da próstata	Antigénio 3 do cancro da próstata 3 (PCa3 ou DD3) é um mRNA não codificante que é sobre expresso em mais de 95% dos tumores da próstata primários.	Biomarcador da urina. PCA3 valor over PSA, em termos de valor preditivo e especificidade, mas tem sensibilidade inferior.
Hipermetilação dos genes GSTP1, APC e RASSF1, PSA	Rastrear doentes com risco de cancro da próstata de alto risco após biopsia inicial negativa. É clinicamente validado para a deteção de cancro da próstata em tecidos de biopsias negativas de cancro da próstata.	Biomarcador tecidual. Tecido de biopsias da próstata.

Genes mutados, proteínas e vias de sinalização estão geralmente associadas com um risco aumentado de desenvolvimento de cancro da próstata podem ser utilizados como biomarcadores para a doença, que fornecem informação no estadio e causa do cancro.

(2) Os biomarcadores também fornecem indicações do tipo de tratamento requerido para o cancro. No entanto persiste uma necessidade urgente para a descoberta e desenvolvimento de tratamentos específicos efetivos dirigidos para cancro da próstata.

(2)

A medicina de precisão é uma área clínica emergente, que classifica as doenças utilizando sequenciação genética para identificar tratamentos geneticamente específicos e promover decisões de tratamento mais informadas. (2) A genética e os biomarcadores ambientais são utilizados para realizar diagnósticos, prognósticos e opções terapêuticas para doentes, bem como um estabelecimento da dose adequada. É um método alternativo para alguns homens com cancro avançado. (2)

A identificação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 torna indicado o tratamento de homens com mCRPC com rucaparibo ou olaparibo. O olaparibo também pode ser utilizado em cancros da próstata com mutações nos genes ATM, CDK12, CHACK2, Check1, PALB2, PP2R2A e RAD54L. As mutações F876L e W741L/C dificultam ou impossibilitam o tratamento com recurso a castração. Isto acontece, pois, estas mutações são capazes de modificar a conformação do recetor androgénico, alterando a zona de ligação de ligante ao recetor. (2)

2.3 Mecanismo celular de desenvolvimento da doença

As células do cancro da próstata tornam-se cancerígenas pois as mutações desativam os genes supressores de tumor e ativam oncogenes. Isto leva a que ocorra divisão e proliferação incontrolável das células. (2)

Na figura 1 observamos o desenvolvimento do cancro da próstata.

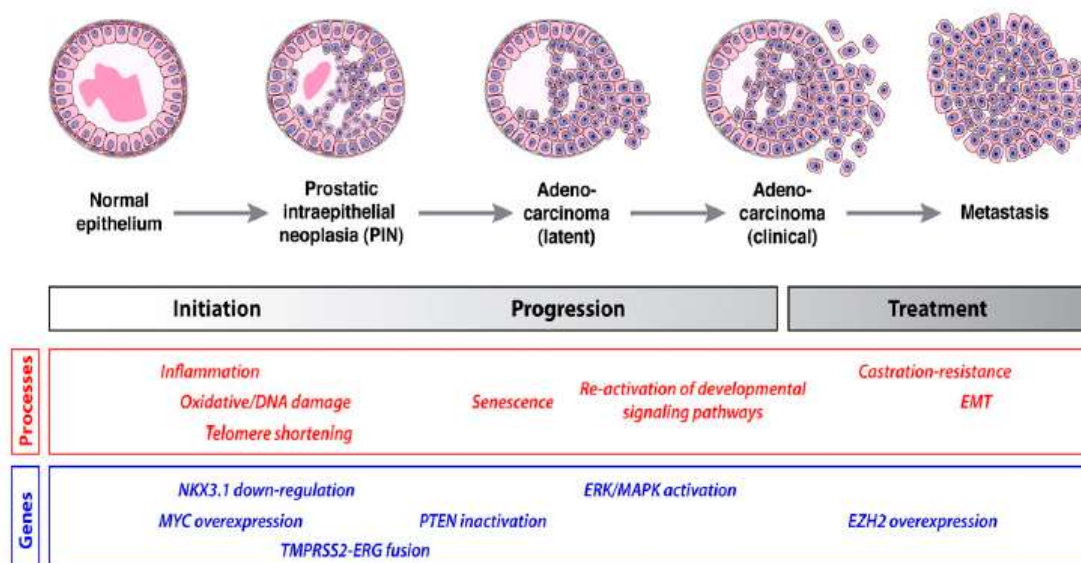


Figura 1. Progressão epitelial do cancro da próstata. Adaptado de (2)

É possível observar os estadios iniciais e de progressão indicados pelos processos moleculares, genéticos e vias de sinalização, que são importantes nas diferentes fases do cancro. O primeiro sinal de cancro da próstata é a sua inflamação devido a divisão celular descontrolada. Esta divisão celular descontrolada é causada por mutações que ocorrem devido ao DNA estar danificado. Ao nível cromossomal, a iniciação do cancro da próstata começa com o encurtamento da telomerase nas extremidades dos cromossomas. Stress oxidativo devido à inflamação da próstata pode encurtar os telómeros prostáticos, o que auxilia a progressão da doença. (2)

Nenhuma mutação num gene supressor de tumor foi classificada como exclusivamente tendo o papel de iniciação ou progressão do cancro da próstata. No entanto, vários genes como MYC, PTEN, NKX3.1, e fusões de gene como TMPRSS2-ERG, foram implicados na iniciação do cancro da próstata. As fusões TMPRSS2-ERG são responsáveis pelo subtipo molecular principal do cancro da próstata. A fusão de genes ativa a via de sinalização oncogénica ERG, que contribui para o desenvolvimento da doença. A metástase do cancro da próstata é potenciada pela reativação de vias de sinalização envolvidas na divisão celular, o que resulta na divisão celular descontrolada e proliferação celular, levando à metástase do cancro. A caracterização da expressão génica revela um sobre expressão de mRNA e proteínas EZH2 presentes no cancro prostático metastático. Devido às funções do EZH2 envolvendo apoptose e proliferação, o EZH2 é um alvo inovador para o cancro da próstata. (2)

2.4 Fatores de risco

Cancro da próstata é uma doença heterogénica. (2,3) Além da componente genética, existem outros fatores de risco como etnicidade, idade, obesidade, e fatores exógenos. (2-5)

A incidência aumenta com a idade. (3,4,6,7)

Relativamente à etnia, a incidência, morbilidade e mortalidade são mais elevadas em homens de raça negra. (3,4,6,7)

Relativamente à síndrome metabólica, a hipertensão e circunferência abdominal superior a 102 cm, como componentes isolados, foram associados com um risco aumentado significativo de cancro da próstata. No entanto a presença de 3 ou mais componentes da síndrome metabólica foi associada com um risco reduzido de desenvolvimento de cancro da próstata. (3)

A obesidade, só por si, está associada com um menor risco de cancro da próstata de baixo risco, mas risco aumentado de cancro da próstata de elevado. (3) Existe associação entre obesidade e mortalidade aumentada específica ao cancro da próstata. (3)

Foram estudados vários fatores da dieta, apresentados na tabela 3. (3) Embora estes fatores tenham sido estudados relativamente à sua associação, até à data não existe nenhuma relação causal identificada entre fatores específicos e o desenvolvimento de cancro da próstata. (3)

Tabela 3: Fatores dietéticos principais associados com o cancro da próstata. Adaptado de (3).

Fator	Associação
Álcool	Elevado consumo de álcool, mas também total abstenção foram associados com um maior risco de cancro da próstata e mortalidade PCa-específica. Existe relação dose-resposta com o cancro da próstata.
Café	Pode estar associado com um risco reduzido de cancro da próstata, com um RR (risco relativo) agrupado de 0,91 para a categoria de maior consumo de café.
Lacticínios	Há uma pequena correlação entre consumo elevado de proteína proveniente de produtos lácteos e o risco de cancro da próstata.
Gorduras	Não existe associação relativa ao consumo de ácidos gordos ómega-3 de longa cadeia poli-insaturados e cancro da próstata. Pode existir relação entre o consumo de alimentos fritos e o risco de cancro da próstata.

Tabela 3: Fatores dietéticos principais associados com o cancro da próstata. Adaptado de (3). (cont.)

Tomates (licopenos/ carotenos)	Foi identificado em meta-análises uma tendência para o efeito favorável do consumo de tomate (principalmente cozido) e licopenos na incidência de cancro da próstata. Ensaio clínico randomizado comparando licopenos com placebo não identificaram uma diminuição significativa na incidência de cancro da próstata.
Carne	Existe uma associação potencial entre o consumo de carne vermelha, carne total e carne processada e cancro da próstata.
Soja (fitoestrogénios [isoflavonas/ cumestanos])	Consumo de fitoestrogénio foi significativamente associado com um risco reduzido de cancro da próstata. Consumo total de soja foi tanto associado com risco reduzido de cancro da próstata, como com um risco aumentado de doença avançada.
Vitamina D	Foi observada uma associação em forma de U, onde tanto concentrações baixas como altas de vitamina D estão associadas com um aumento do risco de cancro da próstata, e também com um aumento do risco de doença avançada.
Vitamina E/ Selénio	Encontrou-se uma associação inversa entre os níveis séricos de selénio, e principalmente os níveis de selénio nas unhas (o que traduz uma exposição a longo termo), com cancro da próstata agressivo. A suplementação de selénio e vitamina E não afeta a incidência de cancro da próstata.

A utilização de medicamentos hormonais também foi avaliada relativamente à sua associação com o desenvolvimento de cancro da próstata. (3)

Os inibidores 5-alfa-redutase têm potencial de prevenir ou atrasar o desenvolvimento de cancro da próstata. (3) Também possuem um pequeno aumento do risco de cancro da próstata de elevado risco, mas não impacta a mortalidade do cancro da próstata. (3)

A utilização de testosterona em homens com hipogonadismo não leva a um aumento do risco de cancro da próstata. (3) Homens com concentrações muito baixas de testosterona livre têm um risco abaixo da média de cancro da próstata (OR: 0,77). (3)

Como outros fatores de risco temos:

- Doença inflamatória intestinal;
- Alopecia foi associado com maior risco de morte devido ao cancro da próstata;
- Gonorreia foi significativamente associada com o aumento da incidência de cancro da próstata;
- Consumo de tabaco foi associado com um aumento do risco de morte devido ao cancro da próstata, e com tumores com características agressivas e pior prognóstico, mesmo após cessação tabágica;

- Exposição elevada a Cádmiio (Cd), devido a exposição ocupacional, possui uma associação positiva com o risco de cancro da próstata. (3) O mesmo não se verifica na exposição não-ocupacional. (3)
- Homens positivos para vírus do papiloma humano-16 (HPV-16) têm um risco aumentado de desenvolver cancro da próstata;
- Concentrações plasmáticas de clordecona (inseticida estrogénico) foram associadas com aumento do risco de cancro da próstata;
- Exposição a radiação ultravioleta está associada com um menor risco de cancro da próstata;
- Circuncisão possui uma associação pequena, mas protetiva relativamente ao cancro da próstata;
- Elevada frequência de ejaculação (≥ 21 vezes por mês vs. 4-7 vezes) foi associada com redução do risco de cancro da próstata em 20%. (3)

2.5 Rastreio e Diagnóstico

Considera-se o diagnóstico tardio, frequentemente em estádios avançados da doença, e a falha da terapêutica como grandes fatores que contribuem para o aumento da taxa de mortalidade. (2,4) Assim destaca-se a importância da realização de rastreios, que nos permita um diagnóstico atempado e implementação de terapêutica adequada. (1,2,4,6,7). Os rastreios têm como objetivos principais a redução da mortalidade devido ao cancro da próstata e manter a qualidade de vida expressa como o ganho em anos de vida ajustados à qualidade de vida (QALYs). (3)

Pode-se considerar como grandes fatores contribuintes para um aumento da taxa de mortalidade o diagnóstico tardio, frequentemente em estádios avançados da doença, e a falha da terapêutica. (2,6) Assim realça-se a importância da realização de rastreios, para que ocorra um diagnóstico atempado e ocorra a implementação de terapêutica adequada. (1,2,6)

Não existe nenhum teste específico para diagnóstico de cancro da próstata. (2) O diagnóstico inclui:

- Exame por toque retal;
- Doseamento de antígenos específicos da próstata (PSA);
- Biopsia da próstata. (2,3,6,7)

Tipicamente o rastreio é efetuado com recurso ao toque retal, onde um dedo é inserido no reto do doente de modo a avaliar o tamanho da próstata e verificar e analisar a presença de quaisquer anormalidades. (2,6,7)

A pesquisa de antigénio específico da próstata (PSA) também é importante e essencial no rastreio e diagnóstico do cancro da próstata. (2,6,7) O PSA encontra-se no sêmen e no sangue. (2,6) Este rastreio consiste na colheita de sangue e doseamento e análise dos níveis de PSA presente, de acordo com o apresentado na tabela 4. (2,6)

Tabela 4: Valores sanguíneos de antigénio específico da próstata (PSA). Adaptado de (2).

Níveis sanguíneos de PSA	Resultado
Até 4 ng/mL	Normal
Iguais ou superiores a 4ng/mL	Necessitam de avaliação mais pormenorizada
≥ 4 ng/mL e ≤ 10 ng/mL	Probabilidade de 1 em 4 de possuir cancro da próstata.
> 10 ng/mL	Probabilidade $\geq 50\%$ de possuir cancro da próstata.

É fundamental realçar que o antigénio específico da próstata (PSA) é específico da próstata e não do cancro da próstata, pelo que elevações na sua concentração podem apenas indicar patologias benignas, tais como hiperplasia benigna da próstata e prostatite, e não serem significativas de cancro da próstata. (2) Uma biópsia do tecido é obrigatória para confirmação de cancro da próstata. (2,6,7)

A biópsia consiste num procedimento médico onde uma agulha fina e oca é utilizada para colher pequenas amostras de tecido da próstata para posteriormente serem observadas ao microscópio. (2,6,7) Esta pode ser realizada através do períneo entre o ânus e o escroto, ou através da parede do reto, chamada de biópsia transretal. (2) Durante o procedimento, recorre-se a ressonância magnética (RMN/MRI) ou ultrassons transretais (TRUS) para proceder à localização da próstata e melhorar a capacidade de identificar lesões clinicamente significativas. (2,6,7) Os resultados da biópsia geralmente são apresentados conforme o que consta na tabela 5.

As células também podem ser analisadas para determinar quão rápido o cancro poderá metastizar. (2)

Tabela 5: Apresentação e explicação de resultados de biópsia de cancro da próstata. Adaptado de (2).

Resultado	Explicação
Positivo para cancro da próstata	Foram detetadas células cancerígenas nas amostras da biópsia
Negativo para cancro da próstata	Não foram detetadas células cancerígenas nas amostras da biópsia;
Suspeito	Foram detetadas células anormais, mas podem não ser células cancerígenas

As células também podem ser analisadas para determinar quão rápido o cancro poderá metastizar. (2)

A radiómica utiliza algoritmos de análise de dados para extrair características imagiológicas não perceptíveis a olho nu, e é uma ferramenta essencial na segmentação, rastreio, deteção e classificação, estratificação do risco, tratamento e prognóstico do cancro da próstata (PCa). (2,8–11)

A radiómica permitiu uma mudança no paradigma do rastreio, diagnóstico e tratamento do cancro da próstata, onde há uma abordagem mais individualizada devido à utilização de novos marcadores moleculares, introdução de novas técnicas de imagem tais como ressonância magnética multiparamétrica à imagem (mpMRI) e tomografia por emissão de positrões com ligante específico da membrana da próstata (PSMA-PET)". (2)

De acordo com as diretivas mais recentes, qualquer homem em risco de desenvolver cancro da próstata deve realizar uma ressonância magnética (MRI) da próstata antes de realizar uma biópsia. (2) Isto leva a que haja uma minimização de complicações, tais como sintomas do trato urinário inferior, hematuria, e disfunção erétil temporária. Além disso, quanto maior o número de amostras obtidas na biópsia, maior o risco de complicações como sangramento retal, hematospermia, problemas de sangramento e retenção urinária aguda. (2)

2.6 Classificação

No momento de diagnóstico, é necessária uma avaliação inicial, classificação do tumor e estratificar os doentes em categorias de risco. (3,6,7,12) São utilizados os seguintes critérios: nível sérico de PSA, extensão anatómica da doença (estadio TNM), grau histológico e expectativa de vida ajustada à comorbilidade (CALE) ou expectativa de vida (LE). (3,6,7,12)

1. Nível sérico de PSA:

Como visto anteriormente, o PSA (antigénio específico da próstata), encontra-se no sangue e na próstata. (2) Os seus níveis séricos são utilizados em vários momentos: no rastreio e como critério na classificação do cancro aquando do diagnóstico (tabela 6), escolha do tratamento e avaliação da evolução do cancro ao longo do tempo. (2,6,7,12,13)

Tabela 6: Estratificação do risco de acordo com o nível sérico de PSA. Adaptado de (8,15).

Nível sérico de PSA (ng/mL)	Risco
< 10	Muito baixo risco
	Baixo risco
10 a 20	Intermédio risco
> 20	Elevado risco

2. Extensão anatómica da doença (estadio TNM) aplicada ao cancro oncológico prostático:

A extensão anatómica da doença é tipicamente avaliada com recurso ao sistema de classificação TNM. (6,7,12) Este sistema de classificação foi criado pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) em 1977, sendo a oitava versão publicada em dezembro de 2017 e implementada em janeiro 2018. (12,14) Embora a nona versão já tenha sido publicada, ela não inclui o cancro da próstata. (12,14) Assim a oitava versão é a mais recente relativamente ao cancro da próstata. (12,14) Esta classificação tem como objetivo efetuar o estadiamento da doença para: categorizar a severidade da doença, estimar o prognóstico, recomendar tratamento e auxiliar os profissionais de saúde e investigadores na troca e uniformização da informação sobre os doentes. (12)

Este sistema avalia a doença em 3 vertentes, a nível do tumor primário (T), se existem metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e se existem metástases distantes (M). (12,14)

Os valores de T variam de 0 a 4, onde T0 indica que não há evidência de que há um tumor presente, e T1-T4 identificam o tamanho e extensão do tumor primário (tabela 7). (3,14)

Tabela 7: Subclassificação da porção T da classificação TNM no cancro oncológico prostático. Adaptado de (3,7,12,15).

Classificação		Descrição
Classificação clínica (cT)		
TX		Não é possível avaliar o tumor primário.
T1	T1	Tumor clinicamente inaparente, não possível de ser palpado no exame de toque retal nem observado com técnicas de imagiologia.
	T1a	Tumor descoberto incidentalmente na análise histológica em menos de 5% do tecido.
	T1b	Tumor descoberto incidentalmente na análise histológica em mais de 5% do tecido.
	T1c	Tumor presente num ou em ambos os lóbulos, identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido a níveis de PSA elevados).
T2	T2	Tumor confinado à próstata. Palpável no exame de toque retal e observável com técnicas de imagem.
	T2a	Tumor confinado a uma metade de um lóbulo ou menos.
	T2b	Tumor envolve mais que metade de um lóbulo, mas está confinado a esse lóbulo.
	T2c	Tumor envolve ambos os lóbulos.
T3	T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática.
	T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral). Também considerado T3a se houver identificação de invasão de tecido adiposo na biópsia.
	T3b	Invasão das vesículas seminais por parte do tumor.
T4	T4	O tumor está instalado ou invadindo estruturas adjacentes além das vesículas estaminais, tais como o esfíncter externo, reto, bexiga, músculos próximos e/ou parede pélvica.
Classificação patológica (pT)		
T2		Tumor confinado à próstata.
T3	T3	Extensão extraprostática.
	T3a	Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral) ou invasão microscópica do colo da bexiga.
	T3b	Invasão da(s) vesícula(s) seminal/ais por parte do tumor.
T4		Tumor instalado ou invadindo estruturas adjacentes além das vesículas seminais, tais como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos próximos e/ou parede pélvica.

Os valores de N variam de 0 a 1, onde N0 indica que não há evidência de existirem metástases nos gânglios linfáticos regionais, e N1 indica a existência de metástases nos gânglios linfáticos regionais (tabela 8). (3,6,7,12,14) Entende-se como gânglios linfáticos regionais todos aqueles que pertence à pélvis, que são os gânglios inferiores à bifurcação das artérias ilíacas comuns, incluindo os seguintes grupos: pélvico, hipogástrico, obturador, ilíaco e sacral (lateral, pré-sacral, ou promontório [ex: Gerota]). (12)

Tabela 8: Subclassificação da porção N da classificação TNM no cancro oncológico prostático. Adaptado de (3,7,12,15).

Classificação	Descrição
NX	Gânglios linfáticos regionais não foram avaliados.
N0	Não foram detetadas metástases nos gânglios linfáticos regionais.
N1	Foram detetadas metástases nos gânglios linfáticos regionais.

Os valores de M variam de 0 a 1, onde M0 indica que não há evidência de existirem metástases distantes, e M1 indica a existência de metástases distantes. (3,6,7,12,14) Entende-se como metástases distantes todas aquelas que se encontra no exterior da pélvis, podendo estar presentes em gânglios linfáticos ou não. (12) Pode-se encontrar nos seguintes gânglios linfáticos: aórtico, ilíaco comum, inguinal profundo, inguinal superficial (ex: femoral), supraclavicular, cervical, escaleno e retroperitoneal. (12) As metástases não-nodulares mais comuns são as ósseas, mais frequentemente osteoblásticas que osteolíticas. (12) Metástases no pulmão e no fígado são geralmente identificadas mais tarde no desenvolvimento da doença. (12)

Tabela 9: Subclassificação da porção M da classificação TNM no cancro oncológico prostático. Adaptado de (3,7,12,15).

Classificação	Descrição	
M0	Não foram detetadas metástases distantes.	
M1	M1	Foram detetadas metástases distantes.
	M1a	Metástases distantes encontram-se em gânglios linfáticos não regionais.
	M1b	Metástases distantes ósseas.
	M1c	Metástases distantes noutros tecidos, simultaneamente ou não com metástases ósseas.

3. Grau histológico:

O cancro da próstata apresenta uma elevada diversidade de apresentações, morfologias e comportamentos clínicos, desde tumores de pequeno volume biologicamente inertes até tumores agressivos de grau elevado. (16) Este intervalo de variabilidade reforça a importância da classificação precisa e atempada do tumor. (16) O grau histológico é avaliado com recurso ao valor de Gleason. (7,16) É recorrendo às células recolhidas na biópsia que se efetua o diagnóstico e classificação dos padrões histológicos, classificando de acordo com a diferenciação celular observada. (6,7,12,16) A classificação é dada pelo valor de Gleason, que consiste na adição dos graus dos dois padrões histológicos mais comuns observados em cada amostra da biópsia.

A conferência da International Society of Urological Pathology, em 2014, estabeleceu o sistema de avaliação de Gleason. (7) O objetivo seria comunicar o risco associado à

classificação de uma forma mais perceptível ou intuitiva, para doentes e médicos. (7) Os grupos variam de 1 a 5, estando o grupo 1 associado ao menor risco e o 5 com o maior risco. (3,7,16) A tabela 10 traduz a relação entre a grupo, estabelecida pela International Society of Urological Pathology em 2014, e a valor de Gleason. (3,7,16)

Tabela 10: Sistema de classificação de grupos de Gleason. Adaptado de (3,7,16).

Grupo	Valor de Gleason
1	≤ 6
2	7 (3 + 4)
3	7 (4 + 3)
4	8
5	9 ou 10

É importante que esta classificação seja efetuada *a priori* de qualquer tratamento. (6,7,12,16) A realização de tratamentos drasticamente altera a morfologia e histologia das células do tecido. (16) Assim a valor de Gleason iria erroneamente considerar o carcinoma como mais agressivo do que ele na realidade é. (16) Nestes casos é benéfico que não se realize esta classificação. (16)

4. Expectativa de vida ajustada à comorbilidade (CALE):

O cancro da próstata é usualmente de crescimento lento. (7,17) Tipicamente os doentes que mais beneficiam de tratamento ativo são aqueles que possuem uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos. (7,13,17) A expectativa de vida ajustada à comorbilidade (CALE), por vezes apenas designada por expectativa de vida (LE) é a estimativa de anos de vida que o doente possui, ajustados às comorbilidades do doente e ao cancro da próstata. (7,13,17) É importante apenas realizar o tratamento que os doentes beneficiem. (7,13,17) Certos tratamentos apenas valem a pena quando os doentes têm uma expectativa de vida suficientemente alta, pois o benefício do tratamento pode apenas se manifestar após 10 anos. (7,13,17) A expectativa de vida ajustada à comorbilidade (CALE é particularmente importante porque o número de comorbilidades está entre os preditores mais significativos de sobrevivência após tratamento de cancro da próstata. (7,13) Para estimar o CALE, o NCCN recomenda a utilização de quartis que correspondentes aos quartis da expectativa de vida para cada idade. (7,13) A colocação do doente num quartil auxilia na escolha do tratamento. (7,13) Existem tratamentos que demonstram mais benefício em doentes que pertencem a determinados quartis. (13)

Diferentes questionários de comorbilidade ou de prognóstico, como o de Charlson, de Schonberg, o Índice de doenças coexistentes (ADG) valor de Kaplan-Feinstein, podem ser realizados aos doentes para auxiliar na estimativa do CALE.(7)

A utilização deste tipo de questionários permite uma localização rápida do doente no quartil/percentil em que se encontra, o que nos permite obter uma estimativa rápida da expectativa de vida e risco de mortalidade que este doente possui. (7,13)

Após definirmos todos estes critérios, estamos aptos de seguir o algoritmo para a escolha do tratamento mais indicado para o cancro da próstata localizado (tabela 11). (7,13)

Tabela 11: Algoritmo para a escolha do tratamento para cancro da próstata localizado baseado nas diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Adaptado de (1,3,7).

Estadio	Valor de Gleason	Nível de PSA (ng/mL)	Risco		
T1a a T2a	2 a 6	< 10	Menos de 3 cores positivos, 50% positivo por core, densidade de PSA <0,15	Sim	Muito baixo risco
				Não	Baixo risco
		10 a 20	Risco intermédio		
		> 20	Elevado risco		
	7	≤ 20	Risco intermédio		
		> 20	Elevado risco		
8 a 10	Qualquer	Elevado risco			
T2b e T2c	2 a 7	≤ 20	Risco intermédio		
		> 20	Elevado risco		
	8 a 10	Qualquer	Elevado risco		
Risco	CALE (anos)	Tratamento			
Muito baixo risco	≥ 20	Vigilância ativa ou Braquiterapia ou EBRT ou Prostatectomia radical			
	10 a 20	Vigilância ativa			
	< 10	Observação			
Baixo risco	≥ 10	Vigilância ativa ou Braquiterapia ou EBRT ou Prostatectomia radical			
	< 10	Observação			
Intermédio risco	≥ 10	Braquiterapia ou EBRT ou EBRT + Braquiterapia ou Prostatectomia radical			
	< 10	Observação ou Braquiterapia ou EBRT ou EBRT + Braquiterapia			
Elevado risco	Qualquer	EBRT ou EBRT + Terapia de privação androgénica ou EBRT + Braquiterapia + Terapia de privação androgénica ou Prostatectomia radical			

Primeiro o risco é definido e depois o tratamento é escolhido com base no risco atribuído. (6,7,13) Para a seleção do tratamento é também importante ter em consideração as características, condições e preferências do doente. (6,7,13)

Além desta classificação, o cancro da próstata também pode ser classificado relativamente à sua sensibilidade aos androgénios. Classifica-se como sensível ou não sensível a androgénios que é um indicador de estimulação pela testosterona. Isto esclarece-nos se se podem considerar opções terapêuticas hormonais ou não. (2)

2.7 Opções terapêuticas/tratamento

O cancro da próstata tende a ser incurável. (2,6) A doença evolui para o fenótipo resistente à castração ao longo do tempo. (2) A intervenção certa feita no momento certo garante ao doente anos de vida com qualidade. (2,3,7)

Os avanços a nível diagnóstico e terapêutico potenciaram as capacidades dos clínicos no tratamento do cancro da próstata. Para garantir a aplicação ótima das tecnologias disponíveis seria ideal a realização de um plano de tratamento personalizado para o caso particular de cada doente. A escolha da opção terapêutica para cada doente baseia-se maioritariamente em fatores de prognóstico como a natureza e características do tumor, a classificação obtida aquando do diagnóstico, a possibilidade de recidiva/reincidência, as características do doente (comorbilidades, idade, etc) e nas preferências do doente. (2,3) É necessário também ter em consideração a localização do tumor e o volume da próstata. (3,6)

Todas as opções terapêuticas atuais envolvem o tratamento da próstata como um todo, mesmo que o cancro do doente apenas se encontre localizado num foco ou lóbulo. (6) São de vigilância ativa, prostatectomia radical, radioterapia (EBRT e braquiterapia), terapêutica de privação androgénica e quimioterapia. (2,6,7,18) Têm como objetivo a cura, mas dependendo da circunstância também podem ser utilizadas como terapêuticas adjuvantes ou paliativas. (3,6)

Entre as opções terapêuticas atualmente existentes, a terapêutica multimodal, que consiste numa associação de terapêuticas, é a que demonstra maior efetividade. (2)

As diversas opções terapêuticas para o tratamento do cancro da próstata possuem efeitos adversos graves que afetam significativamente a qualidade de vida dos doentes. (2,3) Cada terapêutica tem os seus efeitos adversos característicos, mas de uma forma geral

existe toxicidade em vários sistemas de órgãos, principalmente no trato gastrointestinal e trato urinário. Ocorre disfunção sexual, infertilidade. Há fadiga, queda de cabelo, neuropatia periférica, redução na contagem de células sanguíneas, tanto da linhagem branca como na vermelha, entre outros. (2,3,6,7) Pode ocorrer desenvolvimento de resistências ao tratamento por parte do tumor. (2,3,7)

O sobre-tratamento é um problema pois as terapêuticas são invasivas e possuem efeitos adversos inevitáveis. (2,3,7) Assim é importante que os clínicos evitem submeter os doentes a tratamentos desnecessários, mas que mantenham sempre a segurança oncológica. (2,3,7)

É cada vez mais importante a pesquisa e investigação de novas terapêuticas, como por exemplo a terapia génica dirigida, terapêuticas com controlo de alvo (nanotecnologia), ou a descoberta e desenvolvimento de novas moléculas antineoplásicas, que possuam um custo-benefício menor e possuam menos efeitos secundários. (2)

Existem terapêuticas alternativas, como por exemplo as terapias focais, que mostram ser vantajosas em doentes com cancro da próstata unifocal ou unilateral. (6) São consideradas terapêuticas experimentais e apenas devem ser realizadas em contexto de ensaios clínicos. (6)

2.7.1 Vigilância passiva (WW)

Todos os doentes com cancro da próstata são elegíveis. (3) Esta abordagem adequa-se a doentes com uma expectativa de vida inferior a 10 anos, com doença localizada maioritariamente assintomática. (3)

Trata-se de um conceito paliativo. (6) Não há tratamento ativo do cancro. (3,6) Consiste no tratamento de manifestações sintomáticas relacionadas com o cancro. (3,6) O objetivo é proporcionar conforto ao doente e uma melhor qualidade de vida, minimizando a toxicidade relacionado com o tratamento. (3,6)

2.7.2 Vigilância ativa

Consiste num programa estruturado cujas principais técnicas para o controlo da progressão do cancro da próstata são a monitorização e intervenção. (2,3,7) O seu objetivo principal é a minimização da toxicidade relacionada com o tratamento, sem prejudicar a sobrevivência do doente. (3,6) Apenas são efetuadas intervenções quando há um aumento do risco, evidência de progressão da doença, ou quando o doente desejar

terapêutica ativa. (6,7) É a melhor opção no caso de doentes com cancro da próstata de muito baixo risco ou de baixo risco, doentes com valor de Gleason 1, ou doentes com esperança de vida baixa/reduzida. (2,3,6,7)

Também pode ser considerado em doentes nos Gleason valor grupo 2 e grupo 3 com menos de 50% biópsias positivas. (7) Considera-se estes grupos de doentes pois o a probabilidade de progressão do tumor é muito baixa (baixo risco de mortalidade e de desenvolvimento de metástases). (6)

Tem como critérios de escolha: características da doença, comorbilidades, esperança/expectativa de vida, efeitos adversos e preferência do doente. (2)

Os fatores utilizados como sinais de risco, para avaliar a progressão da doença são: o nível sérico de PSA, progressão clínica e progressão histológica. (2)

Tem diversas vantagens e desvantagens que podem ser observadas na tabela 12.

Tabela 12: Vantagens e desvantagens associadas com o método da vigilância ativa. Adaptado de (2,6,7).

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> • Permite a preservação da função erétil. • Reduz o custo do tratamento. • Evita realização de tratamento desnecessário. • Permite preservar a qualidade de vida e atividades normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Probabilidade aumentada da metastização do cancro antes do tratamento. • Perda da oportunidade de tratamento na melhor janela temporal. • Necessidade de terapêutica mais complexa, com mais efeitos adversos, para tratamento de cancro de maior dimensão e mais agressivos. • Ansiedade aumentada para os doentes. • Intervenção médica frequente. • Risco de dor, sangramento e infeção devido às intervenções e biópsias frequentes à próstata. • Intervenção cirúrgica curativa com dificuldade aumentada caso ocorra aumento do volume do cancro. • 1 em cada 3 doentes tendem a desistir ao fim de 2-5 anos.

2.7.3 Prostatectomia radical

Prostatectomia radical, é um procedimento cirúrgico onde há a remoção total da próstata. (2,3,7) Diz-se prostatectomia por se remover a próstata, e radical por ser remoção total. (2,3,7) Pode ser efetuada com técnica aberta ou técnica minimamente invasiva (robótica ou laparoscópica). (2,3,7) A cirurgia robótica é o método mais comum atualmente. (7) O fator diferenciador na escolha da técnica é a experiência do cirurgião. (3,7)

Existem algumas complicações associadas, tais como incontinência, e disfunção erétil, que surgem devido ao dano cirúrgico efetuado ao esfíncter urinário e nervos eréteis. (2,3,7) A perda de fertilidade também está associada com esta cirurgia. (2,3,7) Outros efeitos adversos potenciais incluem hérnia, uretra danificada, e uma pequena diminuição no comprimento peniano. (3,7) A realização deste tratamento resulta num aumento da morbidade. (2-4,6,7,13,19)

A prostatectomia radical é recomendada a doentes com doença localizada de elevado risco, onde o tumor ainda se encontra restrito à próstata. (2,7) Não se recomenda para o tratamento de doentes com doença de risco intermédio ou inferior devido ao benefício não ser superior aos riscos. (2,4,6,7,13,19) Os melhores candidatos são doentes com poucos ou nenhuma comorbilidades, com idade inferior a 70 anos, e com cancro limitado ao órgão. (2) Pode ser realizada em doentes com recorrência local na ausência de metástases, após estes terem efetuado EBRT, braquiterapia ou outro tipo de tratamento. (2,7)

2.7.4 Radioterapia

Terapêutica com radiação é uma das terapêuticas que efetivamente destrói as células do cancro da próstata, recorrendo a elevadas radiações. (2,20) A terapêutica com recurso à radiação tem como objetivo direcionar raios de elevada energia ou doses de partículas diretamente para o local com o tumor que desejamos eliminar, neste caso a próstata, sem afetar os tecidos normais circundantes. (2) As doses são calculadas com base no estadió e conhecimento adquirido sobre a doença em questão, neste caso a doença oncológica prostática. (2) É considerada uma boa alternativa a doentes que não são bons candidatos para a abordagem cirúrgica. (2)

Como todas as terapêuticas tem os seus benefícios, mas também possui os seus riscos e efeitos adversos como perda de fertilidade, dano uretral, disúria, urgência e frequência urinária, incontinência urinária, prostatite, disfunção erétil, efeitos gastrointestinais (incontinência fecal e/ou dor retal), embolia pulmonar, enfarte de miocárdio e risco aumentado de desenvolvimento de cancro da bexiga. (2,3,7)

Existem diferentes técnicas, destacando-se a braquiterapia e a terapia de raio externo. (2,20) Na braquiterapia a radiação é administrada através de sementes inseridas em zonas estratégicas do corpo. (2,20)

2.7.4.1 Teleterapia

Terapia de raio externo (EBRT), também denominada de teleterapia, consiste na emissão de radiação de alta energia, gerados fora do doente, e direcionados ao tecido prostático. (2,20,21) É uma técnica não invasiva de radioterapia externa que permite a irradiação do tecido alvo com doses mais elevadas, enquanto se garante uma menor emissão dos raios para os tecidos circundantes. (2,6) A dose de radiação entregue na zona alvo é crítica na prevenção da recorrência e na ocorrência de melhores resultados a longo termo. (7)

A tecnologia atual permite um direcionamento tridimensional da radiação, o que reduz os efeitos de toxicidade no tecido saudável circundante e permite a administração de doses mais elevadas de radiação. (7) Existem diferentes modalidades de EBRT, desenvolvidas com o objetivo de aumentar o rácio entre a dose no tumor e a dose no tecido normal circundante. (3,20) Incluem técnicas como radioterapia de intensidade modulada (IMRT), radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), terapia protónica, Cyberknife (radioterapia estereotáxica + rastreamento de movimento infracional)”, terapia de arco modulado por volume (VMAT) entre outras. (3,6,7,20,21)

EBRT é tipicamente efetuada em ciclos ao longo de 8 a 9 semanas, com o objetivo de erradicar o cancro da próstata localizado antes de este evoluir ou metastizar. (7) A dose tende a ser entre 60 Gy a 80 Gy, dividida em frações de cerca de 1,8 a 2 Gy por fração (convencional) ou 2,5 a 3,4 Gy por fração (moderado) ou >3,4 Gy por fração (ultra). (3) Pode ser utilizada para tratar estadios iniciais de cancro ou para tratar a doença metastizada. (2) É recomendada para tratamento de cancro da próstata de intermédio a elevado risco, quando associada com terapêutica de privação androgénica (ADT). (2)

A terapêutica com recurso à técnica com dicloreto de radio-223 (Xofigo) permite o tratamento de doentes refratários à terapêutica hormonal. (2) O Xofigo tem a capacidade/habilidade de mimetizar o cálcio, o que faz com que seja seletivamente absorvido pelas metástases ósseas. (2) Esta técnica tem um impacto significativo na sobrevivência e recuperação de doentes com cancro prostático metastático com metástases ósseas.(2)

Por outro lado, caso ocorra falha terapêutica e o cancro retorne, a EBRT tende a dificultar as terapêuticas seguintes, como a prostatectomia radical (cirurgia). (7)

2.7.4.2 Braquiterapia

Braquiterapia consiste na inserção de fontes radioativas, denominadas de sementes, por vezes com auxílio de cateteres e de ultrassonografia transretal, diretamente no tumor (braquiterapia intersticial) ou muito próximo do tumor. (2,18,20)

As duas taxas de administração de dose mais comuns são a taxa de administração de baixa dosagem (LDR) e a taxa de administração de elevada dosagem (HDR). (2,3) Na LDR há a implantação permanente de sementes radioativas no tecido prostático, que perdem radioatividade gradualmente. (2,3,18) A HDR, a implantação é temporária, e possui um maior risco associado, nomeadamente de fuga de radiação para os órgãos e tecidos circundantes, no entanto possui a vantagem de que o tratamento seja concluído dentro de um dia ou menos. (2,3)

A braquiterapia é uma técnica invasiva e, como todos os tratamentos, possui riscos associados de desenvolvimento de efeitos adversos, como incontinência em doentes sem ressecção transuretral prévia da próstata (TURP) e retenção urinária aguda.(2,3,6) Tem também como desvantagem o facto de ser necessário efetuar o procedimento sob anestesia geral. (2) Tem como vantagens não afetar a função erétil, e de possuir uma toxicidade inferior à EBRT. (2,7) Embora ainda possua riscos de desenvolver toxicidade nos tecidos circundantes, como toxicidade gastrointestinal, urinária ou retal, esta toxicidade é inferior comparativamente à da EBRT. (3,6,7) Muitos dos efeitos adversos agudos acabam por se resolver sozinhos com o passar do tempo. (3)

É uma técnica vantajosa para controlar a doença de baixo risco. (3,7,18) Doentes com cancro da próstata de baixo risco ou muito baixo risco podem efetuar monoterapia ou terapêutica adjuvante utilizando sementes de iodo-125 (LDR), paládio-103 (LDR), céσιο-131 (LDR) ou irídio-192 (HDR). (3,6,7) Assim, há um controlo do cancro de forma tão eficaz quanto prostatectomia radical ou EBRT, mas possui menores riscos, nomeadamente de incontinência urinária e disfunção erétil. (7)

Na doença de risco intermédio, dependendo da situação, a braquiterapia pode ser utilizada como monoterapia ou como adjuvante com, por exemplo, EBRT. (3,6,7)

Na doença de risco intermédio e elevado risco, a braquiterapia é proposta como adjuvante ou uma dose aumentada em combinação com EBRT. (3,6)

Braquiterapia de baixa dose (LDR) e de alta dose (HDR) para o tratamento parcial ou total da próstata, no cancro da próstata já são tratamentos bem estabelecidos, na sua

maioria em associação com EBRT, podendo também ser utilizada como monoterapia em determinadas circunstâncias. (3,6)

Também se pode efetuar a implantação de sementes de irídio-192 (HDR), como monoterapia ou como escalonamento de dose local, em combinação com EBRT. (3,6) A existência de diversas sementes, onde cada uma possui o seu perfil único de radioatividade, permite uma personalização do escalonamento de dose de radiação administrada na próstata, adaptada ao doente e às especificidades da doença que este possui. Isto torna a braquiterapia numa técnica atrativa. (6)

O procedimento de implantação das sementes pode ser dificultado em doentes com obstrução da bexiga, em doentes com próstatas muito pequenas ou muito grandes ou em doentes que tenham sido submetidos previamente a prostatectomia radical ou outro tipo de cirurgia da próstata. (7)

2.7.5 Terapêutica hormonal ou Terapêutica de privação androgénica (ADT)

Terapêutica hormonal, também referida como terapêutica de privação androgénica (ADT) consiste numa tentativa de não estimular os recetores androgénicos que se encontram à superfície das células tumorais, através do bloqueio da produção de testosterona e outras hormonas androgénicas. (2,3) Esta é uma opção terapêutica para doentes com cancro da próstata classificado como sensível a androgénios. (2)

É tipicamente utilizada no tratamento de doentes com cancro da próstata avançado e/ou metastizado (doentes de elevado risco). (2,7) Pode haver associação de EBRT e/ou braquiterapia. (7) Não é aconselhado no tratamento de outros grupos de doentes pois o benefício não supera o risco. (7)

Esta terapêutica está associada com efeitos adversos a curto e longo termo como hiperlipémia/dislipidémia, fadiga, osteoporose, resistência à insulina, doença cardiovascular, hepatotoxicidade, edema, hipertensão, anemia, ginecomastia e disfunção sexual. (2,3,7)

Temos como opções de castração: orquiectomia bilateral, estrogénios, agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (agonistas LHRH), antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (antagonistas LHRH) e antiandrógenos esteroides e não esteroides. (2,3,7)

Os inibidores dos recetores androgénicos (ARPIs) constituem uma nova classe de fármacos que permite o tratamento de doentes com CRPC. (3)

2.7.6 Imunoterapia ou terapia biológica

A imunoterapia ou terapia biológica baseia-se na estimulação ou supressão do sistema imunitário. (2) No caso do cancro da próstata, existem vacinas terapêuticas desenhadas para estimular o sistema imunitário para eliminar as células tumorais. (2) Temos como exemplo a Sipuleucel-T (Provenge), que é uma vacina terapêutica, desenhada para eliminar células tumorais de cancro avançado e metastático, que sejam resistente à terapêutica hormonal. (2) É administrada intravenosamente em 3 doses ao longo de 1 mês. (2) Comparativamente a outras imunoterapias, tem menos efeitos adversos, que são mais favoráveis, como febre, náuseas, calafrios e dor muscular. (2)

2.7.7 Quimioterapia

Quimioterapia, uma das formas tradicionais e mais conhecidas de terapêutica oncológica, utiliza fármacos antitumorais para inibir o crescimento ou destruir as células cancerígenas. (2) Para o tratamento do cancro da próstata destacam-se os seguintes fármacos:

- Docetaxel: é o mais utilizado. (2) É considerado como terapêutica standard de primeira linha no tratamento de cancro da próstata resistente à castração (CRPC). (2) É um agente antimicrotubular, causando a apoptose das células tumorais através da supressão da divisão celular. (2) A metabolização hepática pelo CYP3A é um requerimento principal para a ativação do Docetaxel. (2) Resistências ao Docetaxel têm sido associadas com um aumento da atividade do gene de resistência a fármacos (MDR) 1 gene, que codifica a P-glicoproteína. (2)
- Cabazitaxel: é um antineoplásico semissintético derivado obtido de várias espécies de teixo (2) É uma terapêutica de segunda geração que tem como objetivo o tratamento de tumores resistentes ao Docetaxel. (2) Tem como efeitos secundários comuns hipotensão, broncospasmo, insuficiência renal, fadiga, neurotoxicidade, alopecia e eritema generalizado. (2)
- Enzalutamida: é um inibidor do recetor androgénico de segunda geração. (2) O seu mecanismo pode ser dividido em três partes: inibição competitiva da ligação de andrógenos aos recetores androgénicos, inibição da translocação nuclear e

recrutamento de cofatores; e por fim a inibição da associação do recetor androgénico ativado ao DNA. (2) A enzalutamida tem como alvos a testosterona e a dihidrotestosterona. (2) Como efeitos adversos destacam-se a fadiga, astenia, diarreia e vómitos. (2)

2.7.8 Terapêutica multimodal

Embora se utilizem algumas das terapêuticas faladas anteriormente em monoterapia, veio-se a concluir que a combinação de terapêuticas se torna mais vantajosa e eficaz. (2,4,5,7) A terapêutica de combinação ou terapêutica multimodal demonstra ser uma estratégia eficaz para o tratamento do cancro da próstata. (2,4,5,7) Em particular, a combinação de tratamento local com tratamento sistémico proporciona um melhor resultado. (4) Os doentes devem estar sempre informados sobre todas as opções de tratamento disponíveis para o seu caso em particular, incluindo todos os riscos e benefícios associados, e da possibilidade de utilização de uma abordagem multimodal. (4)

Para o tratamento da doença oncológica prostática localizada podem ser consideradas a vigilância ativa, a prostatectomia radical e radioterapia (EBRT ou braquiterapia). (2,6,7) No caso de a doença se encontrar mais avançada podem ser consideradas radioterapia (EBRT), terapêutica hormonal/terapêutica de privação androgénica e quimioterapia. (2,6)

Com as técnicas atuais de rastreio, é possível diagnosticar cada vez mais cedo o cancro da próstata. (4,6) Isto traduz-se num aumento do número de doentes, cada vez mais novos, que apresenta doença localizada aquando do diagnóstico. (4,6,7) Assim há um aumento do número de doentes que, por possuírem cancro da próstata de baixo risco ou de muito baixo risco, se encontram a realizar vigilância ativa. (4,6,7) É recomendado tratamento ativo a doentes que possuam cancro da próstata de risco intermédio ou elevado. (4,6)

A estratégia de terapêutica multimodal foi muito desenvolvida relativamente ao tratamento de cancro da próstata resistente à castração (CRPC), entre outras formas de cancro da próstata. (2) Existe um grande número de doentes com doença avançada que deixam de responder à terapêutica tradicional de privação androgénica (ADT), classificando-os como possuindo CRPC. (5) CRPC é definido como cancro da próstata que progride clinicamente, radiograficamente ou bioquimicamente, apesar dos níveis

baixos de testosterona sérica após castração. (5) Não existem fármacos que permitam tratar o CRPC. (2,5) Assim a estratégia começa pela prevenção da evolução para CRPC destaca-se a terapêutica de privação androgénica (ADT) associada a outras terapêuticas. (2,5) Estas associações destinam-se a doentes de elevado risco e têm como principais objetivos atrasar ou prevenir a evolução da doença para CRPC e aumentar, com sucesso, a sobrevivência dos doentes. (2,5) As associações podem ser ADT + Radiação, ADT + Quimioterapia, ADT + Imunoterapia ou ADT + Quimioterapia + Imunoterapia, entre outras. (2,5)

O cancro da próstata é uma doença muito heterogénea, o que torna o tratamento com recurso a terapêutica multimodal promissor. (2,4–6)

2.7.9 Terapêuticas alternativas: Terapias focais

O mundo está sempre em constante evolução e mudança, e como tal, além das terapêuticas já estabelecidas para o tratamento do cancro da próstata, existem outras intervenções que se encontram a ser estudadas. (3,6) Entre estas estão as terapias focais, nas quais se incluem a crioterapia (CRYO), Ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), ablação focal a laser (FLA), terapia fotodinâmica (PDT) e eletroporação irreversível (IRE) (3,6) Elas destinam-se ao tratamento de cancro da próstata localizado. (3,6)

Terapias focais são todas as intervenções de tratamento parcial da próstata, incluindo hemi-ablações, ablações de quadrante e tratamento de uma lesão circunscrita. (6) As terapias focais enquadram-se nos tratamentos poupadores de órgãos, que visam minimizar os efeitos adversos e preservar ao máximo a funcionalidade do órgão. (3,6) As terapias focais integram-se nas terapias intervencionais. (6) No contexto do cancro da próstata, o conceito “intervencional” torna-se algo inevitável. (6) Uma terapêutica intervencional é não cirúrgica, minimamente invasiva, geralmente guiada por imagem no caso de destruição ou inativação de malignidades numa zona alvo no tecido, carateristicamente sem removê-lo. (6) Há distinção entre tratamento total e parcial da glândula. (6) Os tratamentos parciais da glândula podem envolver uma zona lesada alvo, uma zona focal ou um lóbulo. (6)

O papel das terapias focais não se encontra devidamente definido, mas até agora a evidência demonstra que a utilização estas terapias mostram ser vantajosas no tratamento de certas populações de doentes de cancro da próstata. (3,6) Pensa-se que

estas terapias fornecem um maior benefício se utilizadas como terapêuticas adjuvantes.

(6)

Atualmente não existe consenso relativamente às indicações da utilização destas terapias no tratamento do cancro da próstata. (6) Doentes com cancro de muito baixo risco geralmente sofrem mais com o risco de sobre-tratamento do que beneficiam do tratamento com terapias focais. (6) Não se recomenda estas intervenções neste grupo de doentes. (6) Doentes com cancro de risco elevado ou muito elevado não beneficiariam, pois, o cancro já evoluiu para além do que estas terapias são capazes de tratar, por isso também não se recomenda estas intervenções nestes grupos de doentes. (6) Pensa-se que doentes com cancro da próstata de risco intermédio (HIFU ou CRYO) e de baixo risco (FLA, PDT ou IRE) podem vir a beneficiar de tratamento com terapias focais. (6) Existe um dilema entre a procura pela melhor terapêutica de modo a oferecer o melhor tratamento para alcançar o controlo tumoral, mas que também permita preservar a qualidade de vida e minimizar a ocorrência de (6,7)

Diversos estudos de fase I e fase II mostraram resultados funcionais positivos, como taxas baixas de incontinência urinária e disfunção erétil, que são efeitos adversos transversais a todos os tratamentos do cancro da próstata. (3,6)

No entanto existem lacunas relativas ao controlo do cancro a longo termo. Existem limitações na precisão da zona de tratamento calculada. Não existe consenso relativamente à indicação de doentes para estas terapêuticas. (6,7) Não existe consenso acerca das margens de segurança ou na definição do alvo. (6) É estatisticamente difícil a comparação entre as diferentes terapias focais. (6,7) A maioria dos estudos efetuados carecem de um comparador. (6)

As terapias focais são um tratamento promissor, mas é necessário efetuar mais investigação. (6,7) A realização de estudos robustos permitir-nos-á colmatar as lacunas de conhecimento existentes. (6,7)

É de realçar que estas terapias são consideradas como experimentais e devem apenas ser efetuadas em ensaios clínicos. (6)

2.7.9.1 Crioterapia (CRYO)

A crioterapia (CRYO) é uma técnica térmica, a mais antiga, que não é rotineiramente utilizada para o tratamento do cancro da próstata. (2,6)

Sabe-se que temperaturas entre -15 °C e -20 °C resultam na suspensão das atividades celulares, semelhante a hibernação. (6) Temperaturas abaixo de -25 °C é que nos garantem dano celular irreversível. (3,6) Foi estabelecido que deve-se utilizar temperaturas abaixo de -40 °C para garantir a morte das células tumorais. (2,3,6)

Para ser possível administrar uma terapêutica que alcance estas temperaturas no interior do corpo humano de forma controlada e segura, a crioterapia utiliza o efeito Joules-Thompson, que descreve as mudanças que ocorrem na despressurização imediata de um gás sem que este interaja com o ambiente. No caso particular da crioterapia, os métodos mais recentes utilizam gás pressurizado para ativamente congelar (Árgon) e descongelar (Hélio). (6) O gás é administrado através de cateteres/sondas, estrategicamente introduzidas cirurgicamente, de modo a que o tratamento seja mais preciso, e de forma a reduzir o dano aos tecidos circundantes. A formação de uma “bola de gelo” na fase de congelamento, ocorre lise das células devido à cristalização intracelular que resulta na desintegração celular, denominada de rutura por congelamento. O sucesso da crioterapia depende de vários parâmetros: temperatura nadir (temperatura mais baixa atingida no processo), velocidade de congelamento, duração de congelamento e o número de ciclos congelamento-descongelamento. (3,6)

Este método está associado a alguns efeitos adversos como incontinência e retenção urinária, disfunção erétil, fistula e dor retal. (2,3) Para prevenção da ocorrência de alguns destes efeitos adversos pode ser colocado um aquecedor uretral, para proteger a uretra e estruturas vulneráveis como o esfíncter da uretra. Também podem ser utilizados termopares para monitorizar a temperatura junto ao reto. É possível a monitorização da terapêutica em tempo real através de sonda de ultrassons pois a “bola de gelo” formada tem uma excelente visibilidade. (6) Com uma boa técnica e monitorização é possível realizar esta intervenção e minimizar ao máximo os efeitos adversos. (3,6)

2.7.9.2 Ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU)

Ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) é uma técnica que utiliza calor para causar a lise das células tumorais. (3,6) Esta técnica consiste numa transferência de energia sonora, que gera calor de fricção com base no princípio de uma lente convexa. (3,6) Utiliza um transdutor esférico, que converge as ondas de ultrassons num ponto focal de modo a criar uma coagulação nas células alvo, que provoca necrose via efeito térmico. (6) Esta conversão de energia mecânica e a cavidade inerte gera temperaturas

de 80 °C a 100 °C, o que resulta na lise do tumor, secundária a necrose coagulativa irreversível. (3,6) A área onde as ondas convergem tem uma dimensão de 1x10 mm com forma oval. Ao sobrepor-las é possível aumentar o volume da área a ser tratada. (6)

Esta terapêutica consiste numa sequência de ciclos de aquecimento de 3 segundos seguidos de ciclos de arrefecimento de 6 segundos. É possível a utilização de ressonância magnética (MRI) para guiar o tratamento, de modo a identificar as zonas alvo e auxiliar na colocação e orientação das sondas de ultrassons endorretais, bem como monitorização em tempo real. (6)

É de destacar as vantagens deste método como monitorização em tempo real, ajuste livre da área de tratamento durante o procedimento e precisão na delimitação da área a ser tratada. Esta precisão oferece a segurança de permitir distanciar a área a ser tratada da rede neurovascular. (6)

Por outro lado, como limitações do HIFU temos o edema gerado pela hipertermia, alteração da posição da próstata durante a intervenção, a necessidade de reajuste do sistema durante o procedimento, e a dissipação de energia à medida que a intensidade das ondas diminui com a distância. (6) O intervalo de comprimento dos sistemas disponíveis é de 40 a 60 mm, o que limita o tratamento por HIFU a próstatas de grandes dimensões. (3,6)

A existência de anormalidades anatómicas retais impossibilita a realização desta técnica. (6)

2.7.9.3 Ablação focal a laser

A ablação focal a laser (FLA) é uma técnica de ablação térmica. O objetivo é gerar coagulação através do aquecimento rápido do tecido alvo, efetuado através do laser. Para efetuar este aquecimento são inseridas fibras via transperineal. São utilizados comprimentos de onda de 800 nm a 1100 nm. (6)

A existência de algumas alterações anatómicas retais impossibilita a utilização desta técnica. (6)

2.7.9.4 Terapia fotodinâmica (PDT)

A terapia fotodinâmica é uma técnica não termal. O seu mecanismo consiste na produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que provocam trombose e obliteram os vasos sanguíneos presentes na área de tratamento. Baseia-se na interação entre três

elementos: o oxigênio presente no tecido, um agente fotossensibilizante administrado e a luz transmitida por fibras laser intraprostáticas inseridas transperinealmente. (6)

O agente fotossensibilizante pode ser administrado por via oral (ácido aminolevulínico ou motexafino de lutécio) ou por via IV. O TOOKAD solúvel permite também injeção direta na próstata, mas esta requer uma colocação exata. O agente mais utilizado é a padeliporfina (WST-11). O comprimento de onda da luz administrada tem de ser ajustado de acordo com os requisitos específicos do fármaco utilizado. (6)

2.7.9.5 Eletroporação irreversível

A eletroporação irreversível (IRE) é uma técnica não termal que utiliza um campo elétrico para aumentar a permeabilidade da membrana celular de modo a formar permanentemente nanoporos, que resultam em apoptose. A apoptose induz a fagocitose por células do sistema imunitário. (6)

A frequência, duração e intensidade do campo elétrico determinam se a eletroporação é reversível ou irreversível. São inseridas sondas monopolares transperinealmente para aplicarem o campo elétrico. (6)

Esta técnica permite uma boa conservação dos tecidos adjacentes ao tumor, como a rede neurovascular, o que na próstata resulta numa elevada taxa de conservação da capacidade erétil. Esta técnica não permite monitorização em tempo real pois não é possível observar a zona de tratamento através de técnicas de imagem. (6)

3 Braquiterapia

Braquiterapia é um tipo de radioterapia, e consiste na administração de uma dose elevada de radiação diretamente ao tumor, de forma a apenas afetar o tecido tumoral e o erradicar, salvaguardando ao máximo os tecidos normais circundantes. (1,2,6,20–22) Isto permite a administração de doses elevadas que não seria possível com outras formas de radioterapia. (1,20,22) Tal é efetuado através da inserção de fontes radioativas, denominadas de sementes, ou de cateteres, em locais estratégicos no interior ou muito perto do tecido alvo. (1,2,20) O tecido alvo poderá ser tecido tumoral ou o leito tumoral no pós-operatório. (1,20) Caso seja o tecido tumoral, as fontes/sementes, ou cateteres secundariamente carregados com fontes radioativas, podem ser colocados diretamente no tumor (braquiterapia intersticial) ou muito próximo do tumor. (20,21)

O índice terapêutico entende-se como a relação entre a dose necessária para obter o efeito terapêutico necessário e a quantidade que causa de efeitos adversos tóxicos. (20) Baseia-se nas diferentes respostas entre os tecidos normais e tumorais. (20)

O objetivo desta terapêutica é causar morte celular das células tumorais. (1,2,6,20) O principal alvo é a cadeia de DNA, e se estas cadeias não forem reparadas, o dano no DNA vai levar a que ocorra morte celular direta, redistribuição do ciclo celular e alterações do microambiente. (20)

As células tumorais têm uma menor capacidade de reparação das cadeias de DNA comparativamente às células normais dos tecidos. (20) É de realçar que o tratamento com radiação pode levar ao desenvolvimento de efeitos adversos agudos ou sequelas funcionais em diversos órgãos e tecidos, devido ao dano infligido ao DNA. (1,2,20)

Assim a técnica perfeita teria de ser capaz de aplicar doses terapêuticas ao tumor que fossem baixas o suficiente para minimizar o risco de desenvolvimento de efeitos adversos nos órgãos e tecidos circundantes, mas altas o suficiente para garantir a morte das células tumorais. (20)

Previamente à colocação das fontes radioativas (sementes) é realizado um estudo com recurso a técnicas de imagem para planear o processo de dosimetria. Este processo consiste em decidir que fontes serão utilizadas e durante quanto tempo elas irão ficar colocadas no doente, de modo a atingir doses suficientemente elevadas para tratar o

tumor, sem exceder doses que coloquem os órgãos e tecidos circundantes em perigo. (20)

A implantação das sementes é efetuada com recurso a técnicas de imagem, durante e após o procedimento de inserção, para auxiliar a colocação e permitir um planeamento adaptativo em tempo real de modo a garantir uma distribuição de doses altamente homogéneas. (1,2,20) Pode ser necessário recorrer a cateteres para auxiliar a inserção das fontes no procedimento cirúrgico. Em algumas situações, a colocação precisa perioperativa dos cateteres de braquiterapia pode necessitar de apoio de médicos especialistas do órgão ou tecido em causa. (20)

3.1 Radioisótopos

Originalmente, o Rádio (Ra) foi o primeiro isótopo utilizado em terapêutica, para o tratamento de carcinomas da pele. (1) Atualmente já não é utilizado, tendo sido substituído por outros radioisótopos com perfis de segurança mais favoráveis. (1)

Os radioisótopos decompõem-se e emitem radiação, podendo esta ser na forma de partículas alfa, beta ou raios gama. (1) Estas partículas ou raios interagem com o DNA das células vivas, que o danifica e leva à morte celular. (1)

A unidade aqui apresentada para quantificação da radiação é o Gray, de abreviatura Gy. Esta é uma unidade que define a quantidade de radiação que é absorvida pelo tecido.

A taxa de administração da dose na braquiterapia varia conforme as características do radioisótopo, segundo a quantidade de radiação absorvida pelo tecido ao longo do tempo, que pode ser:

- Taxa de administração de dose elevada (high dose rate - HDR): dose de radiação administrada superior a 12 Gy/h;
- Taxa de administração de dose baixa (low dose rate - LDR): dose de radiação administrada entre 0,4 Gy/h e 2 Gy/h;
- Taxa de administração de dose muito baixa (very low dose rate - vLDR): dose de radiação administrada inferior a 0,4 Gy/h. (1,2)

Além disto, a taxa de administração também pode ser classificada quanto à forma que é administrada:

- Irradiação contínua com taxa de administração baixa (vLDR ou LDR); são utilizadas sementes radioativas, implantadas permanentemente. Elas permitem

a administração de uma dose baixa, constante, ao longo do tempo. O tratamento dá-se ao longo de semanas e meses. Durante o tratamento o doente vai para casa e vive a sua vida normal com as sementes implantadas, o que pode gerar alguns problemas relativos à proteção contra radiação por parte dos cuidadores. (3)

- Irradiação fracionada com taxa de administração elevada (HDR); são utilizadas fontes radioativas que permitem a administração de elevada dose num curto espaço de tempo. Tipicamente as sementes, ou cateteres posteriormente carregados com as fontes radioativas, sendo que estas apenas permanecem no corpo do doente na duração do tratamento. (2,21,22) São retiradas no fim do procedimento, antes do doente ir para casa. (2,22) O tratamento é de curta duração, na casa dos minutos. (2,3) HDR é maioritariamente realizada em tratamentos multifracionais, embora haja certos casos, como no cancro do fígado, onde o tratamento único mostra ser vantajoso e é uma opção terapêutica. (22)
- Irradiação pulsada com taxa de administração de baixa dose, repetida em intervalos regulares (por exemplo de hora a hora) com a duração de até alguns dias (taxa de dose pulsada - PDR). (1,20) Simula a administração LDR através da administração regular de pequenos pulsos de HDR. (1)

Cada modalidade de administração possui as suas vantagens e desvantagens, e deve ser escolhida com base na individualidade e particularidade clínica de cada doente. (1,2,22)

A braquiterapia de dose elevada (HDR) é mais conveniente para o doente, em certas circunstâncias, devido a possuir menor duração de tratamento, que potencialmente leva a um menor número de complicações, tais como tromboembolismo venoso. (1,22)

Temos como exemplo a braquiterapia do cancro do colo do útero/cervical, cuja terapêutica requer administração ao longo de 24 horas ao utilizar Césio-137 (LDR), mas se for efetuado com Irídio-192 (HDR) o tratamento tem duração inferior a 10 minutos. Ao alterar a taxa de administração de dose de LDR para HDR, a dose total deve ser reduzida para ter em consideração pelo efeito biológico aumentado da HDR. (1)

Vários isótopos com propriedades específicas em termos de semi-vida e energia podem ser usadas, sendo que os mais utilizados na braquiterapia moderna são: Irídio-192, Cobalto-60, Iodo-125, e Paládio-103. (1,20) Na tabela 13 é possível verificar as diferentes características e propriedades de cada radioisótopo e as suas utilizações terapêuticas.

Tabela 13: Propriedades dos isótopos radioativos utilizados em braquiterapia. Adaptado de (3, 9, 21).

Isótopo	Tempo de semivida	Tipo de emissão	Energia terapêutica média	Half Value Layer of Lead (mm)	Dose Rate	Utilizações Terapêuticas
Rádio-226	1626 anos	Alfa, beta e gama	830 keV	16	LDR	Já não é utilizado em terapêutica.
Cobalto-60	5,26 anos	Gama	1,17; 1,33 MeV	11	HDR	Intracavitária.
Césio-131	9,7 dias	Gama	30,4 keV	Não conhecido	vLDR	Implantes intersticiais permanentes Por exemplo: próstata, mama, cabeça e pescoço, pulmão.
Césio-137	30 anos	Gama	662 keV	3,28	LDR	Braquiterapia intracavitária LDR Por exemplo: colo do útero/cervical. Raramente utilizado atualmente.
Iodo-125	59,6 dias	Gama	28 keV	0,025	vLDR	Implantes intersticiais permanentes. Por exemplo: próstata.
Írídio-192	74,2 dias	Gama	380 keV	6	HDR/PDR	HDR/PDR intersticial e intracavitária.
Estrôncio-90	28,8 anos	Beta	2,27 MeV	<1	HDR	Placas utilizadas para tratamento de lesões oculares superficiais
Ítrio-90	2,7 dias					
Rutênio-106	1,02 anos	Beta	3,54 MeV	3,28	HDR	Placas.
Paládio-103					LDR	Cancro da próstata.

3.2 Utilizações principais

A terapêutica com braquiterapia requer facilidade de acesso direto ao tumor pelo exterior, podendo ser utilizada no tratamento de diversos tumores. (1,20) Destes destacam-se cancro da próstata, cancro do colo do útero, cancro endometrial, cancro retal, cancro da mama, cancro do fígado, cancro nos pulmões, cancro na pele e cancro nos órgãos reprodutores externos, onde a terapêutica com braquiterapia tem demonstrado ser promissora ou já é utilizada rotineiramente. (1,20–23)

Destacam-se três utilizações terapêuticas principais da braquiterapia, como monoterapia, terapêutica adjuvante ou multimodal, ou como cuidados paliativos. (1,20,21)

- Terapêutica curativa:
 - Como monoterapia;
 - Como terapêutica adjuvante ou multimodal:
 - Conjugação com EBRT: dose de foco elevada de reforço ao tumor primário após radioterapia de feixe externo (EBRT) – cancro da próstata de elevado risco, cancro do colo do útero, que são tumores que necessitam de doses elevadas para se obter a cura;
 - Conjugação com cirurgia: tratamento do leito tumoral após cirurgia – cancro de mama;
 - Conjugação com quimioterapia;
 - Conjugação com múltiplas outras terapêuticas num plano de terapêutica multimodal;
- Como parte integrante de cuidados paliativos no tratamento de metástases sintomáticas. (1,3,20,21)

3.3 Vantagens da braquiterapia

A braquiterapia tem a capacidade de competir até com as técnicas mais avançadas de EBRT, principalmente devido à capacidade de conseguir concentrar doses mais elevadas num ponto alvo. (21)

A especificidade da braquiterapia é que esta permite a administração de doses muito elevadas diretamente ao tumor, ao mesmo tempo que mantém os limites de tolerância dos tecidos normais circundantes. (1,20) Ou seja, há um decréscimo rápido da dose à medida que se aumenta a distância da fonte, que se encontra implantada no tumor, o que se traduz numa minimização da dose integral de exposição nos tecidos circundantes normais e saudáveis. (20)

De forma geral a braquiterapia permite a diminuição da morbilidade a longo termo. As outras opções terapêuticas tendem a ser mais invasivas e têm um maior risco de infeção e de dor perioperativa, além de também possuírem um maior risco de o doente desenvolver sequelas permanentes que diminuem a sua qualidade de vida. Isto destaca-se nos cancros da cabeça e pescoço, cancro do canal anal, ou cancro de mama. (20)

Comparativamente à radioterapia externa (EBRT), há uma diminuição significativa do volume irradiado, que nos permite um resultado funcional a longo prazo, com potencial

para uma menor fibrose global dos tecidos, sendo esta um dos mecanismos subjacentes da disfunção dos órgãos. A radioterapia externa (EBRT) requer a consideração de margens de incerteza adicionais devido a variabilidades como movimentação dos órgãos e tecidos, de modo a garantir que a radiação atinge todo o tumor com sucesso. No caso da braquiterapia, tais margens não são necessárias, pois as sementes/fonte de radiação move-se juntamente com o tumor, garantindo a irradiação total do tumor com sucesso. (20)

A braquiterapia permite que o tratamento seja feito em poucos dias, contrariamente aos esquemas fracionados de tratamento da radioterapia externa (EBRT). A diminuição do tempo total de tratamento é clinicamente relevante especialmente em tumores em proliferação, pois permite uma restrição rápida da replicação das células tumorais. (20)

Relativamente à prostatectomia radical, que é uma técnica invasiva, a braquiterapia é minimamente invasiva, podendo ser realizada em ambulatório, sem necessidade de internamento do doente, sob anestesia epidural, e uma menor incidência de incontinência urinária. (20)

3.4 Desvantagens da braquiterapia

Ocorrem reações agudas resultantes da exposição a doses elevadas de radiação, como inflamação e irritação no local de tratamento. Estas reações são frequentes e possuem intensidade variável, dependendo da dose, local e volume tratado. (20)

A braquiterapia é uma técnica menos invasiva que a prostatectomia radical, mas não deixa de ser invasiva. Ela requer um procedimento cirúrgico para a colocação das fontes radioativas. (20)

Um fator determinante do sucesso do tratamento é a qualidade da implantação, que é um parâmetro fulcral na consideração do índice terapêutico. O posicionamento inadequado resulta no comprometimento do sucesso terapêutico, onde a dose administrada ao tumor não é a correta. Pode ser administrada uma dose insuficiente ao tumor e/ou uma dose excessiva resultando em toxicidade indesejada aos tecidos e órgãos circundantes. A experiência do cirurgião impacta diretamente a qualidade da implantação. (20)

Devido aos problemas logísticos inerentes à braquiterapia e à necessidade de experiência elevada por parte do cirurgião para a correta implantação das sementes, há

uma tendência para se optar por técnicas alternativas com implementação mais fácil e de menor custo sem comprometer a eficácia. (20)

4 Braquiterapia na doença oncológica prostática

A braquiterapia permite a administração de doses muito mais elevadas que aquela que se pode administrar de forma segura através de outras técnicas de radioterapia. (20) A administração de uma dose mais elevada de radiação resulta na melhoria da sobrevivência sem progressão bioquímica no cancro da próstata. (20)

Antes de se considerar a utilização da braquiterapia, é necessário avaliar os doentes quanto à compatibilidade com esta modalidade de terapêutica. (1)

No contexto do cancro da próstata, a braquiterapia pode ser utilizada em monoterapia, como terapêutica adjuvante, como reforço após EBRT, ou como parte de terapêuticas multimodais. (1,3,20,21)

A utilização da braquiterapia no tratamento da doença oncológica prostática face a outras terapêuticas, é que esta permite reduzir ou evitar a manifestação de efeitos adversos muito frequentes no tratamento deste cancro, como incontinência urinária, disfunção erétil e proctite. (1,20) Isto reflete-se diretamente na qualidade de vida do doente. (1,20) Caso já haja a manifestação de sintomas urinários significativos, outras abordagens como a cirurgia podem ser preferíveis. (20)

Em termos de duração, a braquiterapia vLDR é efetuada ao longo de vários meses. Pode ser efetuado com sementes de Iodo-125, Paládio-103 ou Césio-131, permanentemente implantadas. (1,3,20)

O radioisótopo mais frequentemente utilizado em braquiterapia HDR é Iridio-192. (1) (3) Braquiterapia HDR permite o tratamento de próstatas com uma dimensão superior, comparativamente à braquiterapia LDR. (1) Braquiterapia HDR também permite o tratamento de doentes com propagação extracapsular ou invasão da vesícula seminal (doença T3a e T3b). (1) A braquiterapia HDR é tipicamente fracionada ao longo de várias sessões. (20) Ela consiste na inserção de cateteres em locais previamente planeados para a colocação de fontes radioativas, que são removidas no fim da sessão. (20) Esta técnica é principalmente utilizada em combinação com EBRT, como um reforço. (3,20) Também é utilizada como monoterapia. (3,20)

4.1 Implantação das sementes

Na braquiterapia LDR, a implantação das sementes deve ser idealmente efetuada numa só etapa, com planeamento em tempo real. O doente encontra-se consciente, sob anestesia local, e as intervenções são realizadas com recurso a ultrassonografia transretal. Também pode ser efetuada em duas etapas, onde primeiramente há um estudo de volume com recurso a técnicas de imagem, e numa segunda etapa é efetuada a implantação sob anestesia geral. (1)

Nos dois métodos temos como objetivo a criação de um plano inicial detalhado com o número e posições exatas das sementes. Na implantação, a sonda de ultrassonografia transretal é utilizada para delinear o volume alvo crítico (CTV), a posição do reto e da uretra, e auxiliar no correto e exato posicionamento das sementes, como é possível observar nas figuras 2 e 3. (1)

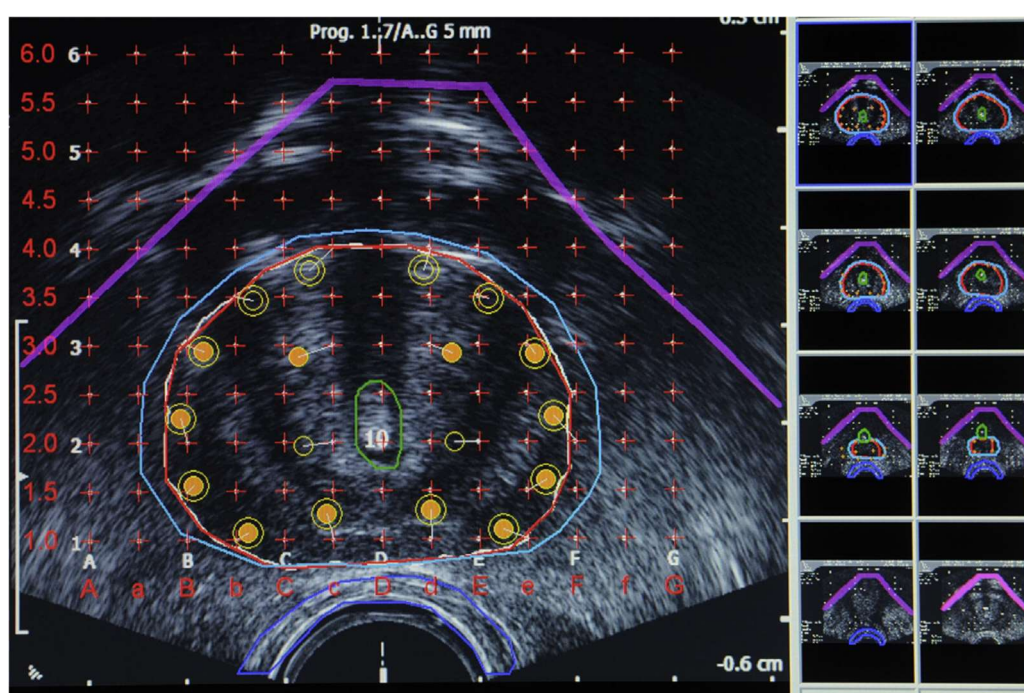


Figura 2. Imagem de sonografia transversal das sementes implantadas na próstata. É possível observar o volume-alvo crítico a vermelho, o reto a azul e a uretra a verde. Os círculos preenchidos indicam a posição das sementes, e os círculos vazios indicam o trajeto da agulha. O arco púbico encontra-se delimitado a roxo. Adaptado de (9)

As sementes podem ser implantadas de diversas formas: individualmente, em filamentos ou numa combinação de ambos. A utilização da ultrassonografia transretal permite que o plano seja adaptado durante o procedimento de implantação, dependendo do posicionamento das sementes implantadas. Recomenda-se a realização de uma CT

scan, ou alternativamente ressonância magnética, aos 30 após implantação para confirmar as posições das sementes e assegurar a administração da dose correta na zona alvo. Caso a dosimetria demonstre que a dose entregue é sub-ótima, pode ser necessária a realização de um procedimento para inserção de sementes adicionais. (1)

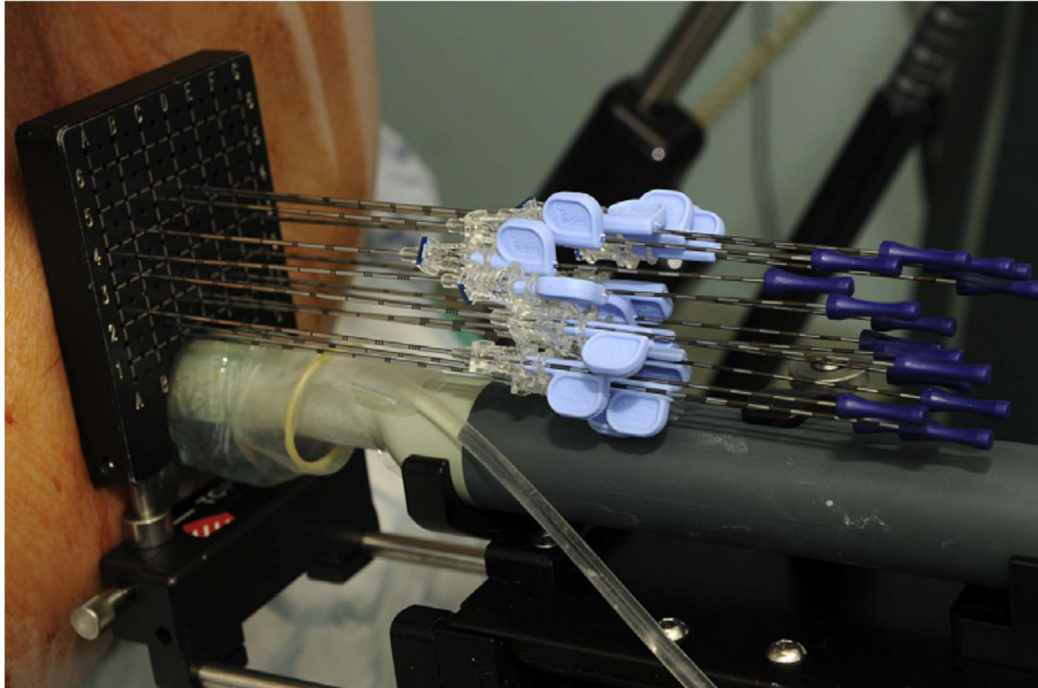


Figura 3. Inserção das agulhas para implantação das sementes. As agulhas são inseridas utilizando ultrasonografia transretal e uma grelha para garantir replicação exata das agulhas no plano original. Adaptado de (9)

4.2 Monoterapia

A utilização da braquiterapia em monoterapia baseia-se numa estratégia de poupança de órgãos. (1,20) É uma técnica minimamente invasiva, conservadora e permite evitar a realização de cirurgias mutilantes que afetam a qualidade de vida do doente. (1,20) É apropriado apenas para tratamento da doença localizada, com pequenos tumores de fácil acesso para a implantação das sementes. (1) É necessário ter em conta a compatibilidade dos doentes com esta modalidade de terapêutica. (1,20) É necessário considerar os critérios de qualificação relacionados com o tumor, a expectativa estimada de vida, o volume da próstata (que deve ser inferior a 50 cm³), se existem sintomas urinários pré-existentes, defeitos anatómicos e que comorbilidades é que o doente possui, pois,

doenças inflamatórias intestinais são uma contraindicação. (1,20) Estes critérios permitem guiar o tratamento e maximizar o índice terapêutico. (20)

A braquiterapia vLDR demonstra bons resultados no tratamento de doentes com cancro da próstata de baixo risco, risco baixo-intermédio como monoterapia. (1,20) A dose padrão para a monoterapia com braquiterapia vLDR é de 145 Gy.(1)

A braquiterapia LDR é considerada como opção em doentes com cancro da próstata de risco intermédio favorável (Gleason valor de 7 com PSA<10 ng/mL, ou Gleason valor 6 com PSA 10-20 ng/mL). O radioisótopo mais frequentemente utilizado em LDR é Iodo-125, e menos frequentemente o Paládio-103. (20)

A monoterapia com recurso a braquiterapia HDR apresenta um bom perfil de segurança e eficácia no tratamento de doentes com cancro da próstata de risco intermédio favorável. (1) A dose administrada seria de 43.5 Gy em 6 frações. (1)

Relativamente a doentes de elevado risco, é necessário investigar mais se realmente é benéfico omitir a utilização de EBRT e de outras terapêuticas nestes doentes. Tudo indica que estes doentes beneficiam mais de uma abordagem multimodal. (1)

4.3 Terapêutica de reforço

A braquiterapia pode ser utilizada como reforço para aumento de dose, quando associada com EBRT. (1) Esta prática leva a uma melhoria na sobrevivência em relapso. (1) Pode ser feita com recurso a LDR (implante permanente) ou HDR. (1) Tem potencial para beneficiar doentes de risco intermédio e de risco elevado. (1) Foi demonstrado que braquiterapia HDR, com uma dose utilizada de 45.5 a 54 Gy em 7 a 9 frações numa duração de 4 a 5 dias, com terapêutica neoadjuvante de privação androgénica, demonstra bons resultados. (1)

5 Utilização da braquiterapia na doença oncológica prostática no mundo

No Japão, a braquiterapia HDR começou a ser efetuada em 1995. É utilizada como monoterapia, como boost para EBRT, ou em combinação com outras terapêuticas. (18,24) A implantação permanente de sementes (LDR) deve seguir as diretivas, da Japanese Society of Radiation Oncology (JASTRO), Japanese Urology Association (JUA), e a Japan Radiological Society. As diretivas maioritariamente ditam que parâmetros de segurança devem ser cumpridos, incluindo as qualificações das instituições e profissionais de saúde. O tratamento deve ser efetuado numa sala certificada para braquiterapia. (2) A instituição deve possuir um radio-oncologista aprovados pela JASTRO e um urologista aprovado pela JUA, ambos a tempo inteiro. (18) O Japanese Prostate Permanent Seed Implantation Study Group, formado em 2004, efetua anualmente uma conferência com o objetivo de partilhar informação e melhorar a braquiterapia LDR no Japão. (18,24) Todos os profissionais de saúde envolvidos na prática clínica da braquiterapia LDR são encorajados a participar nestes congressos. (18) A braquiterapia LDR é utilizada como monoterapia, ou em combinação com outras terapêuticas, como EBRT. Ao longo dos anos, com base nos dados obtidos, foram desenvolvidas abordagens para melhorar os resultados. (18,24) Por exemplo, para evitar a migração das sementes, foram desenvolvidas técnicas com sementes interligadas (2012). Também foi desenvolvido um sistema de sementes personalizado que combina sementes, conetores e espaçadores denominados ligações personalizadas contruídas sob medida intra-operativa (IBCL). (18)

Atualmente, desde 2012, a braquiterapia é cada vez menos utilizada no Japão face à grande evolução tecnológica que permitiu um avanço em outras modalidades terapêuticas como prostatectomia robótica e tecnologias EBRT, que agora apresentam um melhor perfil de segurança e reprodutibilidade. (18,24)

No Reino Unido e Irlanda é efetuada braquiterapia HDR e LDR, tanto como monoterapia, como reforço ou em combinação com outras terapêuticas. Cada centro possui a sua especialidade dentro da braquiterapia. Os centros colaboram entre si de modo a oferecer o melhor tratamento para os doentes. A técnica mais utilizada recorre

a monitorização em tempo real. Observou-se uma tendência de redução de utilização de braquiterapia LDR mas um aumento na utilização de braquiterapia HDR. (25)

A incidência do cancro da próstata tem aumentado em muitos países asiáticos, incluindo a Índia. Existe uma menor incidência comparativamente com países desenvolvidos, como o Reino Unido e Estados Unidos da América, mas a mortalidade associada ao cancro da próstata é muito superior. A população tem um acesso restrito a cuidados de saúde, e consequentemente a rastreios. Praticamente não há deteção de cancro de baixo risco, pois também não existem programas de rastreio de cancro da próstata. É visto como tendo baixa prioridade em termos de saúde pública no país. (26) O diagnóstico tende a ser secundário a sintomatologia, onde >80% dos doentes apresenta doença avançada. As diretivas internacionais têm muito pouca representação da etnia indiana-asiática. Existe falta de diretivas nacionais. É necessário elaborar diretivas nacionais que tenham em conta as particularidades desta etnia e que reconheça os desafios e soluções para o tratamento do cancro da próstata na Índia, no contexto de grande diversidade socioeconómica. Nas últimas duas décadas houve um crescimento na utilização e radioterapia. O papel da braquiterapia LDR e HDR tem sido estudado, principalmente em combinação com EBRT. Mas nenhum tipo de braquiterapia é rotineiramente utilizado na Índia para o tratamento de cancro da próstata. Isto atribui-se principalmente à falta de infraestrutura e falta de programas específicos de treino em braquiterapia para o tratamento de cancro da próstata. Mas braquiterapia HDR é utilizada para outros tipos de cancro. (26)

6 Conclusões

O cancro da próstata é uma doença que tem uma taxa de incidência que aumenta com a idade, logo como a expectativa média de vida está a aumentar e com o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico, tem se verificado um aumento significativo dos casos detetados.

Estima-se, no entanto, que o número real de casos poderá ser bastante superior, uma vez que o estigma e desconforto associado ao rastreio (toque rectal) iniba possíveis pacientes. Por outro lado, nos países menos desenvolvidos, em que o acesso a tecnologias e cuidados de saúde é menor, dificulta o rastreio, essencial para diagnóstico e tratamento atempados.

Foi já demonstrada a associação entre diversos genes e o desenvolvimento desta doença, confirmando-se uma componente hereditária, pelo que campanhas de informação e bases de dados clínicos atualizadas poderão desempenhar um papel fundamental na deteção precoce desta patologia.

A escolha da terapêutica adequada, depende da evidência clínica do diagnóstico, da avaliação do binómio benefício-risco e também da opção preferencial do doente.

A braquiterapia no cancro da próstata apresenta ser uma boa alternativa terapêutica, particularmente em tumores localizados, embora possua limitações a nível de infraestrutura necessária e experiência da equipa clínica.

Referências Bibliográficas

1. Otter SJ, Stewart AJ, Devlin PM. Modern Brachytherapy. 2019;33:1011–25.
2. Sekhoacha M, Riet K, Motloun P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022;27(17):1–33.
3. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bergh RCN van den, Bolla M, Casteren NJ van, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol* [Internet]. 2015;53(February):31–45. Available from: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2005/Pocket/Prostate_Cancer.pdf
4. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol* [Internet]. 2020;77(5):614–27. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820300713>
5. Henríquez I, Roach M, Morgan TM, Bossi A, Gómez JA, Abuchaibe O, et al. Current and emerging therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer (Mcrpc). *Biomedicines*. 2021;9(9):1–13.
6. Kovács A, Pinkawa M. Interventional therapy in malignant conditions of the prostate. *Radiologe*. 2019;59(December):28–39.
7. Brawley S, Mohan R, Nein CD. Localized Prostate Cancer: Treatment Options. *Am Fam Physician*. 2018 Jun;97(12):798–805.
8. Chiacchio G, Castellani D, Nedbal C, De Stefano V, Brocca C, Tramanzoli P, et al. Radiomics vs radiologist in prostate cancer. Results from a systematic review. *World J Urol*. 2023 Mar;
9. Xue C, Zhou Q, Xi H, Zhou J. Radiomics: A review of current applications and possibilities in the assessment of tumor microenvironment. *Diagn Interv Imaging*. 2023 Mar;104(3):113–22.
10. Bera K, Braman N, Gupta A, Velcheti V, Madabhushi A. Predicting cancer outcomes with radiomics and artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Clin*

- Oncol. 2022;19(2):132–46.
11. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med.* 2020;61(4):488–95.
 12. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 May;67(3):245–53.
 13. Chesnut GT, Tin AL, Fleshner KA, Benfante NE, Vickers AJ, Eastham JA, et al. Estimating patient health in prostate cancer treatment counseling. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023 Jun;26(2):271–5.
 14. Rosen RD SA. TNM Classification [Internet]. StatPearls Publishing. 2023 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
 15. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology.* 2012;60(1):87–117.
 16. Baraban E, Epstein J. Prostate Cancer: Update on Grading and Reporting. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2022;15(4):579–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.path.2022.07.008>
 17. Sammon JD, Abdollah F, D’Amico A, Gettman M, Haese A, Suardi N, et al. Predicting Life Expectancy in Men Diagnosed with Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 Nov;68(5):756–65.
 18. Yoroza A. Current status of prostate brachytherapy in Japan. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2020;38(10):934–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11604-020-00993-7>
 19. Zhou M, Liang J, Hui J, Xu J. Inflammation-related indicators have a potential to increase overall quality of the prostate cancer management: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2023 May;12(5):809–22.
 20. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):386–401.

21. Major T, Fröhlich G, Ágoston P, Polgár C, Takácsi-Nagy Z. The value of brachytherapy in the age of advanced external beam radiotherapy: a review of the literature in terms of dosimetry. *Strahlentherapie und Onkol.* 2022;198(2):93–109.
22. Kazemi M, Nadarajan S, Kamrava M. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy: a scoping review on outcomes and toxicities for all disease sites. *J Contemp Brachytherapy.* 2022;14(5):481–94.
23. Yousif YAM, Osman AFI, Halato MA. A review of dosimetric impact of implementation of model-based dose calculation algorithms (MBDCAs) for HDR brachytherapy. *Phys Eng Sci Med [Internet].* 2021;44(3):871–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13246-021-01029-8>
24. Tanaka N, Asakawa I, Hasegawa M, Fujimoto K. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: A 15-year experience in Japan. *Int J Urol.* 2020;27(1):17–23.
25. Corey G, Mohamed Yoosuf AB, Workman G, Byrne M, Mitchell DM, Jain S. UK & Ireland Prostate Brachytherapy Practice Survey 2014-2016. *J Contemp Brachytherapy.* 2018;10(3):238–45.
26. Murthy V, Mallick I, Arunsingh M, Gupta P. Prostate Radiotherapy in India: Evolution, Practice and Challenges in the 21st Century. *Clin Oncol [Internet].* 2019;31(8):492–501. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.05.020>