Diretrizes Brasileiras Conjuntas das Sociedades para o tratamento do

Câncer da Próstata

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA

SBOC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

SBRT SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA

Sociedade Brasileira de PATOLOGIA

cbr

SBMN SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEM MOLECULAR

Oncoguia

Comitê participante

Bárbara Vieira Lima Aguiar Melão (SBU, Hospital Adventista de Manaus, AM) **(Chair)**
Luís Felipe Piovesan (SBU, CEPON) **(Co-chair)**
Alexandre Saad F Lima Pompeo (SBU, Hcor)
Alexandre Saboia Leitão Junior (SBU, Universidade Federal do Ceará)
Alice Schuch (CBR, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS)
Ana Paula Garcia Cardoso (LACOG, Einstein Hospital Israelita)
Anderson Alan Cambraia Cardoso (SBRT, Hospital de Amor - Macapá)
Andrey Soares (SBOC, Einstein Hospital Israelita)
Ari Adamy Junior (SBU, Hospital Pilar)
Ariane Vieira Scarlatelli Macedo (SBC, Santa casa de sp)
Ariê Carneiro (SBU, Einstein Hospital Israelita)
Arthur Accioly Rosa (SBRT, Hospital Santa Izabel)
Artur da Silva Farias (SBU, Hospital Napoleão Laureano)
Aurus Dourado Meneses (SBU, Sociedade Piauiense de Combate ao Câncer - Hospital São Marcos)
Barbara Henriqueta Ferreira Duarte (SBU, Consultório Privado- UP Uroprime)
Bernardo Peres Salvajoli (SBRT, Instituto do câncer do estado de São Paulo (Icesp - USP) e hospital Santa Catarina paulista)
Caio Vinícius Suartz (SBU, Northern Ontario School of Medicine)
Carlos Alberto Buchpiguel (SBMN, Universidade de São Paulo e Hospital Sírio Libanês)
Clovis Fraga Tenório Pereira (SBU, Real Hospital Português do Recife / Hospital Universitário Oswaldo Cruz - UPE)
Dalton Alexandre dos Anjos (SBMN, Hospital Santa Paula)
Daniel Abensur Athanazio (SBP, OCPM)
Daniel Coser Gomes (AC Camargo Cancer Center)
Denis Leonardo Fontes Jardim (SBOC, Oncoclínicas)
Diego Chaves Rezende Morais (SBRT, Oncoclínicas Recife e Hospital Santa Águeda Caruaru-apE)
Dimas Aguiar Melão (SBU, Hospital Santa Júlia, Manaus/AM)
Diogo Assed Bastos (SBOC, Hospital Sírio-Libanes)
Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere (SBMN, Sociedade de medicina nuclear e imagem molecular)
Elisangela Santos Carvalho (SBRT, Rede D'Or)
Elton Trigo Teixeira Leite (SBRT, ICESP)
Erick Franz Rauber (SBRT Hospital São José)
Fabio Tavora (SBP, Argos Patologia e UFC)
Felipe Monnerat Lott (SBU, INCA)
Felipe Quintino Kuhnen (SBRT, Hospital São José)
Fernando Korkes (SBU, FMABC / Einstein Hospital Israelita)
Fernando Meyer (SBU | CBR, PUCPR e Hospital Nossa Senhora das Graças)
Fernando Morbeck Almeida Coelho (CBR, Einstein Hospital Israelita)
Flavio Lobo Heldwein (SBU, Universidade Federal de Santa Catarina)
Francisco Hidelbrando Alves Mota Filho (SBU, Santa de misericórdia de fortaleza)
Fransber Rondinelle Araújo Rodrigues (SBU, Hospital universitário de Brasília)
Franz Santos Campos (SBU, Instituto Nacional de Câncer)
Giovani Thomaz Pioner (SBU, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Hospital Moinhos de Vento)
Gustavo Franco Carvalhal (SBU, PUC RS)
Isabela Werneck da Cunha (SBP, Rede D'OR)

Comitê participante

Jean Teixeira de Paiva (SBRT, Araújo Jorge Hospital de Câncer)
João Paulo Pretti Fantin (SBU, Hospital de Amor de Barretos)
Jonatas Luiz Pereira (SBU)
Jose Pontes Junior (SBU, Faculdade de Medicina da Universidade dec Sao Paulo)
José Ricardo Tuma da Ponte (SBU, Hospital Ophir Loiola)
Karin Marise Jaeger Anzolch (SBU, Hospital Moinhos de Vento Divisão de Urologia - Porto Alegre)
Karine Martins da Trindade (SBOC, Rede D'Or)
Katia Ramos Moreira Leite (SBP, Universidade de São Paulo)
Leonardo Cardili (SBP, Instituto do Câncer da Universidade de São Paulo)
Lucas Pereira Ferreira (SBU, HUPES-UFBA)
Lucas Teixeira e Aguiar Batista (SBU, Salvador/BA)
Luciana Schultz (SBP, iAP (Instituto de Anatomia Patológica)
Luciana Holtz (Oncoguia)
Luís César Zaccaro (SBU, Santa casa de Ribeirão Preto)
Marcelo Araujo Queiroz (SBMN, Einstein Hospital Israelita)
Marcelo Langer Wroclawski (SBU, Einstein)
Mario Henrique Bueno Bavaresco (IAMSPE)
Mateus Webber de Bacco (SBU, Hospital Moinhos de Vento)
Mauricio Zapparoli (Diagnóstico Avançado por Imagem (DAPI) e Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR)
Murilo de Almeida Luz (SBU, BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo)
Nildevande Firmino Lima Júnior (SBOC, Hospital Santa Joana (Rede Américas - Pernambuco))
Oséas de Castro Neves Neto (SBU, Faculdade de Medicina do ABC)
Paula Araruna Bertão (SBC, Hospital das clínicas - UFPE)
Paulo José de Almeida Filho (SBMN, Real Português de Recife)
Paulo Roberto Salustiano de Carvalho (SBU, UERJ)
Pedro Henrique Furst Leite (SBMN, Grupo Orizonti)
Pedro Henrique Isaacsson Velho (SBOC, Hospital Moinhos de Vento)
Pedro Nicolau Gabrich (SBU, UERJ)
Rafael Ferreira Coelho (SBU, Fmusp)
Rafael Rocha Tourinho Barbosa (SBU, Instituto D'Or de Pesquisa e Educação (IDOR), Salvador, Brazil.)
Renan Éboli Lopes (SBU, Hosp Dos Servidores do Estado de Pernambuco)
Ricardo André Zordan (SBU, Hospital Moinhos de vento)
Ricardo Kupka da Silva (SBU, Uromed)
Rodrigo Santa Cruz Guindalini (SBOC, Oncologia D'or)
Rodolfo Borges dos Reis (SBU, Faculdade de Medicina USP-RP)
Roni de Carvalho Fernandes (SBU, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo)
Rui Wanderley Mascarenhas Junior (SBU, Universidade do Estado do Pará)
Ronaldo Hueb Baroni (CBR, Einstein Hospital Israelita)
Stephan Pinheiro Macedo de Souza (SBMN, Clínica Kozma)
Stephania Martins Bezerra (SBP, A.C.Camargo Cancer Center)
Suelen Patricia dos Santos Martins (SBOC, FMABC e CEON+)
Valdair Francisco Muglia (CBR, Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto da Universidade de Sao Paulo)
Vinícius Dall'Aqua (SBU, Universidade de São Paulo - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo)
Wagner Eduardo Matheus (SBU, FCM-UNICAMP)
William Carlos Nahas (SBU, HC-FMUSP)
Wilson José de Almeida Jr (SBRT, Sociedade Brasileira de Radioterapia)

Abreviaturas

AAS – ácido acetilsalicílico
ARPI – inibidor da via de sinalização do receptor androgênico
AVE – acidente vascular encefálico
BRCA – genes BRCA1 e BRCA2 associados à predisposição hereditária ao câncer
CaP – câncer de próstata
CG – classificador genômico
CO – cintilografia óssea
CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CPRC – câncer de próstata resistente à castração
DAOP – doença arterial obstrutiva periférica
dMMR – deficiência do sistema de reparo de erros de pareamento do DNA
EAU – European Association of Urology (Associação Europeia de Urologia)
ECG – eletrocardiograma
ECO – ecocardiograma
EPIC – Expanded Prostate Cancer Index Composite (instrumento de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde)
GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas
HbA1c – hemoglobina glicada
HDL – lipoproteína de alta densidade
HDR – braquiterapia de alta taxa de dose
HFAM – história familiar
HIFU – ultrassom focalizado de alta intensidade
hK2 – calicreína humana 2
HRR – reparo por recombinação homóloga
IAM – infarto agudo do miocárdio
IC – insuficiência cardíaca
IIEF – International Index of Erectile Function (Índice Internacional de Função Erétil)
IMC – índice de massa corporal
iPARP – inibidor da poli(ADP-ribose) polimerase
IPSS – International Prostate Symptom Score (Escore Internacional de Sintomas Prostáticos)
ISUP – International Society of Urological Pathology (Sociedade Internacional de Patologia Urológica)
LDL – lipoproteína de baixa densidade
LDR – braquiterapia de baixa taxa de dose
LHRH – hormônio liberador do hormônio luteinizante (denominação histórica/sinônimo de GnRH)
mCRPC – câncer de próstata metastático resistente à castração
MDT – terapia dirigida às metástases
mHSPC – câncer de próstata metastático hormônio-sensível
MMAI – inteligência artificial multimodal
MSI-H – alta instabilidade de microssatélites
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
NE – nível de evidência
NHA – terapia hormonal não androgênica
nmCRPC – câncer de próstata não metastático resistente à castração
p2PSA – pró-antígeno prostático específico, isoforma [-2]proPSA
PCWG3 – Prostate Cancer Working Group 3 (Grupo de Trabalho em Câncer de Próstata, terceira versão)
PET – tomografia por emissão de pósitrons
PHI – Prostate Health Index (Índice de Saúde da Próstata)
PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System (Sistema de Relato e Dados de Imagem da Próstata)
PR – prostatectomia radical
PRECISE – Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation
PSA – antígeno prostático específico
PSADT – tempo de duplicação do antígeno prostático específico
PSMA – antígeno de membrana específico da próstata
PET-PSMA – tomografia por emissão de pósitrons com radiotraçador dirigido ao PSMA
RBQ – recidiva bioquímica
RNM – ressonância magnética nuclear
RT – radioterapia
SBRT – radioterapia estereotáxica corporal
SUS – Sistema Único de Saúde
TC – tomografia computadorizada
TPA – terapia de privação androgênica
TG – triglicerídeos
TMB – carga mutacional tumoral
TNM – tumor, linfonodo e metástase
TR – toque retal

Índice

1. Níveis de evidência e categorias de preferência ……
2. Rastreamento e detecção precoce ……
3. Diagnóstico do câncer de próstata……
4. Estadiamento……
5. Estratificação de risco ……
6. Tratamento da doença localizada ……
7. Persistência e recorrência bioquímica ……
8. Tratamento da doença metastática hormônio-sensível……
9. Tratamento da doença metastática hormônio-resistente……
10. Câncer de Próstata hereditátio e testes genéticos ……
11. Referências ……

PRINCÍOIOS no Câncer de Próstata:

- Rastreamento e detecção precoce ……
- Diagnóstico ……
- Tratatmento da Doença Localizada ……
- Tratamento da Recidiva Bioquímica ……
- Tratamento da Doença Avançada ……
- Exames de imagem ……
- Anátomo-ptológicos ……
- Testagem molecular ……
- Clínico-oncológicos ……
- Jornada do Paciente ……

Níveis de evidência e de preferência

Nível de evidência 1A: Baseada em evidência de alto nível (≥1 ensaio clínico randomizado fase 3 ou meta-análises robustas de alta qualidade), com consenso uniforme (≥85% de apoio do painel). Representa a mais forte recomendação.

Nível de evidência 1B: Baseada em evidência de alto nível (ensaio clínico randomizado fase 3 ou meta-análises de alta qualidade sem mostrar superioridade), sem consenso uniforme (<85% de apoio do painel).

Nível de evidência 2A: Baseada em evidência de nível inferior, mas com consenso uniforme (≥85% de apoio do painel).

Nível de evidência 2B: Baseada em evidência de nível inferior, com consenso não uniforme (≥50%, mas <85% de apoio do painel), sem discordância importante.

Nível de evidência 3: Baseada em qualquer nível de evidência, mas com discordância importante.

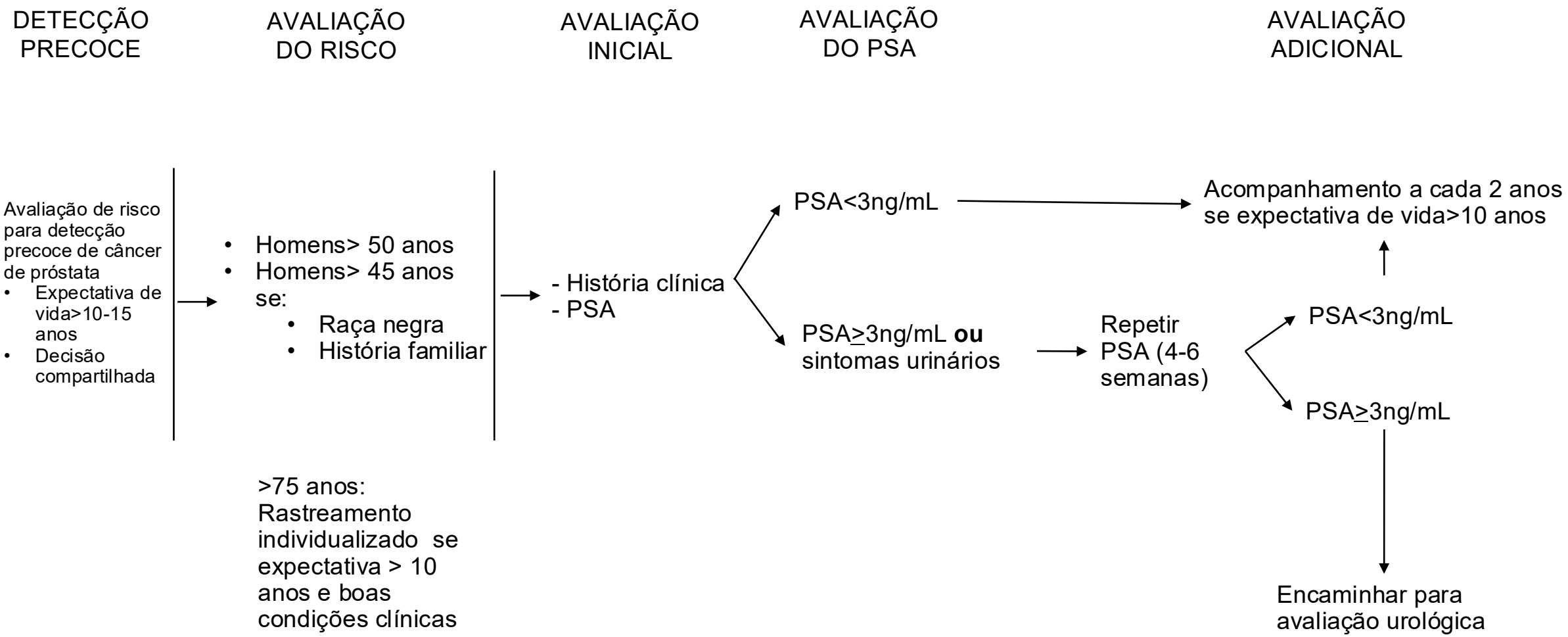
CATEGORIAS DE PREFERÊNCIA

•**Preferencial**: Intervenções baseadas em eficácia, segurança e evidência superiores e, quando apropriado, acessibilidade financeira. Indicado como “preferencial”.

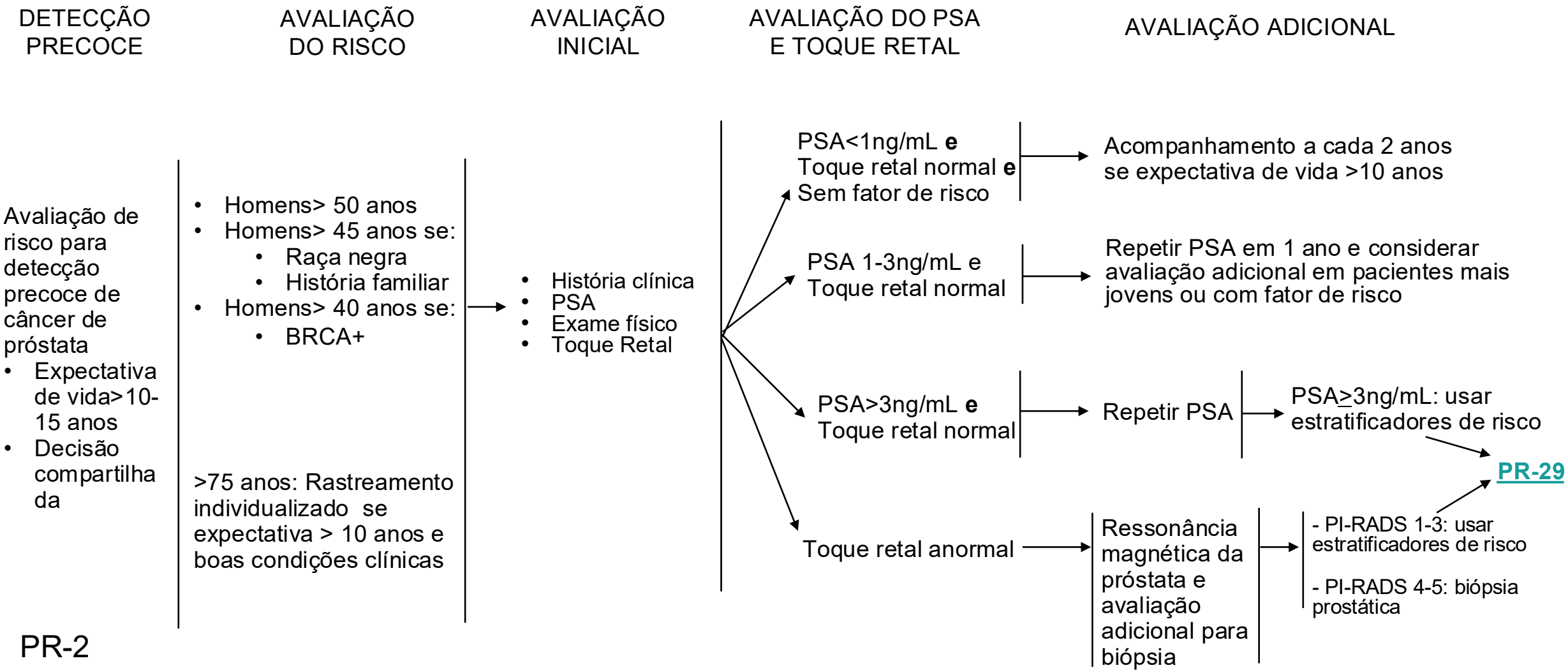
•**Outras recomendadas**: Intervenções que podem ser menos eficazes, mais tóxicas ou baseadas em dados menos maduros.

•**Útil em certas circunstâncias**: Intervenções para populações específicas de pacientes. Indicado como “útil em certas circunstâncias”.

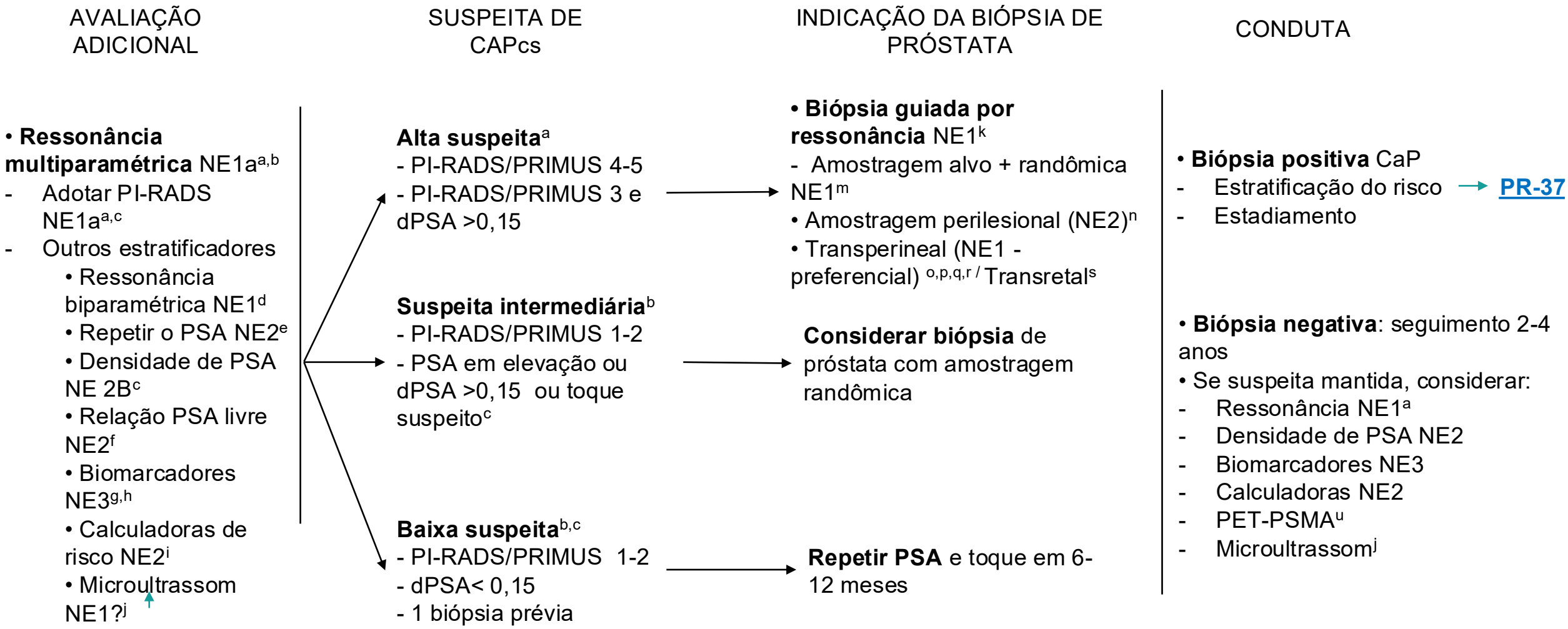
Rastreamento e detecção precoce na atenção primária (não especialista)



Rastreamento e detecção precoce pelo especialista



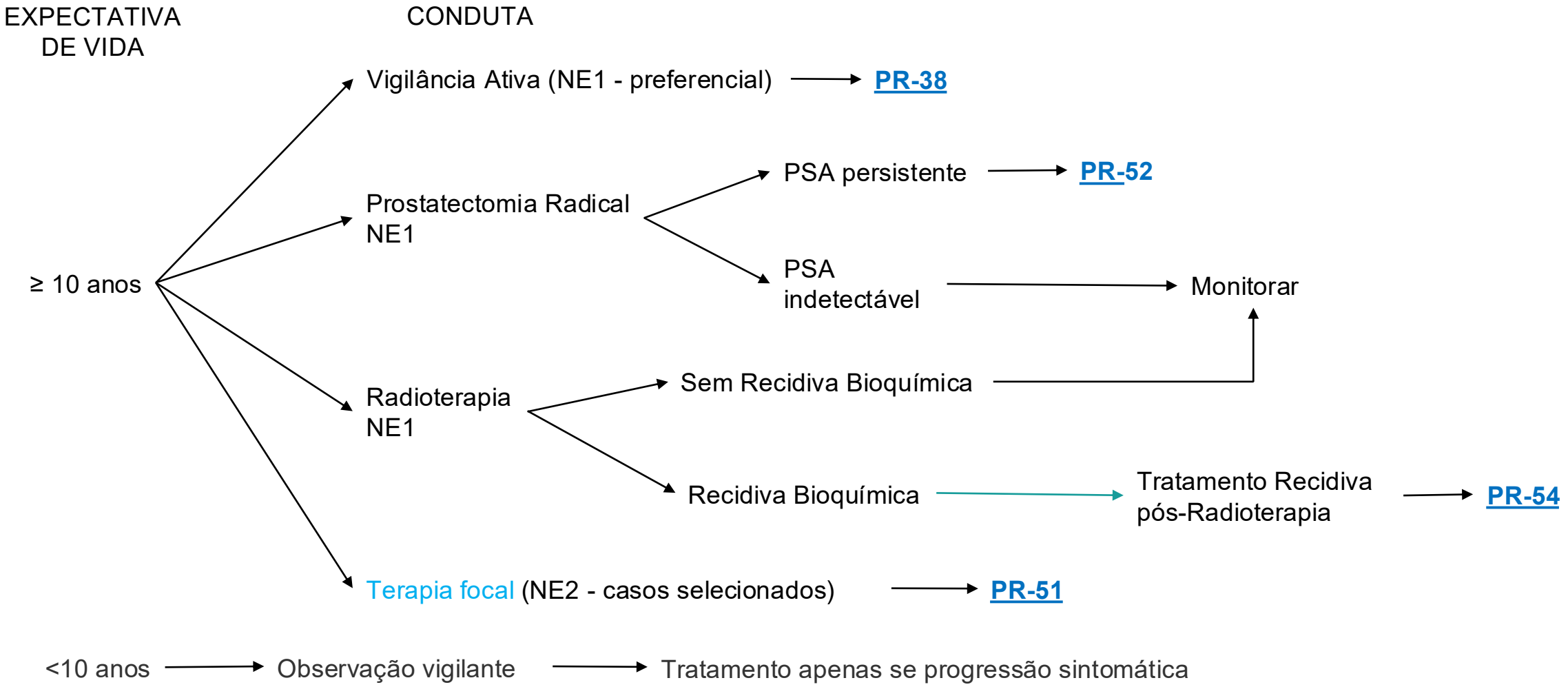
Diagnóstico de câncer de próstata



PR-3

Quando não indicado as recomendações são categoria 2

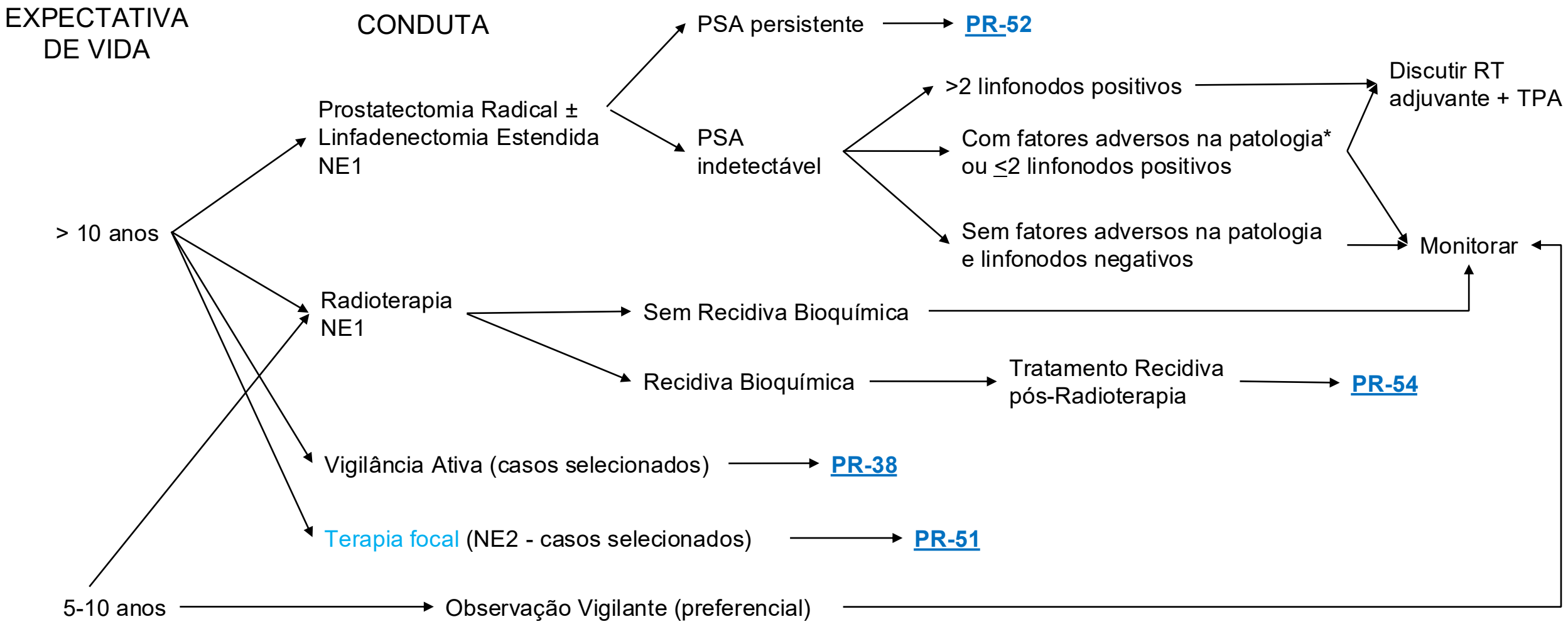
Tratamento do câncer de próstata localizado de Baixo Risco



* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

- Terapia focal liberada no Brasil: HIFU e crioterapia

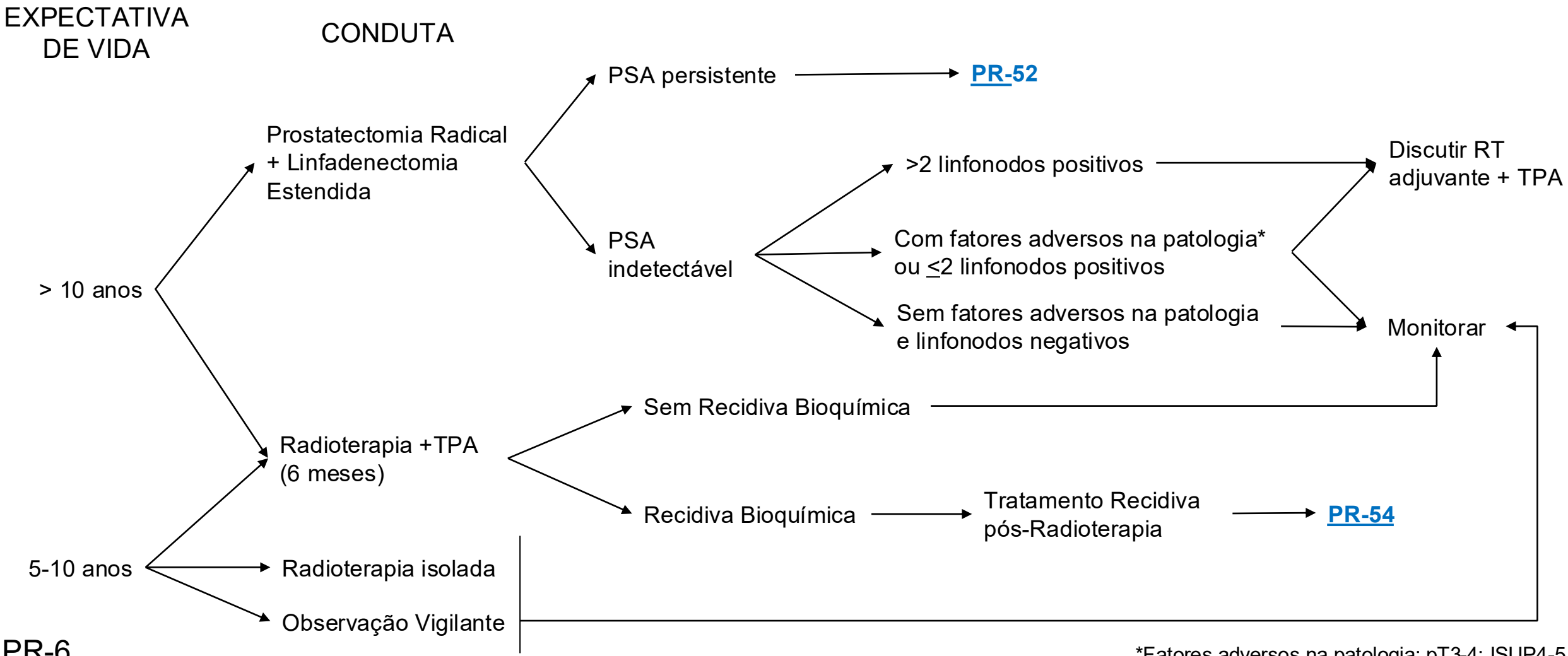
Tratamento do câncer de próstata localizado de Risco Intermediário Favorável



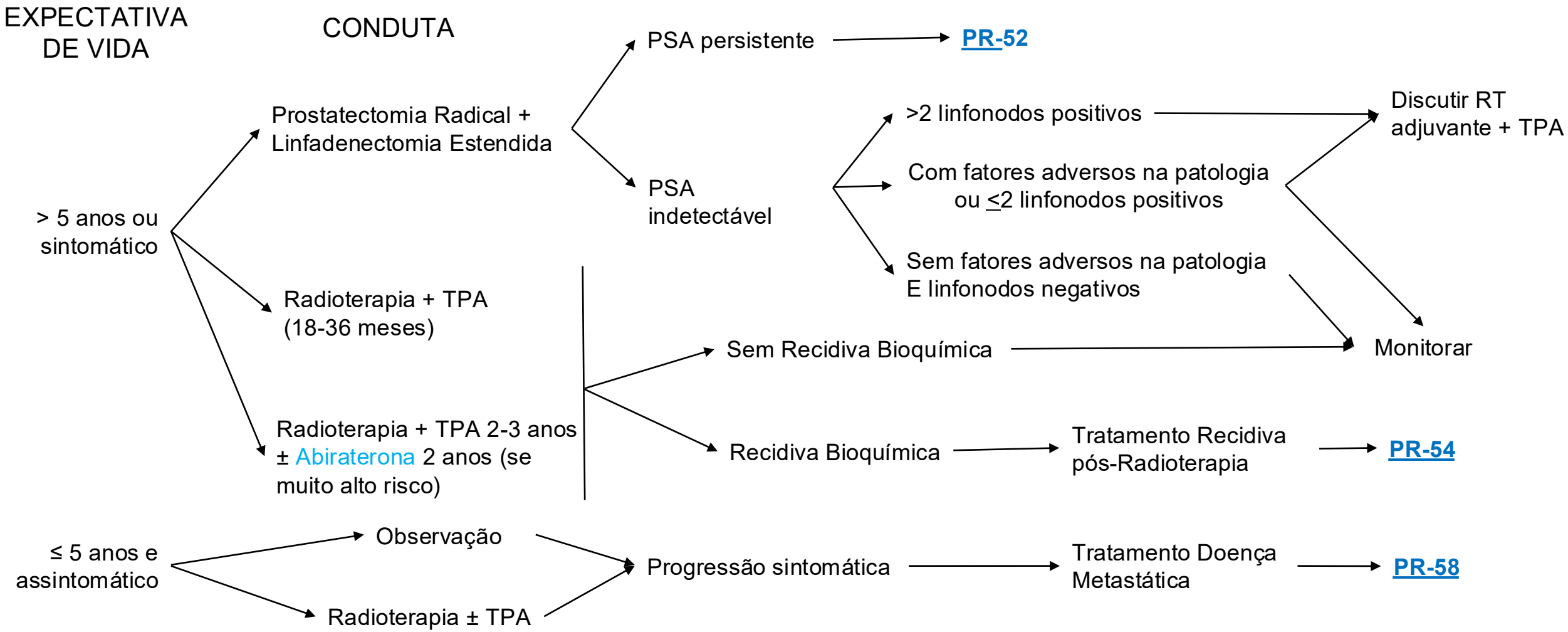
*Fatores adversos na patologia: pT3-4; ISUP4-5

* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento do câncer de próstata localizado de Risco Intermediário Desfavorável

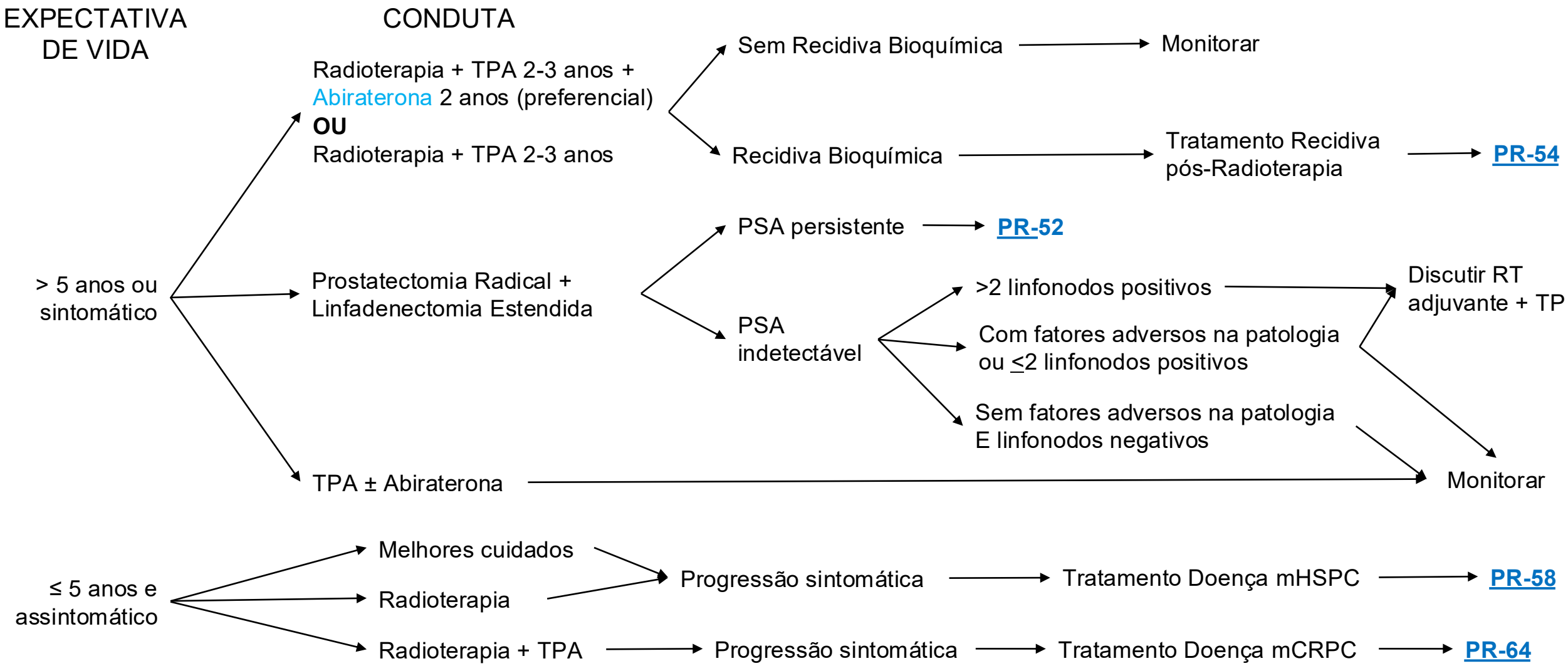


Tratamento do câncer de próstata localizado de Alto Risco



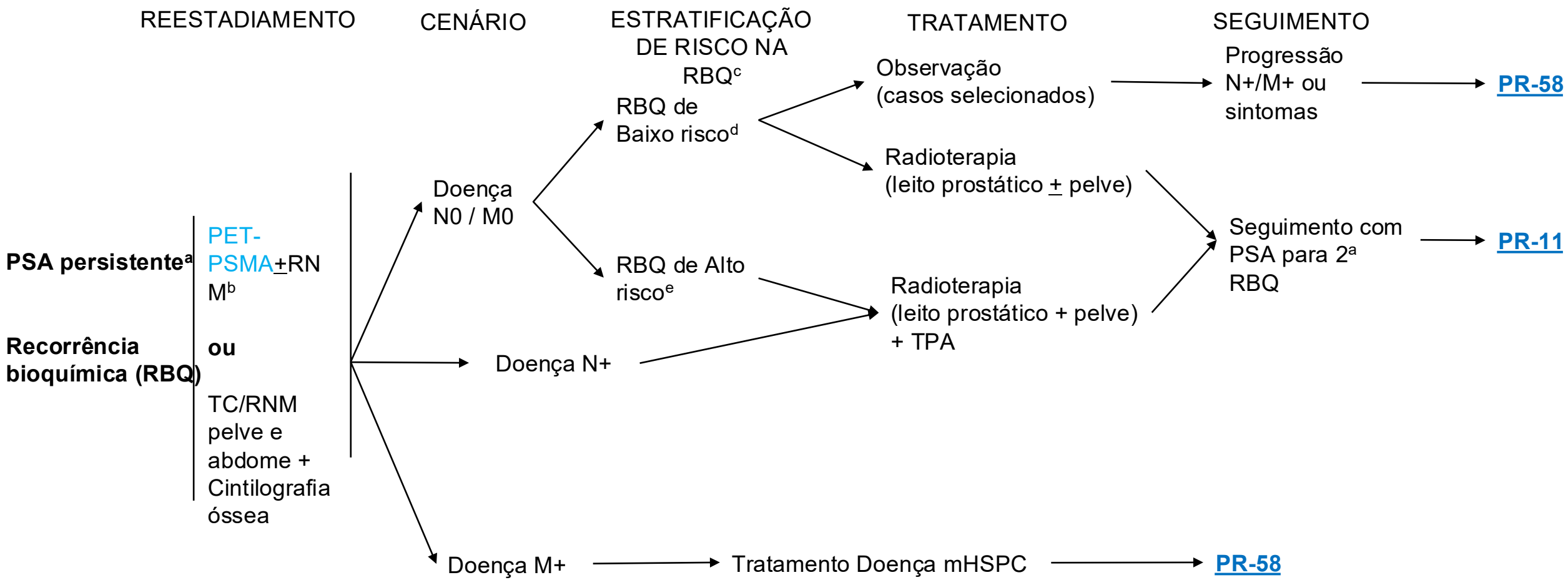
* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento do câncer de próstata localmente avançado



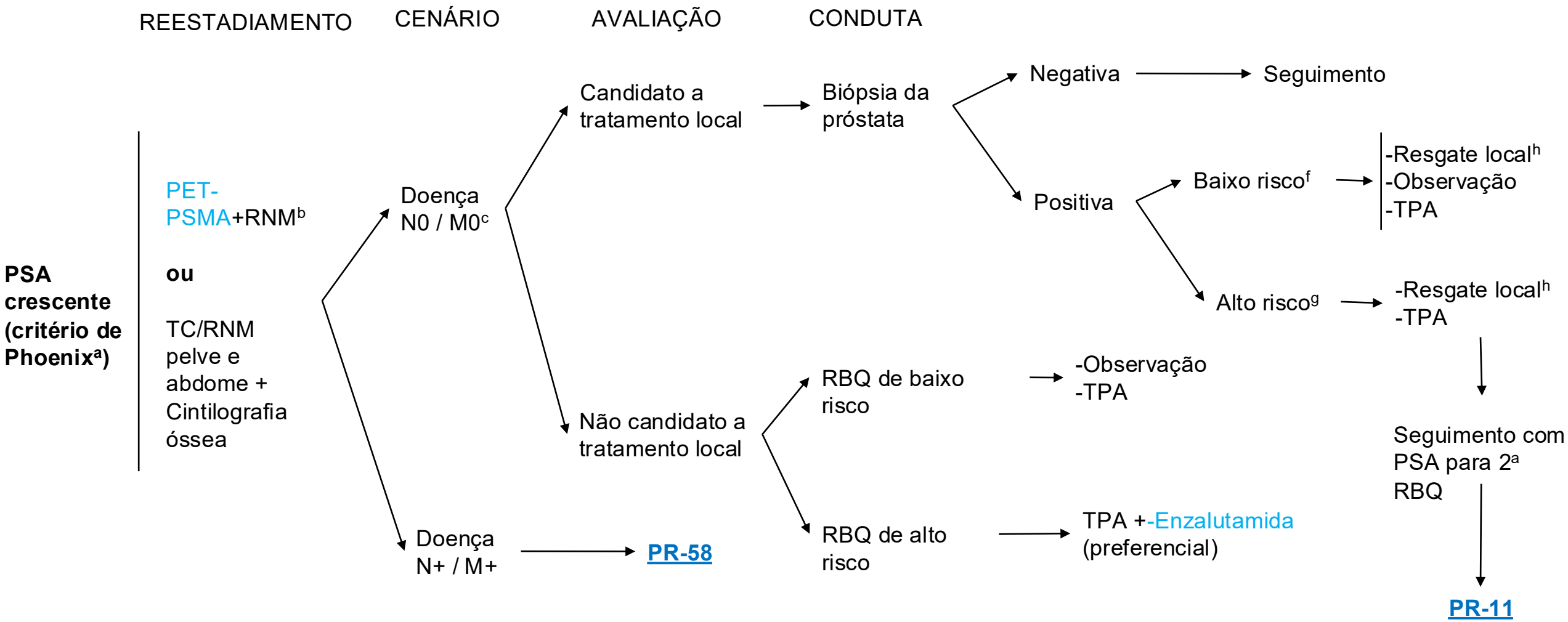
* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da recidiva bioquímica (RBQ) pós-prostatectomia radical



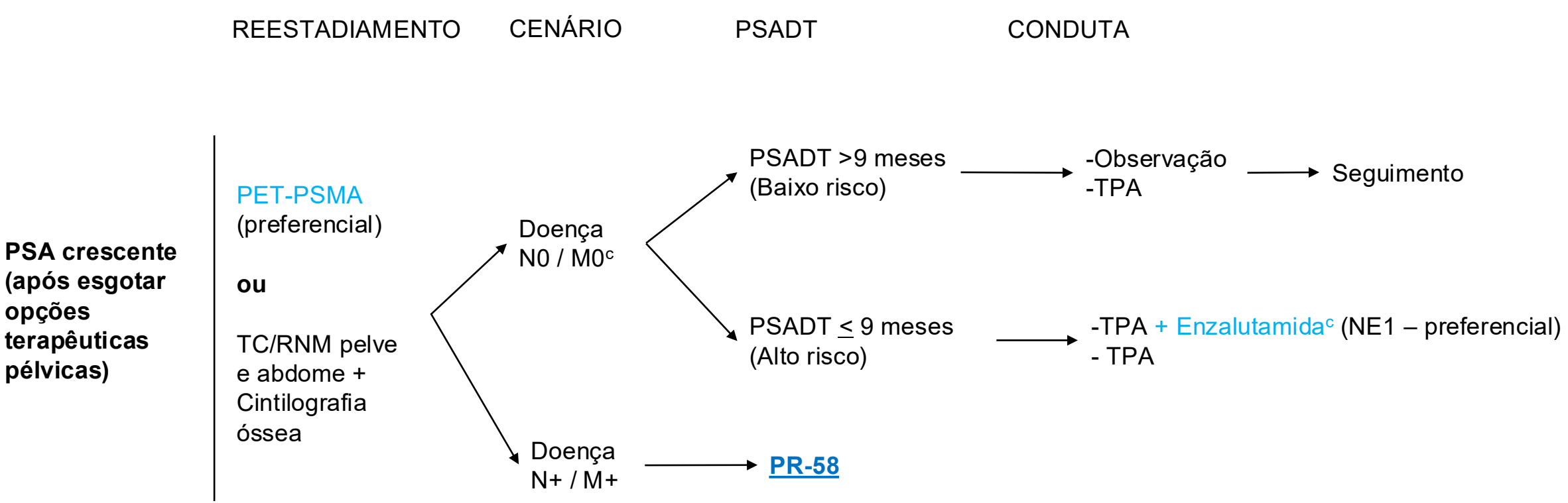
* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da recidiva bioquímica (RBQ) pós-radioterapia



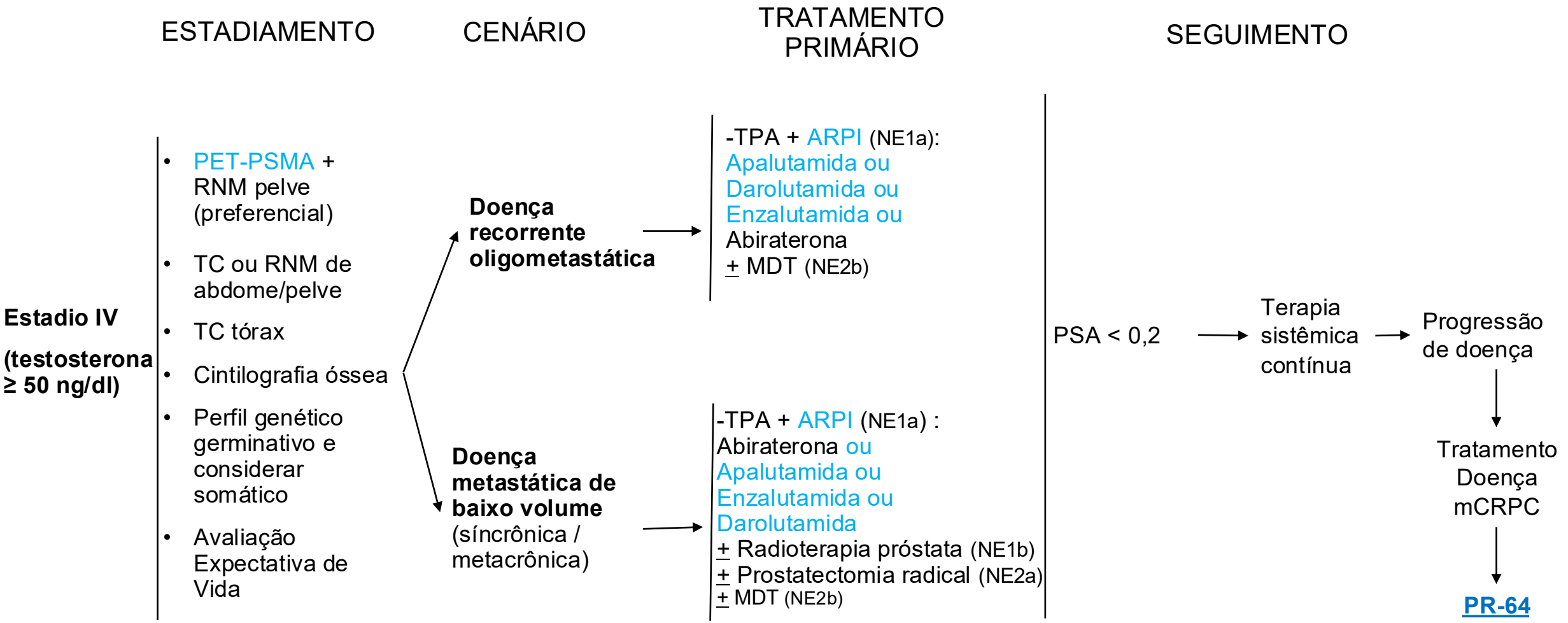
* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da segunda recidiva bioquímica (2ª RBQ)



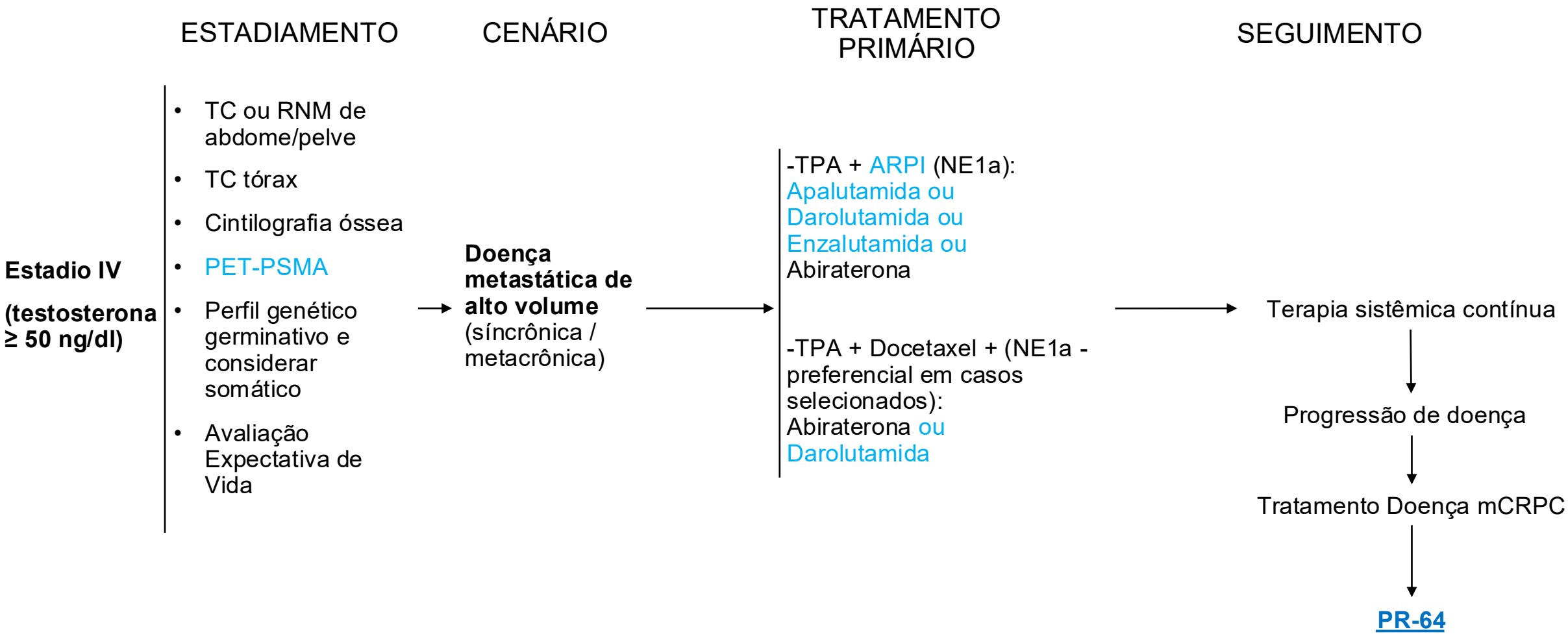
* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da doença metastática hormônio-sensível (mHSPC) – Baixo volume



* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

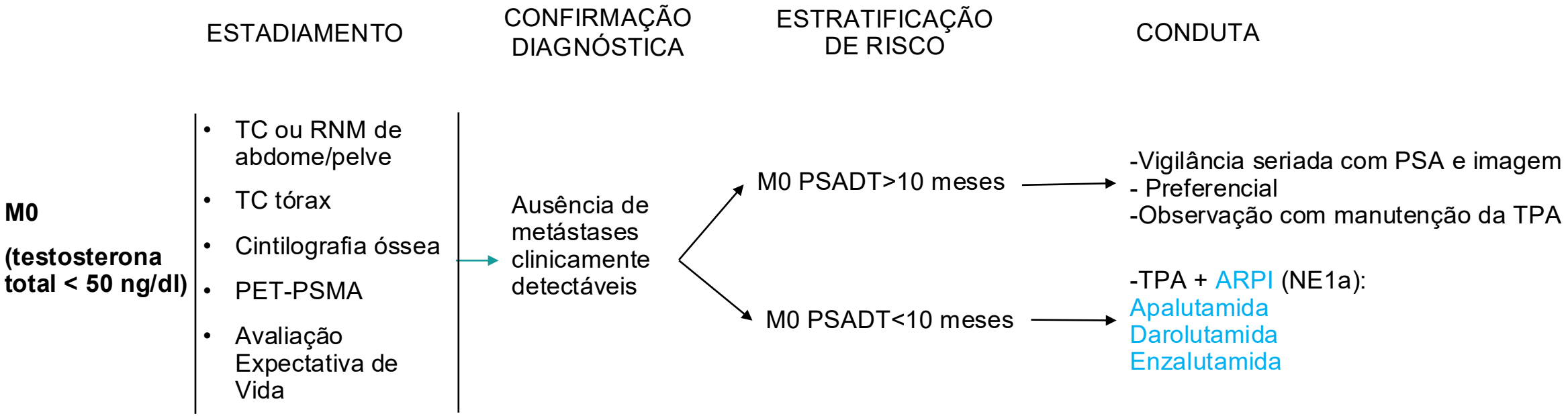
Tratamento da doença metastática homônio-sensível (mHSPC) – Alto volume



* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da doença não-metastática hormônio-resistente (nmCRPC / M0)

Definição de CPRC	Progressão bioquímica (elevação confirmada do PSA), radiográfica ou clínica, na vigência de testosterona sérica em nível de castração (< 50 ng/dL). Manter a TPA em todas as linhas de tratamento[a]
Avaliação inicial (workup)	– Imagem convencional: TC de tórax, abdome e pelve + cintilografia óssea. – Considerar PSMA-PET/CT: maior sensibilidade; pode reclassificar M0 em M1 * – Teste germinativo (HRR) e teste somático (HRR, MSI/dMMR, TMB).[b] * – Biópsia de lesão metastática se progressão discordante.[c]



Todas as recomendações são categoria 2A, salvo indicação em contrário.

* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da doença metastática hormônio-resistente (mCRPC)

CPRC metastático — 1ª linha

A escolha da primeira linha depende da terapia recebida no cenário hormônio-sensível metastático (mHSPC)

Estadio IV

(testosterona total < 50 ng/dl)

TERAPIA PRÉVIA	SEQUENCIAMENTO
-Sem ARPI e sem quimioterapia prévios -Sem mutação HRR identificada	-TPA + ARPI (preferencial, NE1): Abiraterona ou Enzalutamida -TPA + Docetaxel (NE2a) -TPA + ARPI + PARPi (NE2b): Abiraterona + Olaparibe ou Enzalutamida + Talazoparibe
-Sem ARPI e sem quimioterapia prévios -Com mutação HRR identificada	-TPA + ARPI + PARPi (preferencial, NE1): Abiraterona + Olaparibe ou Enzalutamida + Talazoparibe -TPA + ARPI (NE1): Abiraterona ou Enzalutamida -TPA + Docetaxel (NE2a)

A troca direta entre inibidores da via androgênica (abiraterona ⇄ enzalutamida) tem baixa taxa de resposta e não é recomendada como estratégia preferencial de primeira progressão.

* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da doença metastática hormônio-resistente (mCRPC)

CPRC metastático — 1ª linha

A escolha da primeira linha depende da terapia recebida no cenário hormônio-sensível metastático (mHSPC)

Estadio IV

(testosterona total < 50 ng/dl)

TERAPIA PRÉVIA	SEQUENCIAMENTO
-ARPI prévio (no mHSPC), sem quimioterapia -Com ou sem mutação HRR identificada	-TPA + Docetaxel (NE1)
-Quimioterapia prévia (no mHSPC), sem ARPI -Sem mutação HRR identificada	-TPA + ARPI (preferencial, NE1): Abiraterona ou Enzalutamida -TPA + ARPI + PARPi (preferencial, NE2b): Abiraterona + Olaparibe ou Enzalutamida + Talazoparibe
-Quimioterapia prévia (no mCPSC), sem ARPI -Com mutação HRR identificada	-TPA + ARPI + PARPi (preferencial, NE1): Abiraterona + Olaparibe ou Enzalutamida + Talazoparibe -TPA + ARPI (NE2): Abiraterona ou Enzalutamida
-ARPI e quimioterapia prévios (no mHSPC) -Com ou sem mutação HRR identificada	-TPA + Cabazitaxel (NE1) -TPA + Olaparibe (preferencial se mutação HRR)

* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da doença metastática hormônio-resistente (mCRPC)

CPRC metastático — 2ª linha

Após progressão de 1ª linha no mCRPC

Estadio IV

(testosterona total < 50 ng/dl)

TERAPIA PRÉVIA	SEQUENCIAMENTO
-ARPI prévio, sem quimioterapia -Sem mutação HRR identificada	-TPA + Docetaxel (NE1)
-ARPI prévio, sem quimioterapia -Com mutação HRR identificada	-TPA + PARPi (preferencial, NE1): Olaparibe - TPA + Docetaxel (NE2a)
-Quimioterapia prévia, sem ARPI -Sem mutação HRR identificada	-TPA + ARPI (NE1): Abiraterona ou Enzalutamida
-Quimioterapia prévia, sem ARPI -Com mutação HRR identificada	-TPA + ARPI + PARPi (preferencial, NE1): Abiraterona + Olaparibe ou Enzalutamida + Talazoparibe -TPA + ARPI (NE2a) : Abiraterona ou Enzalutamida

* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Tratamento da doença metastática hormônio-resistente (mCRPC)

CPRC metastático — 3ª linha e além

Pós-ARPI e pós-taxano

	CENÁRIO	TERAPIA
Estadio IV **(testosterona total < 50 ng/dl)**	Mutação HRR identificada	-Olaparibe (NE1)
	Doença positiva no PET-PSMA	Lu^{177}PSMA-617 (NE1)
	Metástase ósseas sintomáticas, sem doença visceral	Radium-223 (NE1)
	Sem mutação HRR, PSMA negativo	Cabazitaxel (NE1)
	TMB alto	Pembrolizumabe (indicação tumor-agnóstica)

* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

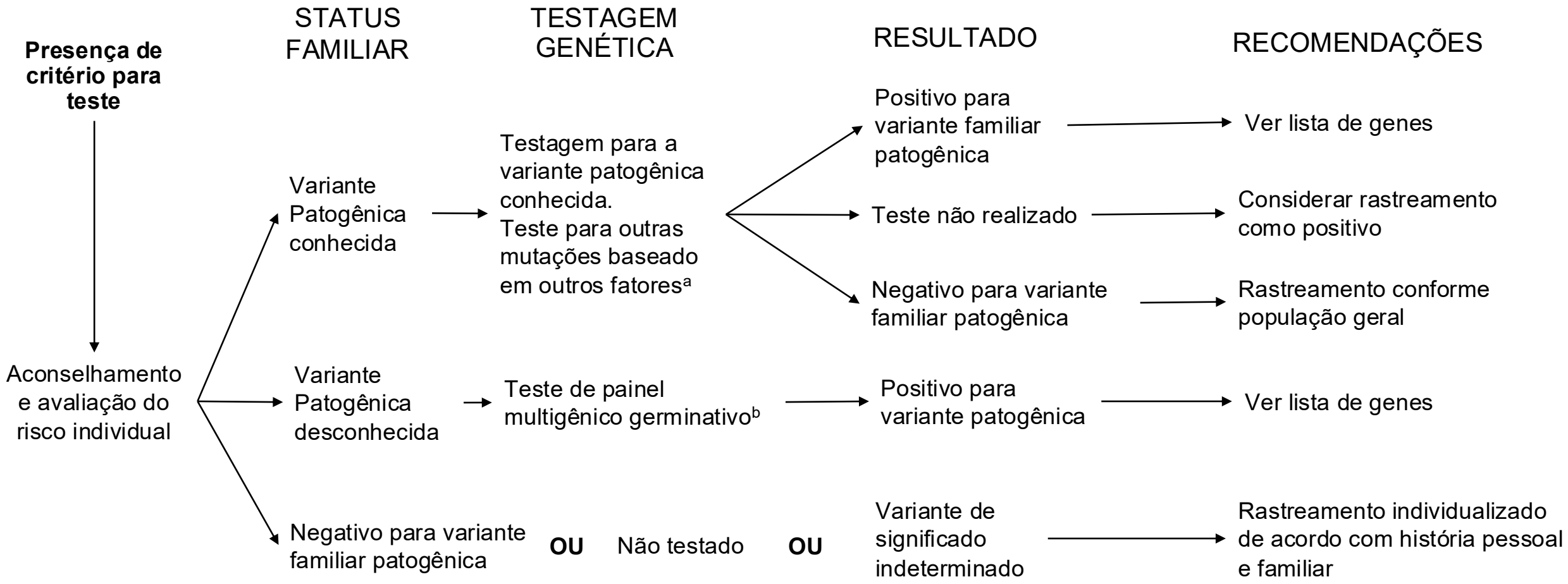
Critérios para teste de câncer de próstata hereditário

Testagem indicada nas seguintes situações
História pessoal de câncer de próstata se:

• Câncer de próstata metastático (M1) ou com linfonodo comprometido (N1)
• Doença de alto risco ou muito alto risco
• Ancestralidade judaica Ashkenazi
• História familiar:
  • ≥ 1 parente até de terceiro grau com:
  • Câncer de mama ≤ 50 anos
  • Câncer de mama masculino
  • Câncer de ovário
  • Câncer de pâncreas
  • Câncer de próstata metastático, com linfonodo positivo ou doença de alto risco
  • ≥ 3 parentes de até terceiro grau com câncer de próstata (qualquer grau) e/ou câncer de mama no mesmo lado da família

História familiar (pacientes sem doença ou com doença mas que não preenchem os critérios acima):
• Indivíduo com parente de primeiro ou segundo grau com qualquer dos critérios acima
Teste PODE ser considerado se:
• História pessoal de câncer de próstata ≤ 55 anos não tendo os critérios acima • História pessoal de câncer de próstata de risco intermediário com histologia intraductal / cribriforme

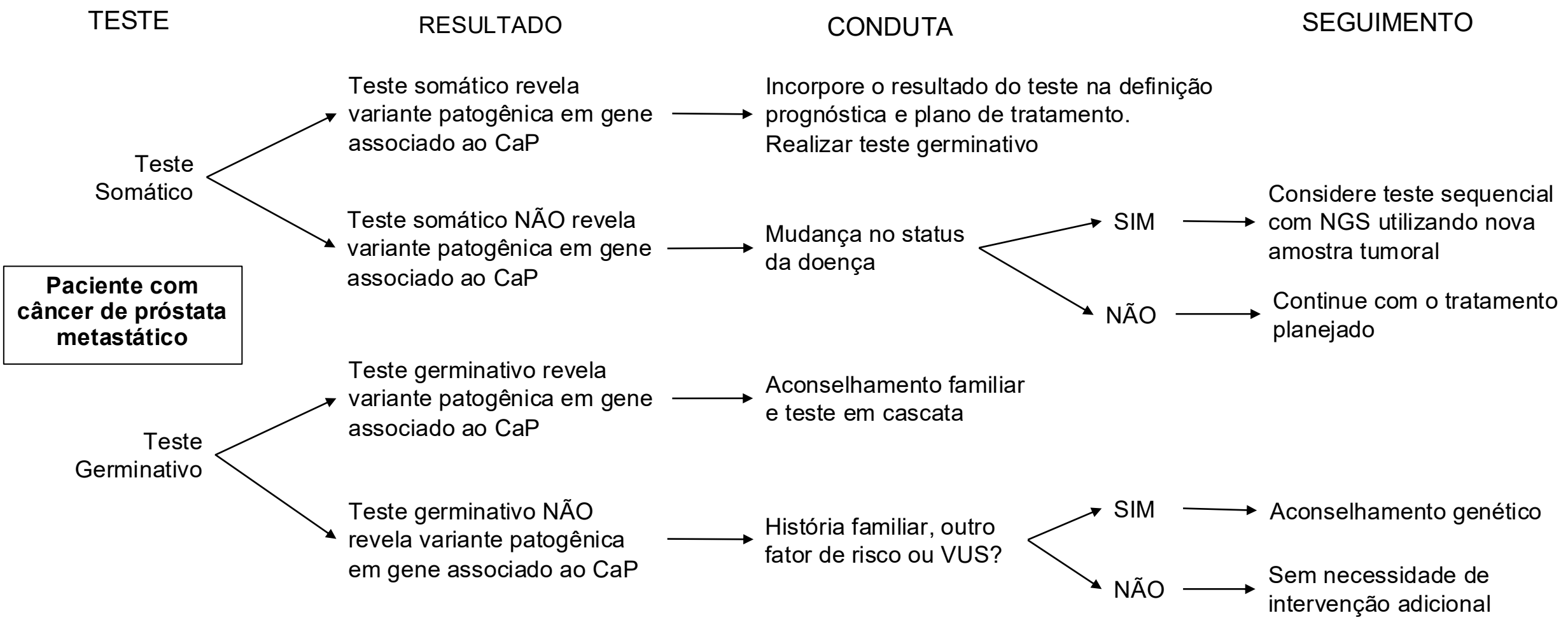
Testes genéticos germinativos



[a] Pode ser realizado baseado na idade do paciente, história familiar, e outras neoplasia hereditárias em qualquer lado da família não afetada pela variante patogênica conhecida

[b] Enquanto a testagem do paciente afetado é mais informativo, a realização do teste pode ser realizada em familiares sem neoplasia diagnosticada mas que preenchem os critérios para testagem

Testes somáticos e germinativos em câncer de próstata metastático



 Abreviaturas: CaP: câncer de próstata; VUS: variante de significado incerto; NGS: sequenciamento de nova geração

Princípios de rastreamento e detecção precoce do Câncer de Próstata

FUNDAMENTAÇÃO E BASE DE EVIDÊNCIA

- Justificativa
  - O câncer de próstata (CaP) é a neoplasia mais diagnosticada em homens em grande parte do mundo e uma das principais causas de mortalidade oncológica masculina; projeta-se duplicação da taxa de mortalidade até 2040.
  - O curso inicial é assintomático. O diagnóstico orientado por sintomas é estratégia ineficaz para detecção precoce, o que torna o rastreamento a única via de identificação em estágio potencialmente curável.
- Ensaios randomizados de rastreamento
  - ERSPC: 162.236 homens de 55 a 69 anos; seguimento mediano de 23 anos. Redução de 13% na mortalidade específica (RR 0,87; IC95% 0,80–0,95), com redução absoluta de risco de aproximadamente 0,22% — cerca de 22 mortes evitadas por 10.000 homens convidados.
    - ◊ Número necessário para convidar (NNI) = 456; número necessário para diagnosticar (NND) ≈ 12.
    - ◊ A relação benefício/dano melhora progressivamente com o amadurecimento do seguimento.
    - ◊ Análise de mediação: a redução de mortalidade é efeito causal direto da antecipação diagnóstica para estágios mais favoráveis.
  - Göteborg-1: cerca de 20.000 homens em rastreamento bienal. Redução de 35% na mortalidade específica em seguimento prolongado, com NNI substancialmente menor que o do ERSPC.
    - ◊ O início mais precoce do rastreamento associou-se a maior redução de mortalidade, sustentando estratégias que iniciam entre 50 e 55 anos.
  - PROBASE: estudo randomizado de rastreamento baseado em risco em população mais jovem. Demonstrou que estratégias exclusivamente baseadas em imagem podem subestimar a presença de câncer clinicamente significativo, reforçando abordagens combinadas.
- Sobrediagnóstico e sobretratamento
  - A crítica histórica ao rastreamento perdeu grande parte de sua base com duas mudanças da última década:
    - ◊ Incorporação da RNM ao algoritmo diagnóstico, com redução estimada de até 66% das biópsias, sem perda de detecção de tumores clinicamente relevantes.
    - ◊ Estratificação de risco por PSA basal em idade média, história familiar e escores genéticos, permitindo rastreamento direcionado.
  - O rastreamento reduz também a incidência de doença metastática. A sobrevida aproxima-se de 100% na doença localizada e é substancialmente inferior na doença avançada.

No contexto brasileiro, a discussão sobre o rastreamento do câncer de próstata adquire relevância ainda maior. O país apresenta importantes desigualdades regionais no acesso ao diagnóstico e tratamento, o que resulta em maior proporção de casos diagnosticados em estágios avançados, especialmente nas regiões Norte e Nordeste. A ausência de uma política estruturada de rastreamento contribui para esse cenário, perpetuando morbidade, mortalidade e custos elevados associados ao tratamento de doença avançada. Nesse sentido, a implementação de estratégias organizadas de rastreamento pode representar uma intervenção de alto impacto em saúde pública, com potencial para reduzir desigualdades e melhorar os desfechos clínicos em nível populacional.

Princípios de rastreamento e detecção precoce do Câncer de Próstata

CONTEXTO BRASILEIRO E SAÚDE INTEGRAL DO HOMEM

- Desigualdade de acesso
  - Há maior proporção de diagnósticos em estágio avançado, particularmente nas regiões Norte e Nordeste. A ausência de política estruturada de rastreamento perpetua morbidade, mortalidade e custo de tratamento de doença avançada.
- Subutilização dos serviços de saúde pela população masculina
  - 46% dos homens acima de 40 anos procuram o médico apenas quando sintomáticos; 58% entre os dependentes exclusivos do SUS (pesquisa SBU).
  - PNS 2019: 82,3% das mulheres buscaram atendimento médico no ano, contra 69,4% dos homens.
  - Cerca de 52% das mortes por doenças crônicas não transmissíveis ocorrem em homens (OMS), em grande parte por subdiagnóstico e diagnóstico tardio.
- A consulta de rastreamento como porta de entrada
  - Para muitos homens, a consulta motivada pelo rastreamento prostático é a primeira — e por vezes a única — interface regular com o sistema de saúde.
  - Recomenda-se aproveitar essa consulta para rastreamento de comorbidades silenciosas de alta prevalência, sobretudo hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2.
  - Em homens idosos brasileiros, as condições cujo controle mais ampliaria a expectativa de vida livre de incapacidade são, nesta ordem, cardiopatia, hipertensão arterial e doença pulmonar crônica.
- Custo
  - O custo do rastreamento é significativamente inferior ao do tratamento da doença avançada, que envolve terapias sistêmicas de alto custo e longa duração.

Portanto, o rastreamento do câncer de próstata não deve ser compreendido como uma estratégia de saúde de escopo restrito, mas como um instrumento de inserção do homem no cuidado preventivo contínuo. Ao ampliar o acesso masculino à atenção primária e especializada, o programa de rastreamento cria condições para o diagnóstico e o controle de condições crônicas de alta prevalência, com impacto potencial na redução da mortalidade por causas que superam, em magnitude epidemiológica, o próprio câncer de próstata. Sob essa perspectiva, investir em um programa estruturado de rastreamento é investir na saúde do homem brasileiro de forma integral, enfrentando simultaneamente a neoplasia mais incidente no sexo masculino e o déficit histórico de inserção dessa população nos serviços preventivos de saúde.

Princípios de rastreamento e detecção precoce do Câncer de Próstata

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) posiciona-se de forma clara e consistente a favor do rastreamento do câncer de próstata, recomendando sua realização de maneira individualizada, com início geralmente aos 50 anos para a população geral e aos 45 anos para grupos de maior risco, como indivíduos com histórico familiar ou ascendência africana. Essa recomendação está alinhada com as evidências científicas internacionais e com a tendência global de adoção de estratégias baseadas em risco, que equilibram os benefícios do rastreamento com a minimização de potenciais danos.

Do ponto de vista de saúde pública, é importante destacar que o custo associado ao rastreamento é significativamente inferior ao custo do tratamento de doença avançada, que frequentemente envolve terapias sistêmicas de alto custo e longa duração. Além disso, a detecção precoce reduz a necessidade de intervenções complexas e melhora a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo o impacto socioeconômico da doença. Dessa forma, o rastreamento deve ser compreendido não apenas como uma estratégia clínica, mas como uma política de saúde essencial para a sustentabilidade do sistema.

Diante do conjunto de evidências disponíveis, torna-se evidente que o rastreamento do câncer de próstata representa uma estratégia eficaz, segura e em constante evolução, com benefícios claros na redução da mortalidade e na melhoria dos desfechos clínicos. A não implementação de políticas estruturadas de rastreamento no Brasil contraria a evidência científica consolidada, limita o acesso à medicina preventiva e perpetua desigualdades em saúde. Portanto, recomenda-se fortemente a adoção de um programa organizado de rastreamento, baseado em estratificação de risco e alinhado às diretrizes da Sociedade Brasileira de Urologia, como medida prioritária para o enfrentamento do câncer de próstata no país. agressiva, permitindo um rastreamento mais direcionado e eficiente.

QUEM RASTREAR, QUANDO INICIAR E QUANDO ENCERRAR

- Idade de início
  - Iniciar a detecção precoce aos 50 anos em homens com expectativa de vida superior a 10 anos.
  - Antecipar para 45 anos na presença de fator de risco: história familiar significativa, ascendência africana ou variante germinativa patogênica conhecida.
- Intervalo entre exames
  - Rastreamento regular a cada 2 a 4 anos entre 50 e 69 anos reduz o risco de doença metastática e a mortalidade específica em 16 a 22 anos (ERSPC, Göteborg-1).
  - Intervalos mais longos (2 a 4 anos) são apropriados para homens acima de 60 anos com PSA < 1,0 ng/mL e para homens de 75 anos com PSA < 3 ng/mL, pela baixa probabilidade de metástase ao longo da vida.
- Quando encerrar
  - Individualizar acima dos 75 anos, com discussão explícita de riscos e benefícios, comorbidades e expectativa de vida.
  - Considerar encerrar a detecção precoce, ou ampliar significativamente o intervalo, em homens acima de 75 anos com PSA < 3–4 ng/mL.
    - ◊ No estudo longitudinal de Baltimore, nenhum homem entre 75 e 80 anos com PSA < 3 ng/mL faleceu de CaP no restante da vida.
  - A janela de 70 a 80 anos exige atenção particular: é a faixa de maior risco competitivo de mortalidade por outras causas e, portanto, de maior potencial de sobrediagnóstico.
  - Referência europeia: encerrar a detecção precoce quando a expectativa de vida for inferior a 15 anos.

Princípios do Diagnóstico do Câncer de Próstata

PSA: permanece como o exame de primeira escolha para a detecção precoce do câncer de próstata.

- O uso de inibidores da 5α-redutase, como finasterida e dutasterida, reduz os níveis de PSA em aproximadamente 50%; nesses pacientes, o valor do PSA deve ser corrigido para a tomada de decisão
- Embora alguns autores recomendem o valor de corte de PSA de 2,5 ng/mL, o valor adotado neste fluxograma para rastreamento populacional realizado na atenção primária foi de 3 ng/mL, por ser o mais aceito e ter sido utilizado nos principais estudos que avaliaram o PSA no rastreamento, incluindo o ERSPC.
- A idade para interromper o rastreamento deve ser individualizada, buscando equilibrar a detecção de cânceres agressivos e o risco de sobrediagnóstico, aspecto particularmente relevante entre 70 e 80 anos, faixa etária em que há maior risco de mortalidade por outras causas. Indivíduos com mais de 60 anos e PSA inferior a 1,0 ng/mL, assim como aqueles com 75 anos e PSA inferior a 3 ng/mL, apresentam baixa probabilidade de desenvolver metástases por CaP ao longo da vida e podem repetir o teste em intervalos maiores, de 2 a 4 anos.
- Antes de prosseguir para a biópsia, é importante confirmar a elevação do PSA quando esta for identificada de forma isolada. Em análise do braço de rastreamento do estudo PLCO, 11.176 homens com idade entre 54 e 75 anos realizaram dosagem anual do PSA durante até seis anos. Entre as medições com PSA igual ou superior a 2,5 ng/mL, 22% apresentaram valor inferior a esse limiar no ano seguinte, com proporções semelhantes para os pontos de corte de 3,0 e 4,0 ng/mL. No nível individual, 54% dos homens com pelo menos um PSA igual ou superior a 2,5 ng/mL tiveram posteriormente resultado abaixo desse limite. Esses achados demonstram variabilidade intraindividual relevante do PSA e sustentam a confirmação de um resultado elevado na maioria dos pacientes antes de prosseguir com investigação diagnóstica. Entretanto, quando o PSA permanece acima do limiar em medições sucessivas e não há resultados recentes abaixo desse ponto de corte, a probabilidade de normalização é inferior a 10%, podendo-se considerar o prosseguimento da avaliação sem nova repetição do exame.
- Relação entre PSA livre e PSA total: também pode contribuir para a avaliação de pacientes selecionados. A relação de PSA livre está aprovada pelo FDA para detecção de CaP em indivíduos com PSA entre 4 e 10 ng/mL, e estudo multicêntrico demonstrou que o valor de corte de 25% detectou 95% dos CaP e evitou 20% das biópsias desnecessárias. Estudo mais recente utilizou valor de corte de PSA livre de 17,6% e observou sensibilidade de 86,5% e especificidade de 63% em pacientes com RNM normal e PSA total inferior a 10 ng/mL.

Toque retal: apresenta baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo no diagnóstico do CaP, especialmente em níveis baixos de PSA.

- Além disso, existe pouca evidência de que o TR acrescente benefício diagnóstico no momento da realização da ressonância magnética multiparamétrica (RNM), e o estudo ERSPC, que demonstrou o benefício do rastreamento, utilizou o TR apenas nas fases iniciais do estudo. Uma metanálise demonstrou que a adição do TR ao PSA não melhorou o valor preditivo positivo (VPP) em comparação com o uso isolado do PSA para detecção de CaP. O estudo encontrou VPP combinado de 0,21 (IC95%: 0,13–0,33) para o TR, semelhante ao VPP do PSA, de 0,22 (IC95%: 0,15–0,30; p=0,9), e não demonstrou diferença no VPP com a combinação de TR e PSA, que apresentou VPP de 0,19 (IC95%: 0,13–0,26; p=0,5). Por esses motivos, alguns autores consideram o TR opcional na detecção precoce do câncer de próstata.
- No Brasil, onde o acesso à RNM não é uniforme, o toque retal aparece como ferramenta clínica importante e deve ser considerado a critério do especialista.
- Além de seu papel na detecção, deve-se lembrar que o estádio clínico da classificação TNM e a estratificação do grupo de risco da EAU são baseados nos achados do TR. A AUA 2026 confere recomendação condicional para a realização do TR, com nível de evidência Grau C.

Princípios do Diagnóstico do Câncer de Próstata

História familiar positiva: constitui fator de risco estabelecido para o CaP, e estudos populacionais demonstram que o risco aumenta de acordo com o número de familiares afetados. Apesar disso, o prognóstico não parece diferir entre indivíduos com e sem histórico familiar.

- Embora não exista uma definição padronizada de história familiar significativa, várias diretrizes propõem critérios semelhantes, incluindo indivíduos com um irmão ou pai, ou dois ou mais parentes do sexo masculino, apresentando pelo menos uma das seguintes condições: diagnóstico de CaP antes dos 60 anos, falecimento decorrente de CaP ou presença de CaP metastático. Também deve ser considerada a ocorrência de outros tipos de câncer na família, particularmente dois ou mais casos associados à síndrome hereditária de câncer de mama e ovário ou ao espectro da síndrome de Lynch.
- Entre as alterações genéticas relacionadas ao risco de CaP estão as variantes dos genes envolvidos no reparo do DNA. Indivíduos portadores de variantes germinativas nesses genes apresentam maior risco de desenvolver câncer ao longo da vida, frequentemente em idade mais precoce e com maior agressividade. O estudo IMPACT, que avaliou prospectivamente 3.027 pacientes, demonstrou maior incidência de CaP entre portadores de variantes do gene BRCA2 em comparação com não portadores (19,4% vs. 12,0%; p=0,03). Esses pacientes apresentaram ainda idade mais jovem ao diagnóstico (61 vs. 64 anos; p=0,04) e maior probabilidade de apresentar tumores clinicamente significativos (77% vs. 40%; p=0,01). As 17 variantes dos genes de reparo do DNA relacionadas a maior risco de CaP são BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, NBN, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, RAD51D, RAD51C, BRIP1, HOXB13, ATR, GEN1 e MRE11A.

Raça negra: indivíduos apresentam maior risco de CaP e de tumores clinicamente significativos e, por esse motivo, devem iniciar a avaliação de rotina aos 45 anos. Em contraposição, estudo recente que avaliou 1.632 tumores primários e 898 metástases não identificou diferenças nas alterações genéticas de acordo com a raça entre pacientes com CaP, indicando que fatores sociais também podem exercer papel relevante nos piores desfechos observados na população negra.

INVESTIGAÇÃO ADICIONAL

Ressonância magnética (RNM): quando é indicada, a RNM deve ser realizada antes da biópsia, estando associada a aumento na detecção de CaP clinicamente significativo (CaPcs) e redução da detecção de tumores indolentes, particularmente no cenário de rebiópsia quando a primeira biópsia não foi precedida por RNM.

- O sistema PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) padroniza a interpretação da RNM e estratifica os pacientes em uma escala de 1 a 5 quanto ao risco de CaPcs. O sistema já passou por duas revisões, sendo a versão 2.1 atualmente utilizada. Em pacientes com PSA elevado e lesão classificada como PI-RADS 3 a 5, há risco de CaPcs e, portanto, indicação de biópsia. As chances de CaP são aproximadamente de 20% a 30% para PI-RADS 3, 45% a 63% para PI-RADS 4 e 80% a 90% para PI-RADS 5. Uma metanálise da Cochrane comparou a RNM com biópsias por mapeamento, com pelo menos 20 fragmentos, nos cenários de biópsia inicial e rebiópsia. A RNM apresentou sensibilidade combinada de 0,91 (IC95%: 0,83–0,95) e especificidade combinada de 0,37 (IC95%: 0,29–0,46) para CaPcs. A alta sensibilidade e o elevado valor preditivo negativo da RNM também foram confirmados em estudos que avaliaram seu papel no diagnóstico do CaPcs. No estudo PRECISION, 500 pacientes sem biópsia prévia foram randomizados para biópsia guiada por RNM ou biópsia sistemática guiada por ultrassom com 12 fragmentos. O braço da RNM detectou mais CaPcs, 38% versus 26%, e menos câncer indolente, 9% versus 22%, em comparação com a amostragem sistemática, além de apresentar redução de 27% no número de biópsias realizadas. Outros estudos prospectivos, como STHLM3, TRIO, PRECISE e Goteborg-2, encontraram resultados semelhantes.

Princípios do Diagnóstico do Câncer de Próstata

▸ Apesar do desempenho da RNM, existe variabilidade moderada entre radiologistas na aplicação da classificação PI-RADS. Mesmo em estudos randomizados realizados com especialistas em RNM, a discordância na aplicação do PI-RADS chegou a 18%. Na prática clínica diária, esse cenário pode ser ainda mais pronunciado e deve ser considerado na decisão de indicar a biópsia exclusivamente com base na RNM.

▸ A alta sensibilidade e o alto VPN da RNM também fazem dela uma ferramenta importante para excluir CaPcs e, em determinados contextos, considerar evitar ou postergar a biópsia em pacientes selecionados. O rendimento diagnóstico e o número de biópsias potencialmente evitadas pela triagem com RNM dependem do limiar de PI-RADS utilizado para definir uma RNM positiva. Uma metanálise demonstrou que o limiar PI-RADS ≥3 apresentou sensibilidade e especificidade de 96% e 43%, respectivamente, para CaPcs, enquanto o limiar PI-RADS ≥4 apresentou sensibilidade e especificidade de 88% e 64%, respectivamente. Portanto, quando se reduz o corte para indicação de biópsia para PI-RADS ≥3, a maioria dos CaPcs é detectada, porém mais da metade das biópsias poderá ser desnecessária. Por outro lado, quando a biópsia é indicada apenas para pacientes com PI-RADS 4 e 5, há redução significativa no número de biópsias, mas aproximadamente 12% dos CaPcs não serão detectados.

▸ Uma RNM classificada como PI-RADS 2 não exclui completamente a presença de CaP, cuja chance pode chegar a 15%. Dessa forma, uma RNM normal não deve ser interpretada isoladamente, devendo-se considerar outros fatores, particularmente a densidade de PSA e o antecedente de biópsia prévia. A densidade de PSA constitui fator preditor de CaPcs, especialmente quando superior a 0,10–0,15 ng/mL/cm³. Em uma metanálise de 72 estudos, envolvendo 36.366 pacientes, observou-se que, em indivíduos com PI-RADS 1–2 e densidade de PSA inferior a 0,15, a biópsia poderia ser evitada em até 67% dos pacientes, mantendo VPN de 94%. Da mesma forma, nos pacientes com RNM inconclusiva, PI-RADS 3, a utilização de limiar de densidade de PSA de 0,10 ng/mL/cm³ permitiu evitar a biópsia em até 43% dos pacientes, mantendo VPN de 93%. A estratégia de dispensar a biópsia em pacientes com PI-RADS 3 ou inferior e densidade de PSA inferior a 0,10 ou 0,15 ng/mL/cm³ evitaria, respectivamente, 30% ou 48% das biópsias desnecessárias, mantendo sensibilidade de 97% ou 95%. Essa estratégia pode deixar de diagnosticar aproximadamente 3% a 5% dos CaPcs, motivo pelo qual os autores recomendam acompanhamento e refinamento adicional da estratificação de risco.

O antecedente de biópsia prévia também deve ser incorporado à decisão. Quando um indivíduo apresenta RNM PI-RADS 1–2, densidade de PSA inferior a 0,15 e uma biópsia prévia sem neoplasia, o VPN da RNM ultrapassa 95%, permitindo contraindicar a biópsia com maior segurança. Em contrapartida, indivíduos com suspeita clínica persistente, PSA em elevação e densidade de PSA superior a 0,15 devem realizar biópsia randômica mesmo diante de RNM normal, uma vez que o risco de CaPcs pode chegar a 27%–40%.

▸ A RNM biparamétrica, sem a fase de contraste, também parece apresentar desempenho não inferior ao da RNM multiparamétrica em determinados cenários. O estudo prospectivo e multicêntrico PRIME comparou as duas técnicas em 490 pacientes e observou detecção semelhante de CaPcs, de 29,2% versus 29,6% (p=0,05). A RNM biparamétrica e a multiparamétrica apresentaram sensibilidade de 98,0% e 99,3% e especificidade de 61,6% e 60,1%, respectivamente. O desempenho semelhante também foi observado na detecção de tumores ISUP Grau 1, identificados em 9,2% dos casos com RNM biparamétrica e em 9,6% com RNM multiparamétrica.

Princípios do Diagnóstico do Câncer de Próstata

Microultrassom (micro-US): método de imagem prostática de alta resolução (29 MHz), com avaliação e direcionamento da biópsia em tempo real. As lesões são classificadas pelo sistema PRI-MUS (1–5), sendo PRI-MUS ≥3 considerado suspeito, em analogia à estratificação PI-RADS utilizada naressonância magnética multiparamétrica (RNMmp).
O ensaio clínico randomizado multicêntrico OPTIMUM (JAMA, 2025; 802 randomizados, 678biopsiados) demonstrou não inferioridade da biópsia guiada por micro-US em relação à biópsia porfusão RNM/ultrassom convencional para detecção de câncer de próstata clinicamente significativo (ISUP ≥2): 47,1% versus 42,6%, respectivamente (p<0,001 para não inferioridade). A estratégia combinadamicro-US/RNM apresentou detecção de 46,9%. Todos os grupos realizaram também biópsia sistemática.
O micro-US pode ser utilizado como alternativa à RNMmp para direcionar biópsias em centros com operadores treinados, especialmente diante de indisponibilidade ou contraindicação à RNM; os métodostambém podem ser complementares. A menor penetração em profundidade pode limitar a identificaçãode lesões anteriores em próstatas volumosas. Exame negativo (PRI-MUS 1–2 ou PI-RADS 1–2) nãoexclui isoladamente câncer significativo nem autoriza, por si só, dispensar biópsia: a decisão deveintegrar PSA, densidade do PSA, toque retal e risco clínico.

Calculadoras de risco: estimam a probabilidade individual de CaP a partir de dados clínicos e laboratoriais. Seu uso isolado não é recomendado, uma vez que não há estudo randomizado demonstrando benefício clínico. O guideline da AUA permite o uso de calculadoras como ferramenta auxiliar na decisão de indicação da biópsia, com recomendação condicional e nível de evidência Grau B. Dessa forma, as calculadoras podem ser utilizadas principalmente em situações nas quais, diante dos dados clínicos e de imagem disponíveis, persista dúvida quanto à necessidade de realização da biópsia prostática.

Estratificação de risco na detecção precoce

Calculadoras clínicas de risco pré-biópsia (acesso livre e gratuito)

Calculadora de risco	**Variáveis do modelo**	**Indicação / observações**	**Disponibilidade no Brasil**
PBCG / Extended PBCG (Prostate Biopsy Collaborative Group) **riskcalc.org/PBCG** **riskcalc.org/ExtendedPBCG**	• Idade; PSA total (2–50 ng/mL); toque retal • Ancestralidade africana; etnia hispânica • Biópsia prévia; PSA prévio de rastreio • Volume prostático (opcional) • HF de CaP 1º e 2º graus; HF de câncer de mama • Uso de inibidor de 5-alfa-redutase	Desenvolvida em coortes contemporâneas norte-americanas e europeias (2006–2017); proposta pelos autores como substituta do PCPTRC. Aplicável apenas a homens já considerados candidatos à biópsia; do contrário superestima o risco.	Livre e gratuita (web). Sem validação publicada em coorte brasileira.
ERSPC / Rotterdam (RPCRC) Prostate Cancer Research Foundation (SWOP) **prostatecancer-riskcalculator.com**	• RC1–RC2 (leigos): idade, história familiar, sintomas • RC3–RC4 (médicos): PSA, toque retal, volume prostático por US transretal, biópsia prévia • Versões que incorporam PHI e mpRM/PI-RADS	Conjunto modular de calculadoras derivado do braço Rotterdam do ERSPC; permite estimar CaP e CaP clinicamente significativo. Requer volume prostático — limita o uso quando não há US transretal disponível.	Livre e gratuita (web e aplicativo móvel). Sem validação publicada em coorte brasileira.
MSKCC — Risk of High-Grade Cancer on Prostate Biopsy **mskcc.org/nomograms/prostate**	• Idade; PSA total; PSA livre • Toque retal • Biópsia prévia • Ancestralidade	Estima a probabilidade de CaP de alto grau na biópsia. Construída em centro acadêmico de alto volume; válida apenas para homens já avaliados por urologista como candidatos à biópsia.	Livre e gratuita (web). Sem validação publicada em coorte brasileira.

Princípios do Diagnóstico do Câncer de Próstata

Biomarcadores urinários, séricos e teciduais: foram propostos para melhorar a detecção e a estratificação de risco, potencialmente evitando biópsias e/ou exames de imagem desnecessários. Entretanto, sua eficácia ainda não foi validada de forma definitiva, e grande parte da literatura disponível é composta por estudos retrospectivos com menor nível de evidência. Dessa forma, os biomarcadores devem ser considerados quando há necessidade de informações adicionais para definição do risco e da necessidade de biópsia, mas não devem substituir a RNM na estratificação de risco. Entre os biomarcadores disponíveis estão o índice de saúde prostática (PHI score), 4Kscore, Stockholm3, IsoPSA, ExoDx Prostate Test, ConfirmMDx e MyProstate Score. Desses, o PHI score apresenta o dobro da sensibilidade do PSA e é o único disponível em nosso meio. O teste avalia um painel de calicreínas plasmáticas, e estudos demonstram elevada acurácia, com AUC de 0,72–0,81, apresentando desempenho superior ao PSA, evitando aproximadamente uma em cada sete biópsias desnecessárias e mantendo a detecção de 95% dos casos.
É importante ressaltar que os biomarcadores não devem ser utilizados quando, com base nos dados clínicos e laboratoriais disponíveis, o risco de CaPcs for tão baixo ou tão elevado que o resultado do biomarcador não tenha potencial para modificar a decisão de prosseguir com exames adicionais, como RNM e/ou biópsia. Assim, em pacientes com nódulo prostático, PSA >10 ng/mL, forte histórico familiar de CaP de alto grau ou outros fatores de risco significativos, é improvável que um biomarcador adjuvante altere a decisão de realizar a biópsia. Em contrapartida, em pacientes com PSA discretamente elevado, densidade de PSA muito baixa e ausência de outros fatores de risco, a manutenção do rastreamento é preferível à realização de exames adicionais ou biópsia.
O Stockholm3 é um biomarcador que integra variáveis clínicas, como idade, história familiar, biópsia prévia, toque retal e volume prostático, marcadores séricos, incluindo PSA, fPSA, hK2, MIC1 e MSMB, além de um escore poligênico composto por 254 SNPs. Em estudo prospectivo populacional sueco com 2.293 pacientes com PSA >3 ng/mL ou Stockholm3 suspeito, os pacientes foram randomizados para biópsia sistemática ou estratégia baseada em RNM, na qual aqueles com PI-RADS 3 a 5 eram submetidos a biópsia alvo associada à sistemática. O estudo demonstrou acurácia superior do Stockholm3 em comparação com o PSA, com AUC de 0,76 versus 0,66, além de redução de 34% nas biópsias desnecessárias. Adicionalmente, a estratégia utilizando Stockholm3 ≥0,11 combinada com RNM esteve associada a maior detecção de CaPcs, 3,0% versus 2,1% (RR 1,44; IC95%: 1,15–1,81), menor detecção de tumores indolentes, 0,7% versus 1,4% (RR 0,46; IC95%: 0,32–0,66), e menor número de biópsias.

Estratificação de risco na detecção precoce

Biomarcadores e testes compostos de estratificação de risco

Estratificador de risco	Componentes	Indicação	Acesso / status regulatório	Disponibilidade no Brasil
Prostate Health Index (PHI) **Beckman Coulter** **fleury.com.br (exame)**	• Sangue: PSA total; PSA livre; [-2]proPSA (p2PSA) • PHI = (p2PSA / PSA livre) × √PSA total	Antes da 1ª biópsia e após biópsia negativa (AUA/SUO 2023; NCCN). Aprovação FDA original para homens ≥50 anos, toque retal não suspeito e PSA 4–10 ng/mL.	Aprovado pela FDA (2012); marcação CE. Realizado em qualquer laboratório com plataforma de quimioluminescência compatível.	DISPONÍVEL Oferecido rotineiramente por laboratórios nacionais.
4Kscore test **OPKO Health / BioReference** **4kscore.com**	• Sangue: PSA total; PSA livre; PSA intacto; calicreína humana 2 (hK2) • Clínicos: idade, toque retal, status de biópsia prévia	Antes da 1ª biópsia e após biópsia negativa (AUA/SUO 2023; NCCN desde 2015; EAU desde 2016). Estima probabilidade de CaP Gleason ≥7 na biópsia.	Aprovado pela FDA em 2021 (homens ≥45 anos com PSA alterado para a idade e/ou toque retal anormal). Ensaio realizado em laboratório central (BioReference, EUA).	DISPONÍVEL (envio de amostra para fora do país) Ofertado por laboratórios de apoio no Brasil. Exige centrifugação, congelamento imediato e formulário específico.
IsoPSA **Cleveland Diagnostics** **isopsa.com**	• Sangue: avalia a estrutura (isoformas) do PSA, e não sua concentração • Plataforma IsoClear™ — particionamento em fase aquosa	Antes da 1ª biópsia e após biópsia negativa (AUA/SUO 2023; NCCN desde a versão 1.2022). Indicado para homens ≥50 anos com PSA elevado, para apoiar a decisão de biópsia.	LDT desde 2020; aprovado pela FDA (PMA) em 01/12/2025 como kit de diagnóstico in vitro. Coberto pelo Medicare nos EUA.	NÃO DISPONÍVEL Não foi identificada oferta comercial no Brasil nem representação nacional. Exigiria envio de amostra aos EUA.
Stockholm3 **A3P Biomedical (Karolinska)** **stockholm3.com**	• Biomarcadores sanguíneos: PSA total e livre, razão PSA L/T, hK2, MIC-1 (citocina inibidora de macrófago 1), microseminoproteína-β • Variáveis clínicas: idade, história familiar, biópsia prévia • Escore de risco poligênico (SNPs)	Antes da 1ª biópsia (AUA/SUO 2023 — 1º teste citado em diretriz internacional de rastreio primário desde o PSA). Validado prospectivamente em coorte multiétnica (SEPTA) e em uso populacional na Suécia e Noruega.	Marcação CE. Comercializado no Reino Unido, Suíça, Alemanha e países nórdicos. Não comercializado nos EUA no momento (declarado pelo fabricante como investigational device); estudos SEPTA concluídos.	NÃO DISPONÍVEL Sem laboratório nacional identificado. O fabricante atende “outros mercados” por envio de amostra ao laboratório A3P em Uppsala (Suécia); logística de 24h em tubo EDTA, pouco factível na prática brasileira.

Estratificação de risco na detecção precoce

Biomarcadores e testes compostos de estratificação de risco

Estratificador de risco	Componentes	Indicação	Acesso / status regulatório	Disponibilidade no Brasil
Proclarix **Proteomedix / Onconetix** **proteomedix.com**	• Sangue: trombospondina-1 (THBS1); catepsina D (CTSD) • PSA total; % PSA livre • Idade	Homens com PSA 2–10 ng/mL, toque retal normal e próstata aumentada (volume ≥35 mL) — cenário de "zona cinzenta". Ponto de corte de 10% (sensibilidade ~90% para CaP clinicamente significativo).	CE-IVD / IVDR na União Europeia. Nos EUA, em validação clínica (estudo PRIME, com a Labcorp); ainda sem oferta comercial.	NÃO DISPONÍVEL Comercialização ainda restrita a poucos laboratórios europeus.
SelectMDx **MDxHealth** **mdxhealth.com**	• Urina de 1º jato colhida após toque retal • mRNA de HOXC6 e DLX1 • Clínicos: idade, PSA, densidade de PSA / volume prostático, toque retal, história familiar, biópsia prévia	Antes da 1ª biópsia (AUA/SUO 2023; NCCN desde 2020). Objetivo principal: alto valor preditivo negativo para evitar biópsia.	Marcação CE; LDT nos EUA. Uso rotineiro em vários países europeus.	NÃO DISPONÍVEL Não foi identificado laboratório brasileiro que oferte o teste.
ExoDx Prostate / EPI ("Exo mdx") **MDxHealth (ex-Exosome Diagnostics)** **mdxhealth.com/exo-mdx**	• Urina de 1º jato, SEM necessidade de toque retal • RNA exossomal: PCA3, ERG e SPDEF • Escore independente do PSA	Homens ≥50 anos com PSA 2–10 ng/mL, antes da 1ª biópsia ou após biópsia negativa (AUA/SUO 2023; NCCN). Ponto de corte validado de 15,6.	LDT nos EUA (laboratório CLIA); coleta domiciliar disponível.	NÃO DISPONÍVEL Sem oferta comercial identificada no Brasil.
MyProstateScore 2.0 (MPS2) **Lynx Dx / Universidade de Michigan** **lynxdx.com**	• Urina — painel de 18 transcritos gênicos, incluindo a fusão T2:ERG • Pode ser rodado como teste apenas de biomarcadores ou com fatores clínicos • Colheita com ou sem toque retal, em consultório ou domiciliar	Antes da 1ª biópsia e após biópsia negativa (AUA/SUO 2023). Em urina de 1º jato sem toque retal: AUC 0,81, superior ao PSA isolado e ao PCPTRC; evita 35–42% das biópsias desnecessárias na população geral e 46–51% na re-biópsia.	LDT nos EUA (laboratório CLIA).	NÃO DISPONÍVEL Sem oferta comercial identificada no Brasil.
PCA3 (Progensa) **Hologic / Gen-Probe** **pca3.org**	• Urina de 1º jato colhida após toque retal • Razão entre mRNA de PCA3 e mRNA de PSA (escore PCA3)	Aprovação FDA restrita à decisão de RE-biópsia em homens ≥50 anos com uma ou mais biópsias prévias negativas. Escore <25 associado a menor probabilidade de biópsia positiva.	Aprovado pela FDA — status comercial atual precisa ser confirmado.	Ofertado por laboratórios brasileiros de apoio.
Escore de risco poligênico (PRS) **Diversos consórcios acadêmicos**	• Soma ponderada de centenas de variantes genéticas comuns (SNPs) de pequeno efeito • Não substitui a pesquisa de mutações raras (HOXB13, BRCA2, ATM, CHEK2)	Não deve ser usado isoladamente para indicar biópsia. Utilidade proposta: enriquecer modelos compostos, definir idade de início e intensidade do seguimento.	Sem teste clínico isolado, atualmente incorporado a testes compostos (ex.: Stockholm3) e a protocolos de pesquisa (ex.: BARCODE1).	PESQUISA - Escores derivados majoritariamente de populações de ancestralidade europeia; cautela na extrapolação para a população brasileira.

Estratificação de risco na detecção precoce

Considerações sobre a aplicabilidade de biomarcadores e testes no cenário brasileiro

Cabe registrar o descompasso entre o que as diretrizes internacionais recomendam e o que está efetivamente ao alcance do urologista que atua no Brasil. Dos oito testes reconhecidos pela diretriz AUA/SUO como ferramentas de estratificação antes da biópsia, apenas o Prostate Health Index é oferecido de forma rotineira pela rede laboratorial nacional. O 4Kscore depende de envio de amostra a laboratório central no exterior, com exigências pré-analíticas restritivas que limitam sua reprodutibilidade fora de grandes centros. IsoPSA, Stockholm3, Proclarix, SelectMDx, ExoDx e MyProstateScore 2.0 não possuem, até o momento desta revisão, oferta comercial identificável no país. Soma-se a isso que nenhuma das calculadoras clínicas de risco tem validação publicada em coorte brasileira, e que os escores poligênicos derivam majoritariamente de populações de ancestralidade europeia.
Sugere-se ao painel considerar o registro explícito dessa limitação no texto final, inclusive porque, quando disponíveis, esses exames tendem a ser custeados diretamente pelo paciente. Na prática assistencial brasileira, o eixo da estratificação pré-biópsia segue apoiado em variáveis clínicas amplamente disponíveis — idade, PSA total e livre, densidade de PSA, toque retal, história familiar e biópsia prévia, organizadas por calculadoras de acesso gratuito, com a ressonância magnética multiparamétrica como principal recurso adicional de refinamento, ainda que de distribuição geográfica desigual. Nesse contexto, pode ser útil apresentar os biomarcadores compostos como recurso complementar em situações selecionadas de indefinição diagnóstica, e não como etapa obrigatória do fluxo. A ausência de estudos de validação e recalibração em coortes nacionais permanece uma lacuna a ser sinalizada.

Notas:
1. Agrupamento por momento de uso (AUA/SUO 2023). Antes da 1ª biópsia: PHI, SelectMDx, 4Kscore, ExoDx, MPS/MPS2, Stockholm3 e IsoPSA. Após biópsia negativa: % PSA livre, 4Kscore, PHI, ConfirmMDx (tecido), ExoDx, MPS/MPS2 e IsoPSA. O painel da diretriz reforça que faltam ensaios randomizados comparando os testes entre si e contra a ressonância multiparamétrica.
2. Calibração e população. Todas as calculadoras foram construídas em coortes norte-americanas ou europeias e nenhuma tem validação publicada em população brasileira. A recalibração local altera de forma relevante o desempenho — em validação externa sueca, a mediana de risco estimado para CaP clinicamente significativo foi de 3,3% pelo RPCRC contra 20% pelo PBCG nos mesmos pacientes. Recomenda-se explicitar essa limitação no texto da diretriz.
3. Calculadoras que incorporam ressonância. Existem modelos que integram PI-RADS às variáveis clínicas (ex.: MRI-ERSPC-RC e PLUM), com desempenho superior às calculadoras clínicas puras nas coortes de origem. Não foram incluídos na tabela por não haver ferramenta on-line de acesso público estável verificada para todos eles.
4. Regulação no Brasil. A coluna “Disponibilidade no Brasil” reflete oferta comercial identificável em busca pública (agosto/2026) e não substitui consulta ao cadastro de produtos para diagnóstico in vitro da ANVISA. Recomenda-se checagem formal junto à ANVISA antes da publicação da diretriz.

Princípios do Diagnóstico do Câncer de Próstata

PET-PSMA: na fase diagnóstica, utilizado principalmente para fins de estadiamento, mas pode também ser empregado para identificar com maior precisão a localização de áreas suspeitas e direcionar biópsias. A literatura demonstra sensibilidade combinada de 0,89 e especificidade de 0,56 para a detecção de CaPcs. Em estudo prospectivo com 291 pacientes, a combinação de PET-PSMA e RNM aumentou o VPN em comparação com a RNM isolada, de 72% para 91%, com razão de teste de 1,27 ($p<0,001$). A sensibilidade também foi maior, 97% versus 83% ($p<0,001$), embora a especificidade tenha sido menor, 40% versus 53% ($p=0,011$), indicando que o PET pode atuar como ferramenta adicional para auxiliar na seleção de determinados pacientes que podem evitar biópsia. A classificação do risco da área suspeita pelo PET, denominada PRIMARY score, varia de 1 a 5. A utilização desse escore demonstrou melhora da especificidade e da acurácia diagnóstica para CaPcs. Para PRIMARY 1–2, considerados padrões de baixo risco, em comparação com PRIMARY 3–5, considerados padrões de alto risco, a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram de 88%, 64%, 76% e 81%, respectivamente, enquanto a classificação PI-RADS 2 versus 3–5 na RNM multiparamétrica apresentou 83%, 53%, 69% e 72%, respectivamente.

Por fim, em pacientes com biópsia prévia negativa, a indicação de uma nova biópsia deve ser considerada com cautela, uma vez que biópsias subsequentes apresentam menor rendimento diagnóstico e tendem a detectar tumores menos letais. Dados do Medicare americano demonstram que 38% dos pacientes com uma primeira biópsia negativa foram submetidos a nova biópsia em um período de cinco anos, enquanto a proporção de biópsias positivas caiu de 34% na primeira biópsia para 25% na segunda. Dessa forma, a persistência de PSA elevado isoladamente não deve constituir indicação imediata de rebiópsia. A decisão deve integrar a densidade de PSA, os achados da RNM e, quando necessário, biomarcadores e calculadoras de risco, permitindo uma abordagem mais individualizada e evitando procedimentos desnecessários sem comprometer a detecção de CaP clinicamente significativo.

Classificação TNM (tumor, linfonodos, metástases)

T – Tumor primário (baseado no toque retal)

Tx – Tumor primário não pode ser acessado
T0 – Sem evidência de tumor primário
T1 – Tumor clinicamente clinicamente inaparente, não palpável
- T1a – Achado histológico incidental de tumor em menos de 5% do tecido ressecado
- T1b – Achado histológico incidental de tumor em mais de 5% do tecido ressecado
- T1c – Tumor identificado pela biópsia prostática

T2 – Tumor palpável e confinado à próstata
- T2a – Tumor envolvendo metade ou menos de um lobo
- T2b – Tumor envolvendo mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos
- T2c – Tumor envolvendo ambos os lobos

T3 – Tumor palpável além da cápsula prostática
- T3a – Extensão extraprostática
- T3b – Tumor invade vesícula seminal

T4 – Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes além de vesícula seminal: esfincter externo, reto, músculo levantador do ânus e/ou parede pélvica

N – Lindonodos regionais (pélvico)

Nx – Linfonodos regionais não podem ser acessados
N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1 – Metástase em linfonodos regionais

M – Metástases à distância

M0 – Ausência de metastases à distância
M1 - Metástases à distância
- M1a – Linfonodos não regionais
- M1b – Osso
- M1c – Outros sítios

Brierley et al. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 9th ed. Wiley; 2025.

ISUP (Intrernational Society of Urological Pathology 2014 grade group system)

Escore de Gleason	ISUP
6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8(4+4 ou 3+5 ou 5+3)	4
9-10 (4+5 ou 5+4 ou 5+5)	5

ISUP = International Society of Urological Pathology

Epstein et al. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-252.

Estratificação de risco e Estadiamento

ISUP = International Society of Urological Pathology; PSA = antígeno prostático específico

Baixo risco	Risco intermediário		Alto risco	
	Favorável	**Desfavorável**		**Localmente avançado**
PSA<10ng/mL **e** ISUP 1 **e** cT1-2	PSA<10ng/mL **e** ISUP 2 **e** cT1-2 ou > 50% frag + ISUP 2 **Ou** PSA10-20ng/mL **e** ISUP 1 **e** cT1-2	PSA10-20ng/mL **e** ISUP 2 **e** cT1-2 ou > 50% frag. + ISUP 2 **Ou** ISUP 3 **e** cT1-2	ISUP 4-5 **Ou** PSA>20ng/mL	cT3-4 **Ou** cN+

ESTADIAMENTO

Não necessário exames adicionais

Não necessário exames adicionais

PET-PSMA (preferencial) **ou** Cintilografia óssea + TC de tórax/ abdômen e pelve

PET-PSMA (preferencial) **ou** Cintilografia óssea + TC de tórax/ abdômen e pelve

 Baseado no EAU Guidelines on Prostate Cancer, 2026.

* Aprovação exclusivamente para saúde suplementar

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Localizado

Vigilância ativa

- A vigilância ativa é a conduta preferencial para pacientes com câncer de próstata de baixo risco e expectativa de vida ≥10 anos.
- Em pacientes selecionados com risco intermediário favorável e expectativa de vida >10 anos, a vigilância ativa pode ser considerada, preferencialmente na ausência de padrão cribriforme ou carcinoma intraductal. Na decisão compartilhada, devem ser considerados fatores que aumentam a probabilidade de reclassificação, como densidade de PSA ≥0,15 ng/mL/g, maior número de fragmentos positivos, maior percentual de padrão 4, cinética de PSA mais rápida e IMC elevado. Uma nova biópsia negativa após o diagnóstico reduz a probabilidade de reclassificação.
- Pacientes com maior risco de baixa adesão ao protocolo de seguimento devem ser cuidadosamente aconselhados, sendo que, para alguns, o tratamento definitivo inicial pode ser preferível. A decisão deve sempre envolver o compartilhamento de informações sobre riscos e benefícios entre médico e paciente.
- A confirmação da candidatura à vigilância ativa deve ser realizada por meio de biópsia confirmatória entre 6 e 24 meses após o diagnóstico, sendo que todos os pacientes devem realizá-la em até 3 anos, idealmente precedida de RNM multiparamétrica e incluindo biópsia sistemática.
- O PSA deve ser realizado a cada 6 meses, salvo indicação clínica de intervalo menor, e o toque retal a cada 12 meses.
- A RNM multiparamétrica de repetição deve ser individualizada conforme protocolo, risco, PSA/PSAD e achados anteriores; mas geralmente a cada 12-24 meses. Recomenda-se utilizar PRECISE ou classificação recomendada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia para comparação seriada, sendo que lesões suspeitas devem ser direcionadas para biópsia.
- A biópsia de repetição deve ser realizada a cada 1 a 3 anos, conforme o risco individual, podendo os intervalos ser espaçados após 3 anos em pacientes em vigilância sem progressão.
- O estadiamento metastático, incluindo PET-PSMA, cintilografia óssea e tomografia computadorizada, não deve ser realizado rotineiramente, devendo ser reservado para situações de reclassificação de risco ou presença de sintomas sugestivos. A transição para observação deve ser considerada quando a expectativa de vida cair abaixo de 10 anos.

<u>INDICAÇÃO DE TRATAMENTO</u>

A reclassificação histológica para ISUP ≥2 na biópsia de repetição constitui o principal gatilho para transição ao tratamento em pacientes de baixo risco. Nos pacientes com risco intermediário favorável, os principais gatilhos são a reclassificação histológica, o aumento do percentual de padrão 4, o aumento do volume tumoral ou a elevação da densidade de PSA. A elevação isolada do PSA ou apenas o crescimento de uma lesão em exame de imagem, sem confirmação histológica, não deve motivar isoladamente a suspensão da vigilância ativa. A ansiedade do paciente é um motivo frequente de interrupção da vigilância e, antes de indicar tratamento por esse motivo, deve-se reforçar o aconselhamento sobre a segurança da estratégia.

Vigilância ativa

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	PROTOCOLO DE SEGUIMENTO	RECLASSIFICAÇÃO E INDICAÇÃO DE TRATAMENTO
BAIXO RISCO	- Expectativa de vida ≥10 anos - Ausência de padrão cribiforme ou intra-ductal	• **Biópsia confirmatória** entre 6 e 24 meses após o diagnóstico, precedida de RNM multiparamétrica e incluindo biópsia sistemática. • **PSA** a cada 6 meses • **Toque retal** a cada 12 meses • **RNM multiparamétrica** a cada 1-2 anos; lesão suspeita deve ser dirigida por biópsia. • **Biópsia de repetição** a cada 1-3 anos (podendo ser espaçada por 3 anos em vigilância sem progressão). • Transição para observação quando a expectativa de vida <10 anos.	Reclassificação histológica para ISUP ≥2 na biópsia de repetição

RISCO INTERMEDIÁRIO FAVORÁVEL	Para pacientes selecionados:
	- Expectativa de vida ≥10 anos
	- Ausência de padrão cribiforme ou intra-ductal
	- Sem fatores que aumentam a probabilidade de progressão:
	  • Densidade de PSA ≥0,15 ng/mL/g
	  • >10% de padrão 4
	  • 4 ou + fragmentos positivos
	  • Cinética de PSA mais rápida e IMC elevado
			- Reclassificação histológica
			- Aumento do percentual de padrão 4
			- Aumento do volume tumoral
			- Elevação da densidade de PSA

- Pacientes com maior risco de baixa adesão ao protocolo de seguimento devem ser cuidadosamente aconselhados; para alguns, o tratamento definitivo inicial pode ser preferível.
- A decisão deve sempre envolver compartilhamento de informação sobre riscos e benefícios entre médico e paciente.
- Elevação isolada do PSA, ou apenas crescimento de lesão em exame de imagem sem confirmação histológica, não deve motivar isoladamente a suspensão da vigilância ativa.
- Ansiedade do paciente é um motivo frequente de interrupção da vigilância; antes de indicar tratamento por esse motivo, reforçar o aconselhamento sobre a segurança da estratégia

Vigilância ativa: vantagens e limitações

VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Evita ou adia os efeitos colaterais do tratamento definitivo (incontinência urinária, disfunção erétil)	Parcela relevante dos pacientes acaba sendo tratada ao longo do seguimento, em prazo mais longo
Reduz o sobretratamento de tumores indolentes	Risco, embora baixo, de progressão para doença regional ou metastática
Preserva a qualidade de vida durante o seguimento	Requer adesão a exames periódicos, incluindo o desconforto e os riscos da biópsia repetida
Grande parte dos pacientes elegíveis evita o tratamento por muitos anos	Evidência de longo prazo (10–15 anos) é mais robusta para baixo risco do que para risco intermediário favorável

A decisão deve sempre envolver o compartilhamento de informação sobre riscos e benefícios entre médico e paciente.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Localizado

Prostatectomia radical

A prostatectomia radical é a modalidade cirúrgica de intenção curativa para o câncer de próstata clinicamente localizado. O *Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4* (SPCG-4), randomizou 695 homens para cirurgia ou conduta expectante antes da difusão do rastreamento com antígeno prostático específico (PSA).[1] Após 29 anos, a cirurgia reduziu de forma consistente a mortalidade global, a mortalidade câncer específica e a incidência de metástases a distância.[1] O número necessário para tratar a fim de evitar um óbito foi de 8,4, com ganho médio de 2,9 anos de vida.[1] O benefício foi maior nos homens com menos de 65 anos ao diagnóstico.[1] Na peça cirúrgica, a extensão extracapsular e o escore de Gleason elevado mostraram-se preditores robustos de mortalidade por câncer de próstata (nível de evidência 1b).[1]

Dois ensaios conduzidos na era do PSA trazem novas perspectivas sobre esse resultado. O *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial* (PIVOT) comparou cirurgia e observação em 731 homens e não demonstrou redução significativa de mortalidade global ou específica em quase 20 anos, com diferenças absolutas inferiores a seis pontos percentuais; houve redução clara da progressão de doença, e o benefício em sobrevida, quando presente, concentrou-se nos pacientes de risco intermediário.[2] O ensaio *Prostate Testing for Cancer and Treatment* (ProtecT), que randomizou 1.643 homens com doença detectada por rastreamento para monitorização ativa, cirurgia ou radioterapia, encontrou mortalidade específica em torno de 3% nos três braços após 15 anos.[3] O tratamento radical reduziu à metade a incidência de metástases e de progressão clínica, sem impacto na sobrevida global ou câncer-específica.[3] A coorte era predominantemente de baixo risco, o que limita a extrapolação para doença de risco intermediário e alto (nível de evidência 1b).[2,3]

A revisão sistemática Cochrane consolidou esses dados em quatro ensaios randomizados e 2.635 participantes.[4] Comparada à conduta expectante, a prostatectomia radical provavelmente reduz a mortalidade global, a mortalidade específica e o risco de doença metastática.[4] Comparada à monitorização ativa, não há diferença demonstrável em mortalidade em dez anos, embora persista redução da progressão e das chances de ocorrência da doença metastática (nível de evidência 1a).[4]

O conceito que emerge desse conjunto é que o benefício absoluto da cirurgia é proporcional ao risco basal da doença e à expectativa de vida do paciente, e que sua expressão exige tempo — no SPCG-4, a diferença absoluta em mortalidade global mais que dobrou entre 10 e 23 anos de seguimento.[1-4] Recomenda-se a prostatectomia radical como opção de tratamento primário para o paciente com doença clinicamente localizada, apto ao ato anestésico-cirúrgico e com expectativa de vida igual ou superior a dez anos (grau de recomendação A).[1,4,5] Nos pacientes de risco alto e muito alto, os ensaios clássicos incluíram poucos casos e carecem de poder estatístico; nesse cenário, a cirurgia deve ser indicada como componente de estratégia multimodal previamente planejada, com discussão explícita da probabilidade de radioterapia adjuvante ou de resgate (grau de recomendação B).[5] Para a doença localmente avançada não há evidência randomizada que compare cirurgia e radioterapia; o ensaio SPCG-15 encontra-se em andamento e poderá trazer novas perspectivas sobre o tratamento deste grupo de risco (grau de recomendação C).[5,6]

A prostatectomia radical pode ser realizada por via retropúbica aberta, perineal, laparoscópica pura ou laparoscópica assistida por robô.[5] As vias retropúbica e perineal são consideradas adequadas, e as abordagens laparoscópica e robótica são tidas como comparáveis às convencionais quando executadas por cirurgiões experientes.[5] Ensaio randomizado de fase 3 comparou diretamente as vias aberta e robótica, com 326 homens operados por cirurgiões de alto volume em suas respectivas técnicas.[7,8] Não houve diferença nos escores urinários e sexuais em nenhum momento do seguimento, de seis semanas a 24

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Localizado

Prostatectomia radical

meses, nem nas taxas de margens cirúrgicas positivas.[7,8] As vantagens da via robótica concentraram-se nos desfechos perioperatórios: menor perda sanguínea, menor tempo cirúrgico, internação mais curta, menos eventos adversos intraoperatórios e menos dor nas primeiras semanas.[7] A progressão documentada por imagem foi equivalente entre as vias (nível de evidência 1b).[8]

Metanálises demonstraram menor perda sanguínea e menores taxas de transfusão com as técnicas minimamente invasivas, com risco idêntico de margens positivas, e sugerem vantagem da via robótica na recuperação da continência e da potência em doze meses.[5] Séries populacionais, contudo, não reproduzem de modo uniforme esse benefício funcional.[5] O determinante mais relevante do resultado é a experiência do cirurgião e o volume do serviço, e não a tecnologia empregada.[5,7] A escolha da via deve, portanto, considerar prioritariamente a expertise da equipe e a disponibilidade institucional, orientando-se o paciente a selecionar um cirurgião experiente em vez de uma técnica específica (grau de recomendação B).[5,7,8]

Os feixes neurovasculares estão presentes ao longo de toda a circunferência prostática, predominantemente na sua face posterolateral e conduzem a inervação autonômica aos corpos cavernosos, com contribuição para o complexo esfincteriano externo.[9] Sua preservação melhora a recuperação da função erétil e antecipa o retorno da continência nos primeiros meses após a cirurgia.[9] O risco correspondente é a margem cirúrgica positiva quando há extensão extracapsular (EEC) no lado preservado, situação em que a dissecção rente à cápsula compromete o controle local.[9] A decisão é, portanto, lado a lado, e depende da probabilidade de EEC ipsilateral e da função erétil pré-operatória.[9]

Revisão sistemática de 19 estudos e 15.840 pacientes não identificou nenhum ensaio randomizado sobre as indicações de preservação; toda a evidência disponível é observacional e majoritariamente retrospectiva.[9] Variáveis clínicas ou radiológicas isoladas têm baixa acurácia para prever EEC: em metanálise de 75 estudos, a sensibilidade da ressonância magnética multiparamétrica (RNMmp) foi de cerca de 0,57, com especificidade de 0,91.[9] A RNMmp isolada não exclui com segurança a doença extraprostática, embora modifique o plano cirúrgico em aproximadamente um quarto dos casos e reduza margens positivas quando incorporada ao planejamento.[9] Nomogramas multiparamétricos que combinam PSA, grau ISUP, extensão tumoral nos fragmentos de biópsia e achados de RNMmp superam qualquer variável isolada.[9] Metanálise de 124 estudos e 73.448 pacientes não demonstrou aumento de margens positivas com a preservação quando a seleção considerou localização, volume e grau do tumor, ainda que séries multicêntricas apontem elevação do risco de margem positiva ipsilateral (nível de evidência 2a).[9]

A extensão da preservação também importa. Planos de dissecção mais próximos da próstata e a preservação bilateral associam-se a desfechos funcionais superiores aos da dissecção extrafascial ou unilateral, ao custo de menor margem de tecido periprostático.[9] O plano traçado antes da cirurgia é frequentemente modificado no intraoperatório: em série cirúrgica dedicada ao tema, cerca de metade dos casos teve a técnica alterada, sendo a idade avançada o fator mais associado ao abandono da preservação.[9] O número de biópsias prévias não previu a conversão, dado relevante para os pacientes provenientes de vigilância ativa.[9] Essa instabilidade do plano tem implicação prática: o consentimento deve contemplar explicitamente a possibilidade de mudança de conduta por achados anatômicos intraoperatórios (grau de recomendação C).[9]

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Localizado

Prostatectomia radical

O benefício urinário existe, mas é modesto. Em estudo prospectivo de 91 pacientes operados por um único cirurgião e avaliados com questionários validados, o grupo com preservação de mais de 50% dos feixes obteve escores de função e de incômodo urinário cerca de oito pontos superiores em escala de 100 pontos, diferença considerada clinicamente perceptível.[10] O escore internacional de sintomas prostáticos melhorou nos dois grupos, sem diferença entre eles.[10] Os autores concluem que a preservação não é condição necessária para bom resultado de continência (nível de evidência 2b).[10]

Recomenda-se oferecer a preservação dos feixes neurovasculares aos pacientes com função erétil pré-operatória satisfatória e baixo risco de EEC no lado a ser preservado (grau de recomendação B).[5,9] A decisão deve apoiar-se em nomograma multiparamétrico que incorpore a RNMmp, e não em variáveis clínicas ou de imagem isoladas (grau de recomendação B).[9] Deve-se evitar a preservação diante de doença palpável no lado correspondente, EEC extensa em imagem ou grau ISUP elevado ipsilateral (grau de recomendação B).[5,9] A preservação parcial ou unilateral é alternativa razoável no risco intermediário e em pacientes de alto risco selecionados (grau de recomendação C).[9] O paciente deve ser informado de que a preservação pode implicar a aceitação de risco oncológico adicional, e sua preferência quanto à manutenção das ereções deve ser explicitamente registrada (grau de recomendação C).[9] O exame de congelação intraoperatória dos feixes (NeuroSAFE) aumenta as taxas de preservação e pode reduzir margens positivas, mas exige infraestrutura dedicada e ainda aguarda consolidação do conhecimento para sua utilização (grau de recomendação C).[9]

A incontinência urinária e a disfunção erétil são as morbidades definidoras da prostatectomia radical. A continência recupera-se progressivamente ao longo do primeiro ano; a função erétil recupera-se mais lentamente e de modo habitualmente incompleto.[7,8,11] No ensaio randomizado de Brisbane, os escores urinários e sexuais foram equivalentes entre as vias aberta e robótica em todos os tempos de seguimento, mas ambos os grupos permaneceram distantes do valor basal.[7,8] Aos 24 meses, mais de 90% dos pacientes não usavam absorvente, enquanto menos de 40% referiam ereções suficientes para penetração na maioria das tentativas (nível de evidência 1b).[8]

O estudo LAPPRO, prospectivo, controlado e não randomizado, avaliou 2.431 homens operados em 14 centros por cirurgiões com mais de 100 procedimentos.[11] Aos doze meses, 21% dos pacientes da via robótica e 20% da via aberta eram incontinentes pela definição de troca de ao menos um absorvente por dia, sem diferença após ajuste.[11] A disfunção erétil ocorreu em 70% e 75%, respectivamente, com pequena vantagem para a via robótica que se manteve sob diferentes definições.[11] A magnitude absoluta é o dado relevante para o aconselhamento: a maioria dos homens apresenta comprometimento da função sexual um ano após a cirurgia, qualquer que seja a via (nível de evidência 2b).[11]

Ensaio randomizado brasileiro com 327 pacientes operados em centro de alto volume registrou escores urinários superiores na via robótica até dezoito meses, com taxas de continência de 95,4% contra 78,8% nesse momento.[12] As taxas de potência foram baixas nos dois braços — 30,6% e 6,9% aos seis meses —, resultado que os autores atribuem à ausência de reabilitação peniana e de fisioterapia do assoalho pélvico no serviço.[12] O contraste com os ensaios que não encontraram diferença funcional entre as vias sugere que a disponibilidade de reabilitação e a experiência da equipe pesam mais sobre o desfecho funcional do que a tecnologia empregada (nível de evidência 1b).[7,8,12]

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Localizado

Prostatectomia radical

Metanálise de 16 estudos comparativos e 63.700 pacientes mostrou que os obesos submetidos à prostatectomia robótica têm menor taxa de preservação neurovascular, mais complicações e, em um ano, maior risco de incontinência (risco relativo 1,17) e de impotência (risco relativo 1,08), além de mais margens cirúrgicas positivas (nível de evidência 2a).[13]

Recomenda-se aferir a função urinária e sexual antes e depois da cirurgia com instrumentos validados, como o EPIC e o IIEF ou SHIM, privilegiando o desfecho relatado pelo próprio paciente (grau de recomendação B).[11,12] O paciente deve ser informado, antes da indicação, de que a continência tende a recuperar-se ao longo do primeiro ano, enquanto a recuperação erétil é mais lenta, frequentemente parcial e dependente da função prévia, da idade e do grau de preservação neurovascular (grau de recomendação A).[9,11,12] O planejamento terapêutico deve prever acesso à fisioterapia do assoalho pélvico e à reabilitação peniana, cuja indisponibilidade se associa a resultados funcionais inferiores (grau de recomendação C).[12]

A linfadenectomia pélvica é o método mais acurado de estadiamento nodal, e a detecção de linfonodos comprometidos é proporcional à extensão do template.[5,14] O template estendido compreende as cadeias ilíaca externa, obturatória e hipogástrica; o template limitado restringe-se à fossa obturatória.[14,15] Por décadas, o valor terapêutico do procedimento permaneceu incerto, na ausência de ensaios randomizados adequadamente dimensionados.[14,15]

Ensaio randomizado de fase 3 conduzido pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) alocou 300 homens com doença de risco intermediário ou alto para linfadenectomia estendida ou limitada.[14] A mediana de linfonodos removidos foi de 17 e 3, respectivamente, e a detecção de metástase nodal foi cinco vezes maior no braço estendido (17% contra 3,4%)..[14] A análise exploratória de subgrupo sugeriu benefício da dissecção estendida nos pacientes com grau ISUP 3 a 5 na biópsia, achado gerador de hipótese e limitado pelo seguimento curto (nível de evidência 1b).[14] Na atualização dos dados do trabalho apresentado no Congresso Anual da Associação Americana de Urologia em 2026 (AUA), houve melhor sobrevida livre de recorrência bioquímica nos grupos de ISUP 3-5, bem como melhor sobrevida livre de metástase nos pacientes submetidos à linfadenectomia estendida.[15]

Ensaio randomizado por cluster com 1.432 pacientes comparou os mesmos templates com seguimento mais longo.[16] A recorrência bioquímica foi equivalente entre os braços, mas a dissecção estendida reduziu a incidência de metástase em geral (razão de risco 0,82) e de metástase a distância (razão de risco 0,75), com sobrevida livre de metástase em dez anos de 88% contra 85%.[16] O efeito concentrou-se nos pacientes com linfonodos positivos, o que sugere que a localização anatômica dos linfonodos ressecados, e não apenas o número, determina o resultado.[16] A morbidade adicional foi desprezível: não houve aumento de complicações nem redução da função erétil atribuíveis ao template estendido.[16] Trata-se da primeira evidência de nível 1 de benefício oncológico da linfadenectomia estendida no câncer de próstata (nível de evidência 1b), muito embora seus resultados devam ser interpretados com cautela.[16]

A linfadenectomia deve ser omitida na doença de baixo risco, em que a probabilidade de acometimento nodal é desprezível e o procedimento apenas acrescenta morbidade (grau de recomendação B).[5] Nos demais casos, indica-se quando a probabilidade estimada de invasão linfonodal pelo nomograma de Briganti superar 5% (grau de recomendação B).[5] Quando indicada, a dissecção deve seguir o template estendido, com remoção das cadeias ilíaca externa, obturatória e hipogástrica. [5,16] O achado de doença pN1 deve orientar a discussão de terapia adjuvante ou de resgate e o encaminhamento à decisão multidisciplinar (grau de recomendação B).[5,14]

Considerações cirúrgicas

Princípios da Prostatectomia Radical

DOMÍNIO	RECOMENDAÇÃO
Indicação por expectativa de vida	• Expectativa de vida > 10 anos • Expectativa de vida > 5 anos na categoria de muito alto risco
Via de acesso	• Aberta convencional, laparoscópica pura ou laparoscópica assistida por robô • A escolha depende do volume cirúrgico do cirurgião e do centro de tratamento
Indicações de linfadenectomia estendida	• Risco intermediário favorável com PI-RADS 5 e biópsia sem fusão de imagem e/ou nomograma indicativo • Risco intermediário desfavorável, alto risco ou muito alto risco

Grupo de Risco	Indicação de Linfadenectomia pélvica
Baixo (se não optar por vigilância ativa)	- Não necessário - Considerar se associado com PI-RADS 5 em biópsia sem fusão de imagem e/ou com nomograma indicativo de linfadenectomia
Intermediário	- Considerar se associado com PI-RADS 5 em biópsia sem fusão de imagem e/ou com nomograma indicativo de linfadenectomia
Alto ou Muito alto Risco	Sempre realizar

Linfadenectomia estendida limites: v. ilíaca ext (anterior)., parede pélvica (lateral), parede vesical (medial), assoalho pélvico (posterior), ligamento de Cooper (distal), a. ilíaca interna (proximal).

Considerações cirúrgicas

Prostatectomia radical: preservação da continência urinária e da função erétil

DOMÍNIO	RECOMENDAÇÃO
Continência urinária	• Preservar o maior comprimento uretral possível • Menor tração e manipulação uretral distal ao ápice prostático • A preservação do colo vesical pode ser útil
Função erétil	• Preservação nervosa total no lado não acometido pela doença • Preservação nervosa seletiva conforme o risco de invasão capsular, em pacientes com desejo de manter relações sexuais
Fatores adversos para a reabilitação sexual	• Idade avançada do paciente • Ausência de preservação nervosa adequada • Função erétil deficitária antes do tratamento • No SUS: falta de acesso às medicações orais e/ou intracavernosas

Considerações cirúrgicas

Prostatectomia radical de resgate e tratamento perioperatório

DOMÍNIO	RECOMENDAÇÃO
Prostatectomia radical de resgate	• Expectativa de vida >10 anos • Biópsia confirmatória após tratamento primário com radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia ou HIFU • Via aberta, laparoscópica pura ou assistida por robô, conforme o volume cirúrgico do cirurgião e do centro • Explicar ao paciente os maiores riscos de incontinência, impotência e estreitamento de uretra
Indicação do tratamento perioperatório	• Expectativa de vida >10 anos na categoria de alto risco • Expectativa de vida >5 anos na categoria de muito alto risco e/ou doença localmente avançada
Apalutamida neoadjuvante e adjuvante (6 + 6 meses, âmbito privado) — objetivos	• Ganho de resposta patológica completa (10×) • 20% de ganho em sobrevida livre de metástases • 29% de ganho em sobrevida livre de eventos • 35% de ganho de tempo até o tratamento subsequente

Princípios Radioterápicos do Tratamento do Câncer de Próstata

Radioterapia primária no câncer de próstata localizado

Indicação clínica

A radioterapia definitiva é tratamento curativo padrão, com evidência de nível 1, para pacientes com câncer de próstata localizado nos quais esteja indicado tratamento ativo. No ProtecT, único ensaio randomizado que comparou diretamente prostatectomia, radioterapia e monitoramento ativo, a mortalidade específica por câncer de próstata em quinze anos foi de 2,2% após cirurgia e 2,9% após radioterapia (p = 0,53), com metástases em 4,7% e 5,0% [3]. Cirurgia e radioterapia devem, portanto, ser apresentadas ao paciente como alternativas de eficácia oncológica equivalente.

A radioterapia pode ser externa, com fracionamento convencional, hipofracionado moderado ou ultra-hipofracionado (SBRT, do inglês stereotactic body radiation therapy), braquiterapia isolada, ou a combinação das duas, associada ou não a terapia de privação androgênica (TPA) conforme o grupo de risco. A indicação considera expectativa de vida, extensão tumoral, PSA, grupo de grau, sintomas urinários, função intestinal e erétil, comorbidades e preferência informada. Todo paciente elegível para tratamento local deve ter acesso à avaliação por radio-oncologista antes da decisão terapêutica [1,2].

Idade, qualidade de vida e toxicidade

Idade jovem, isoladamente, não é contraindicação à radioterapia e não determina a modalidade. O ProtecT randomizou homens de 50 a 69 anos [3]. Nos mais jovens a conversa precisa contemplar a janela longa de acompanhamento, a possibilidade e tipos de toxicidade tardia entre as modalidades. Não existe limite etário nos estudos nem nas diretrizes.

Os desfechos funcionais são hoje o principal eixo da decisão compartilhada. No seguimento de 7 a 12 anos do ProtecT, o uso de absorventes por perda urinária ocorreu em 3% a 8% dos irradiados e em 18% a 24% dos operados, e a perda fecal foi mais frequente após irradiação, 12% contra 6% aos 12 anos [4]. No PACE-A, que randomizou pacientes de baixo e intermediário risco entre SBRT e prostatectomia, aos dois anos, o uso de absorventes foi aproximadamente 87% menor com SBRT, e o escore de continência urinária foi superior [5]. O PACE-A randomizou apenas 123 pacientes, o que amplia os intervalos de confiança, mas a direção dos efeitos é coerente com a do ProtecT.

O risco de segunda neoplasia pélvica após radioterapia externa existe e deve ser mencionado, embora seja pequeno e não deva ser usado como contraindicação a modalidade. Em metanálise de 21 estudos observacionais, as taxas absolutas relatadas variaram de 0,1% a 3,8% para bexiga e de 0,3% a 4,2% para cólon e reto, magnitude similar ou inferior à de complicações perioperatórias de mesma grandeza de gravidade. [6].

Controle local e possibilidades de resgate

O receio de que a radioterapia elimine qualquer opção curativa posterior não corresponde à prática atual. Em coorte da era de escalonamento de dose, a incidência cumulativa em oito anos de recorrência local como primeiro sítio de falha foi de 3,5%, 9,8% e 14,6% nos grupos de baixo, intermediário e alto risco [7], e séries modernas e ensaios randomizados confirmam elevado controle intraprostático [8,9]. A maior parte dos pacientes não precisará de tratamento local adicional. Quando a falha local ocorre, prostatectomia de resgate, braquiterapia, SBRT de reirradiação, crioterapia e HIFU são viáveis em casos selecionados [10-12]. Importante confirmar histologia da doença local e exclusão de doença metastática.

Princípios Radioterápicos do Tratamento do Câncer de Próstata

Radioterapia primária no câncer de próstata localizado

Conduta por grupo de risco

Baixo risco. A vigilância ativa é preferencial para a maioria dos homens. Quando se decide por tratamento, seja por progressão durante a vigilância, impossibilidade de seguimento adequado ou escolha informada, radioterapia externa ou braquiterapia isolada são opções curativas. Não se recomenda associar TPA nem irradiar eletivamente os linfonodos pélvicos.

Risco intermediário favorável. Radioterapia externa hipofracionada ou ultra-hipofracionada e braquiterapia isolada são opções curativas, não havendo indicação de radioterapia nodal eletiva nesse cenário, e a TPA não deve ser acrescentada de rotina.

Risco intermediário desfavorável. Recomenda-se radioterapia externa com TPA por quatro a seis meses. No RTOG 0815, seis meses de bloqueio não melhoraram a sobrevida global, que era o desfecho primário, mas reduziram a falha bioquímica (HR 0,52), as metástases a distância (HR 0,25) e a mortalidade por câncer de próstata (HR 0,10). Há, portanto, evidência de nível 1 de ganho nos desfechos oncológicos intermediários, que deve ser pesada contra o aumento de eventos adversos agudos grau 3 ou maior, de 2% para 12% [13]. A SBRT é alternativa aceitável nesse grupo, com ou sem TPA, em serviços experientes. A braquiterapia pode ser usada em monoterapia ou como reforço em pacientes selecionados, desde que sintomas urinários, volume glandular e principalmente experiência do centro sejam adequados.

Alto risco. O padrão é radioterapia externa com TPA prolongada, em geral por 18 a 36 meses. Em metanálise de dados individuais de 12 ensaios e 10.853 pacientes, acrescentar TPA melhorou a sobrevida livre de metástases (HR 0,83), assim como prolongar a fase adjuvante (HR 0,84), independentemente da idade, do grupo de risco e da dose [14]. Dezoito meses são razoáveis quando comorbidades ou toxicidade tornam 36 meses pouco desejáveis [15]. O alvo deve incluir próstata e vesículas seminais. O reforço com braquiterapia aumenta o controle bioquímico, eleva a toxicidade geniturinária e não demonstrou ganho de sobrevida, devendo ficar restrito a centros experientes [16]. Quando a lesão dominante é bem definida na ressonância, o reforço focal externo também melhora o controle bioquímico [8].

Irradiação nodal eletiva. A decisão deve ser individualizada. Metanálise de quatro ensaios randomizados, com 4.465 pacientes, não demonstrou benefício em sobrevida global, recorrência bioquímica ou metástases. A heterogeneidade foi alta e decorreu quase inteiramente do POP-RT, único ensaio positivo e conduzido em população de alto risco estadiada com PSMA; ao excluí-lo, a heterogeneidade desaparece e os resultados permanecem neutros [17]. Na prática, pesam o risco estimado de doença nodal microscópica, o estadiamento por PET-PSMA e a toxicidade esperada do campo ampliado.

Muito alto risco não metastático. Radioterapia e TPA prolongada permanecem a base. No STAMPEDE, esse grupo incluiu pacientes com linfonodos positivos ou, quando N0, com pelo menos dois dos critérios cT3-T4, escore de Gleason 8-10 e PSA maior ou igual a 40 ng/mL. Nessa população, acrescentar abiraterona com prednisolona por dois anos elevou a sobrevida livre de metástases em seis anos de 69% para 82% (HR 0,53) e melhorou a sobrevida global (HR 0,60) [18]. É evidência de nível 1 restrita a esse subgrupo, e não indicação indiscriminada, exigindo avaliação cardiovascular, hepática e metabólica.

Técnica

A radioterapia externa deve utilizar IMRT ou VMAT com planejamento tomográfico tridimensional. A IGRT diária é preferencial em todos os esquemas e indispensável na SBRT, na qual também se recomenda controle intrafração. A fusão com ressonância magnética melhora a definição da próstata, das vesículas seminais, da lesão dominante e dos órgãos de risco. São necessários protocolos reprodutíveis de enchimento vesical e esvaziamento retal, além de um programa formal de qualidade.

Princípios Radioterápicos do Tratamento do Câncer de Próstata

Fracionamento
O hipofracionamento moderado é preferencial para a maioria dos pacientes. O esquema de 60 Gy em 20 frações tem a base randomizada mais robusta e eficácia semelhante à do fracionamento convencional [19]. Metanálise de dados individuais de sete ensaios não encontrou diferença em sobrevida livre de progressão e mostrou que os esquemas isodose, como o de 60 Gy em 20 frações, devem ser preferidos aos hipofracionados com escalonamento de dose, associados a maior toxicidade intestinal [20]. Recomendações brasileiras já incorporaram esse padrão [21].

Radioterapia estereotáxica extracraniana (SBRT)

A SBRT, com doses de 36,25 a 40 Gy em cinco frações ou dose de 42,7 Gy em sete frações, é opção definitiva para doença de baixo e intermediário risco em centros experientes. No PACE-B, 8,4% dos participantes tinham baixo risco e 91,6% risco intermediário, e a TPA não foi permitida. Com seguimento mediano de 74 meses, a sobrevida livre de falha bioquímica ou clínica em cinco anos foi de 95,8% com SBRT e 94,6% no braço controle, confirmando não inferioridade [9].
No HYPO-RT-PC, que incluiu pacientes de risco intermediário e alto sem TPA, o seguimento de dez anos confirmou a não inferioridade do esquema de sete frações, com sobrevida livre de falha de 72% contra 65%, HR ajustado de 0,84 (IC 95% 0,69-1,03) e toxicidade tardia semelhante [22]. O conjunto sustenta controle durável com ultra-hipofracionamento, mas não autoriza omitir a TPA de forma generalizada, sobretudo porque a amostra de alto risco é pequena. No alto e no muito alto risco, em especial quando a pelve será tratada, esquemas de cinco frações não devem ser empregados de rotina, por ora, fora de protocolos ou de serviços com experiência específica.
Contraindicações e precauções
Contraindicações absolutas à radioterapia externa são excepcionais. Incluem síndromes de extrema radiossensibilidade, como a ataxia-telangiectasia, e a impossibilidade de obter um plano que respeite limites seguros para os órgãos de risco. Irradiação pélvica prévia, doença inflamatória intestinal ativa, doença importante do tecido conjuntivo e obstrução urinária grave não controlada são contraindicações relativas. Na braquiterapia, risco anestésico ou hemorrágico inaceitável, impossibilidade de acesso retal e defeito extenso após ressecção transuretral podem impedir o implante; próstata volumosa, lobo mediano proeminente e principalmente sintomas urinários intensos costumam ser limitações relativas e devem ser individualizadas de forma multidisciplinar [1].
Síntese da recomendação
A radioterapia deve ser oferecida como tratamento curativo padrão sempre que houver indicação de terapia ativa, com eficácia oncológica equivalente à da cirurgia na doença localizada. Modalidade, fracionamento, uso de TPA e intensificações são definidos pelo grupo de risco e pelas condições clínicas, e IMRT ou VMAT com IGRT diária é preferencial. Idade jovem não exclui radioterapia, e uma eventual falha local mantém possibilidades de resgate. Os desfechos urinários, sexuais e intestinais devem constituir a base da discussão sobre qualidade de vida e da decisão compartilhada.

Princípios Radioterápicos do Tratamento do Câncer de Próstata

Radioterapia pós-prostatectomia

Adjuvante ou resgate precoce

Para a maioria dos pacientes com fatores patológicos adversos, observação com PSA ultrassensível e radioterapia de resgate precoce é a conduta preferencial. RADICALS-RT, RAVES e GETUG-AFU 17, reunidos na metanálise ARTISTIC com 2.153 pacientes, não mostraram ganho da radioterapia adjuvante em sobrevida livre de eventos (HR 0,95), que ainda aumentou a toxicidade geniturinária. Nos braços de observação, menos da metade dos homens precisou ser irradiada [1-4].

Muito alto risco e doença pN1

Esses ensaios incluíram sobretudo tumores Gleason 7 (77,6%) e poucos ou nenhum paciente pN1 [4], e suas conclusões não se estendem automaticamente a esse grupo. Há sugestão de benefício da adjuvância: em coorte de 26.118 homens, a radioterapia adjuvante associou-se a menor mortalidade global em Gleason 8-10 com pT3-4 (HR 0,33) e também quando incluídos os pN1 (HR 0,66) [5]. Esses pacientes devem ser encaminhados precocemente ao radio-oncologista para discussão de tratamento adjuvante.

Momento de início

Aguardam-se em geral três a seis meses após a cirurgia, com continência urinária recuperada ou estabilizada e anastomose cicatrizada. Nos ensaios, a radioterapia adjuvante foi iniciada em até seis meses [1-3].

Radioterapia de resgate

Indicação e PSA. Indicada no PSA persistente e na recidiva bioquímica, sem aguardar elevação progressiva. No RADICALS-RT, o resgate foi iniciado com PSA de 0,1 ng/mL ou mais, ou com três elevações consecutivas [1]. Cada 0,1 ng/mL de PSA no início do resgate corresponde a perda média de 2,6% na sobrevida livre de recidiva [6]. Acima de 0,5 ng/mL, a incidência em dez anos de metástases (25% contra 13%) e de mortalidade câncer-específica (13% contra 6%) praticamente dobra, e cada duplicação do PSA aumenta também a mortalidade global [7]. O ideal é tratar com PSA de **até 0,2 ng/mL** e não ultrapassar 0,5 ng/mL. O PET-PSMA deve ser feito quando não atrasar o tratamento e paciente tiver condições de realizar; PET negativo com PSA baixo não justifica adiar a radioterapia [8].

Dose. A dose recomendada no fracionamento convencional é de 64-72Gy**.** O hipofracionamento no contexto pós-operatório tem se mostrado seguro e eficaz em estudos randomizados, e os esquemas mais bem estudados são os do RADICALS-RT, em que se prescreve 52,5 Gy em 20 frações[1]; e do NRG-GU003 em que se prescreve 62,5 Gy em 25 frações. É importante observar que as doses biologicamente efetivas são diferentes entre os diversos estudos, e existe uma relação entre dose e toxicidade genitourinária tardia grau 3 [9].

Princípios Radioterápicos do Tratamento do Câncer de Próstata

Radioterapia de resgate

TPA. No SPPORT, a sobrevida livre de progressão em cinco anos foi de 70,9% com leito isolado, 81,3% com TPA por quatro a seis meses e 87,4% com TPA e pelve [10]. No RTOG 9601, 24 meses de bicalutamida melhoraram a sobrevida global (HR 0,77), porém é um esquema não mais recomendável atualmente [11]. Classificadores genômicos como o Decipher ajudam a identificar quem se beneficia da TPA [12]; na sua ausência, o PSA pré-resgate é o melhor preditor. O PSA pré-resgate é prognóstico e também preditivo do benefício da TPA. No RTOG 9601, a bicalutamida não melhorou a sobrevida global com PSA de até 0,6 ng/mL e só trouxe ganho acima desse valor (HR 0,61 entre 0,61 e 1,5 ng/mL e HR 0,45 acima de 1,5 ng/mL) [13]. Em populações com PSA predominantemente baixo, a sobrevida global foi praticamente igual com ou sem TPA: 76% contra 77% em 12 anos no RTOG 9601 (PSA de 0,2 a 1,5 ng/mL), 85% contra 86% em 10 anos no GETUG-AFU 16 e 90% em ambos os braços em 8 anos no SPPORT. A TPA curta, porém, melhorou o controle bioquímico da doença, com pequeno impacto em sobrevida livre de metástase (3,2-5,7% em 10 anos) [10,13,16,17]. Com PSA de até cerca de 0,5 ng/mL, o benefício da TPA é limitado, e a decisão deve ser individualizada, considerando os fatores clínico-patológicos e, se disponível, o classificador genômico [12]. Acima de 0,6 ng/mL o uso TPA está mais recomendado, a depender de expectativa de vida e comorbidades associadas. [13,15].

Princípios Radioterápicos do Tratamento do Câncer de Próstata

Modalidadex	Dose total	Fracionamento	Mecanismo / princípio	Indicação / cenário de uso
RT externa convencional (IMRT/VMAT + IGRT)	76–80 Gy	1,8–2,0 Gy/fração (38–44 frações)	Radiação ionizante: quebra de fita do DNA e morte celular mitótica; TPA potencializa o efeito (radiossensibilização).	Todos os grupos de risco; amplamente substituída pelo hipofracionamento moderado.
Hipofracionamento moderado	60 Gy; 70 Gy	20 frações de 3 Gy; 28 frações de 2,5 Gy	Explora a baixa razão α/β do CaP (~1,5 Gy).	Preferencial para a maioria dos pacientes (CHHiP, PROFIT, RTOG 0415).
SBRT (ultra-hipofracionamento)	36,25 Gy (até 40 Gy na próstata); 42,7 Gy	5 frações; 7 frações (3×/semana)	Doses ablativas por fração, com alta conformação e IGRT.	Baixo e intermediário risco em centros experientes (PACE-B, HYPO-RT-PC); alto risco/pelve apenas em protocolos.
Braquiterapia LDR (^{125}I)	145 Gy (monoterapia); 110–115 Gy (reforço)	Implante permanente; reforço após RT externa 45–46 Gy	Fontes intersticiais: alta dose conformada com rápida queda de dose.	Monoterapia: baixo e intermediário favorável; reforço: intermediário desfavorável e alto risco (ASCENDE-RT).
Braquiterapia HDR (^{192}Ir)	27 Gy (monoterapia); 15 Gy (reforço)	2 frações; 1 fração após RT externa (ex.: 46 Gy/23 ou 37,5 Gy/15)	Fonte temporária de alta taxa de dose.	Monoterapia em baixo/intermediário risco; reforço no intermediário desfavorável e alto risco.
RT pélvica eletiva	45–50 Gy	1,8–2,0 Gy/fração (POP-RT: 50 Gy/25 frações)	Tratamento de doença linfonodal microscópica.	Alto/muito alto risco com risco nodal relevante e cN1 (decisão individualizada).
RT de resgate do leito prostático	64–72 Gy (≥64 Gy); 52,5 Gy (hipofracionado)	32–36 frações de 2 Gy; 20 frações de 2,62 Gy (RADICALS)	Erradicação de doença residual/recorrente no leito.	PSA persistente ou RBQ pós-PR, idealmente com PSA ≤0,5 ng/mL; ± TPA (4–6 ou 18–24 meses) e pelve conforme risco (SPPORT, RADICALS-HD).
RT do tumor primário no CPHSm	55 Gy; 36 Gy	20 frações diárias; 6 frações semanais de 6 Gy	Controle local e possível efeito sistêmico pela redução da carga tumoral.	CPHSm sincrônico de baixo volume (STAMPEDE braço H, PEACE-1).
MDT – SBRT de oligometástases	Ex.: 30 Gy; 24 Gy; 35–40 Gy	3 frações; 1 fração; 5 frações (ORIOLE: 19,5–48 Gy em 3–5 frações)	Ablação de lesões visíveis (PET-PSMA).	Oligorrecorrência metacrônica (≤3–5 lesões): adia TPA e melhora SLP (STOMP, ORIOLE, EXTEND, RADIOSA).
RT paliativa óssea	8 Gy; 20 Gy; 30 Gy	1 fração; 5 frações; 10 frações	Controle local tumoral e analgesia.	Dor óssea (8 Gy/1 fração com analgesia equivalente, maior taxa de retratamento); compressão medular, fratura patológica e pós-operatório.

IMRT/VMAT: RT de intensidade modulada/arco volumétrico; IGRT: RT guiada por imagem; LDR/HDR: baixa/alta taxa de dose. Associação e duração da TPA conforme grupo de risco.

Terapia focal (HIFU, crioterapia): elegibilidade, seguimento e manejo da falha

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	PROTOCOLO DE SEGUIMENTO	SUSPEITA DE FALHA	CLASSIFICAÇÃO DA FALHA	CONDUTA
• **Lesão visível** à RNM • **Doença unilateral** • **Concordância** RNM/biópsia/anatomopatológico • Ausência de doença contralateral significativa • Sem extensão extracapsular provável ou metástases • Decisão compartilhada e desejo de preservação de qualidade de vida	• **PSA** 3/3 meses no 1º ano; depois 6/6 meses • **RNM** 6–12 meses e depois conforme risco • **Biópsia de controle** até 12 meses • Avaliação urinária e sexual • IPSS, IIEF e/ou EPIC quando disponível	• PSA alterado **ou** • RNM suspeita **ou** • Biópsia positiva	Persistência / recidiva in-field Tumor viável dentro da área tratada → falha ablativa	• Re-estadiamento e tratamento de resgate - Prostatectomia radical - Radioterapia ± TPA
			Recidiva out-field Tumor fora da área tratada → falha de seleção/mapeamento ou nova doença	• Vigilância em doença clinicamente insignificante selecionada • Nova terapia focal em casos selecionados • Prostatectomia radical de resgate • Radioterapia de resgate± TPA • Terapia sistêmica conforme cenário
			Progressão Doença de maior risco, extensão local avançada, linfonodal ou metastática	• Tratamento segundo re-estadiamento

PSA isolado não deve definir falha após terapia focal; correlacionar com imagem, biópsia e contexto clínico.

Definições essenciais nos cenários do câncer de próstata

Pós-tratamento local: persistência e recorrência bioquímica

Conceito	Definição	Implicação clínica
PSA persistente pós-PR	Ausência de queda a nível indetectável: PSA ≥0,1 ng/mL entre 4 e 8 semanas após a PR.	Avaliação precoce e estratégia multimodal individualizada.
Recorrência bioquímica (RBQ) pós-PR	PSA ≥0,2 ng/mL confirmado, após nadir indetectável (<0,1 ng/mL).	Re-estadiamento e RT de resgate precoce.
RBQ pós-RT (Phoenix)	PSA ≥ nadir + 2 ng/mL, com 3 elevações consecutivas com intervalo mínimo de 3 meses (critério de Phoenix).	Re-estadiamento, biópsia e definição terapêutica.
Tempo de duplicação do PSA (PSADT)	Tempo para o PSA dobrar: calculadoras *online* usadas quando PSA>0,1.	Marcador prognóstico contínuo.
RBQ de baixo × alto risco (EAU)	**Alto risco** Pós-PR: PSADT ≤12 meses ou ISUP 4–5 (patológico). Pós-RT: intervalo até a falha ≤18 meses ou ISUP 4–5 (biópsia).	Baixo risco: monitorização ou RT de resgate sem TPA; alto risco: RT de resgate + TPA (4–6 ou 18–24 meses) e considerar tratamento de cadeias ganglionares.
Segunda RBQ de alto risco não-metastática	Após esgotadas as possibilidades terapêuticas locorregionais: PSADT ≤9 meses; PSA ≥1 ng/mL pós-PR ou ≥2 ng/mL acima do nadir pós-RT; sem metástases à imagem convencional; testosterona não castrada.	Enzalutamida + TPA (ganho de SLM e de SG).

PR: prostatectomia radical; RT: radioterapia; RBQ: recorrência bioquímica; PSADT: tempo de duplicação do PSA; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não metastático.

Tratamento da recidiva bioquímica

Avaliação do risco e tratamento de resgate

Cenário	Baxo risco	Alto risco	Conduta
Após prostatectomia	**PSADT >12 meses E ISUP 1–3** PSA baixo; recorrência tardia Margens +; pN0; sem invasão de VS Decipher® <0,6; MMAI baixo	**PSADT ≤12 meses OU ISUP 4–5** PSA persistente/elevado Margens −; invasão de VS; pT3–4; pN1 Decipher® >0,6; MMAI alto	**Baixo:** RT precoce do leito, geralmente sem TPA **Alto**: RT do leito ± pelve*; avaliar TPA por 4–6 meses (intermediário) ou 18–24 meses (alto)
Após radioterapia	**Recorrência >18 meses E ISUP 1–3** PSA baixo; PSADT longo Doença localizada na imagem Decipher® <0,6; MMAI baixo	**Recorrência <18 meses OU ISUP 4–5** PSA persistente/elevado; PSADT curto Doença localmente avançada Decipher® >0,6; MMAI alto	**Unifocal/baixo volume**: HIFU, crioterapia ou SBRT focal **Multifocal/extensa:** prostatectomia ou reirradiação de toda a glândula Extensão extraprostática: reavaliar intenção curativa e considerar terapia sistêmica
Intensificação sistêmica	-	PSA >0,5 ng/ml ou múltiplos fatores de alto risco	Ponderar intensificação; ARPI não é rotina. Considerar estudo clínico

* Irradiação pélvica conforme risco linfonodal, PET-PSMA e anatomopatológico.

Princípios do Tratamento da Persistência e Recorrência Bioquímica

1. Definições e estratificação de risco

- Após PR, PSA persistente corresponde à ausência de queda para níveis indetectáveis, sendo usualmente considerado PSA ≥0,1 ng/mL entre 4 e 8 semanas. A RBQ clássica após resposta inicial indetectável é definida, para padronização, por PSA ≥0,2 ng/mL confirmado. Esses critérios, entretanto, não devem ser confundidos com o momento ideal de intervenção: em pacientes de maior risco, a radioterapia de resgate pode ser indicada antes de PSA atingir 0,2 ng/mL.

- **Após RT,** a definição de Phoenix (PSA ≥2 ng/mL acima do nadir) permanece o padrão para caracterizar RBQ, mas não deve funcionar como barreira absoluta à investigação precoce em pacientes jovens, com elevação progressiva, PSADT desfavorável e potencial candidatura a tratamento local de resgate.

- **Estratificação.** O tempo de duplicação do PSA (PSADT) é um dos marcadores prognósticos mais consistentes e deve ser interpretado como variável contínua. Pontos de corte diferentes respondem a perguntas clínicas diferentes: PSADT ≤12 meses é um fator de alto risco no contexto da RT de resgate pós-PR, enquanto PSADT ≤9 meses foi utilizado para selecionar pacientes de alto risco em EMBARK e PRESTO. Grupo de grau ISUP 4–5, invasão de vesículas seminais, estádio pT3b-4, comprometimento linfonodal, recorrência precoce e PSA persistente reforçam risco de progressão sistêmica.

2. Avaliação diagnóstica e papel do PET-PSMA

O reestadiamento deve ser realizado quando seu resultado puder modificar o tratamento. O PET-PSMA é o método de imagem preferencial na maioria dos pacientes com RBQ candidatos a intervenção, por sua maior sensibilidade para doença local, nodal e distante em baixos níveis de PSA. A RNM multiparamétrica permanece complementar, especialmente para caracterização de recorrência local e planejamento de biópsia após RT.

Princípio fundamental: PET-PSMA negativo não exclui doença microscópica e não deve contraindicar nem retardar a RT de resgate clinicamente indicada após PR. Da mesma forma, não se deve postergar tratamento potencialmente curativo apenas para aumentar a taxa de positividade do exame.

Após RT, PET-PSMA e RNM devem ser usados de forma complementar para excluir doença extraprostática e localizar a recorrência intraprostática. Antes de qualquer tratamento local secundário pós-RT, recomenda-se confirmação histológica, preferencialmente com biópsias dirigidas às áreas suspeitas e amostragem adequada da glândula.

3. Primeira recorrência bioquímica após prostatectomia radical

A estratégia contemporânea favorece monitorização com RT de resgate precoce, em vez de RT adjuvante rotineira, para a maioria dos pacientes que atingem PSA indetectável após PR. RADICALS-RT, RAVES e GETUG-AFU 17, consolidados pela metanálise ARTISTIC, demonstraram que uma política de resgate precoce evita tratamento desnecessário sem comprometer o controle oncológico em pacientes selecionados.

Momento da RT de resgate. A probabilidade de sucesso diminui progressivamente com o aumento do PSA. Uma vez definida a indicação, a RT deve ser iniciada enquanto o PSA permanece baixo; PSA ≤0,5 ng/mL deve ser entendido como limite superior de oportunidade, não como valor que se deve aguardar.

Princípios do Tratamento da Persistência e Recorrência Bioquímica

Associação com TPA. Não deve ser universal. GETUG-AFU 16 demonstrou benefício de 6 meses de goserrelina associada à RT de resgate; RTOG 9601 demonstrou benefício de 24 meses de bicalutamida, particularmente em pacientes de maior risco; SPPORT mostrou melhora do controle com TPA curta e, no braço mais intensificado, irradiação pélvica. A indicação deve considerar PSA pré-RT, PSADT, ISUP, invasão de vesículas seminais, estádio patológico e risco nodal.
Duração da TPA. Quando indicada terapia curta, 4–6 meses constituem duração respaldada por ensaios clínicos. RADICALS-HD demonstrou que 6 meses não melhoraram claramente a sobrevida livre de metástases em relação à ausência de TPA na população estudada, enquanto 24 meses melhoraram a sobrevida livre de metástases em comparação com 6 meses. Assim, TPA prolongada (aproximadamente 18–24 meses) deve ser reservada a pacientes de maior risco, após ponderação de toxicidade, comorbidades e recuperação hormonal.
Irradiação pélvica. Deve ser considerada em pacientes com risco significativo de doença linfonodal microscópica ou linfonodos pélvicos identificados por imagem, geralmente associada à TPA. SPPORT sustenta essa intensificação em pacientes selecionados, não o tratamento pélvico universal.

4. PSA persistente após prostatectomia
PSA persistente representa fenótipo de maior risco e deve ser separado da RBQ tardia. Está associado a maior frequência de pT3-4, invasão de vesículas seminais, linfonodos positivos e ISUP elevado. A avaliação deve ser precoce e incluir revisão anatomopatológica, PSADT e PET-PSMA. Na ausência de doença distante e em pacientes candidatos a tratamento curativo, deve-se considerar abordagem multimodal pós-operatória.
O nível de certeza é inferior ao da RBQ clássica: GETUG-AFU 16 e RADICALS-HD excluíram pacientes com PSA persistente; RTOG 9601 e SPPORT incluíram parte desses pacientes, mas não forneceram análises específicas suficientemente robustas. Por isso, a recomendação de RT ± TPA neste cenário deve ser individualizada e não receber a mesma força metodológica atribuída à RBQ após PSA inicialmente indetectável.

5. Recorrência após radioterapia
A primeira decisão é distinguir recorrência intraprostática potencialmente curável de doença regional ou sistêmica. Pacientes com PSA progressivamente crescente e expectativa de vida adequada podem ser investigados antes de Phoenix quando o resultado puder permitir resgate local.
Na suspeita de doença confinada à próstata, PET-PSMA e RNM multiparamétrica devem preceder biópsia. Havendo confirmação histológica e ausência de metástases, as opções incluem prostatectomia radical de resgate, crioterapia, HIFU e reirradiação com braquiterapia HDR/LDR ou SBRT. Nenhuma modalidade demonstrou superioridade oncológica em ensaios randomizados. A metanálise MASTER encontrou controle livre de recorrência em 5 anos aproximadamente entre 50% e 60% entre as modalidades, com diferenças de toxicidade e importante heterogeneidade.
A seleção deve considerar extensão e lateralidade da recorrência, função urinária, toxicidade residual da RT inicial, anatomia, intervalo desde o tratamento, PSA, PSADT, expectativa de vida e experiência do centro. A prostatectomia oferece estadiamento completo, porém maior morbidade urinária e sexual. Reirradiação moderna é uma alternativa curativa relevante em centros experientes. Crioterapia e HIFU são opções em pacientes selecionados, com evidência menos madura. Terapias focais podem ser consideradas quando houver elevada concordância entre RNM, PET-PSMA e biópsia. TPA não deve substituir automaticamente um resgate local potencialmente curativo nem ser adicionada rotineiramente a toda terapia local secundária.

Princípios do Tratamento da Persistência e Recorrência Bioquímica

6. Segunda recorrência bioquímica após esgotamento das opções locais
Após PR seguida de RT de resgate, ou após esgotamento/contraindicação das opções locais, a nova elevação do PSA deve levar ao reestadiamento e estratificação de risco. Em pacientes N0M0 de baixo risco, especialmente PSADT >9 meses e ausência de outros fatores adversos, a monitorização é preferível ao início rotineiro de TPA.
EMBARK. Em RBQ de alto risco (PSADT ≤9 meses, sem metástases por imagem convencional e após tratamento local máximo apropriado), enzalutamida associada à TPA melhorou significativamente a sobrevida livre de metástases em comparação com TPA isolada; enzalutamida em monoterapia também melhorou esse desfecho, porém com perfil específico de toxicidade mamária e benefício de sobrevida global menos estabelecido. A estratégia do estudo incluiu interrupção planejada do tratamento em respondedores, devendo-se evitar extrapolação automática para TPA contínua indefinida.
PRESTO. Em homens com RBQ de alto risco após PR, PSADT ≤9 meses, PSA ≥0,5 ng/mL e tratamento local previamente realizado ou inadequado, 52 semanas de TPA + apalutamida prolongaram a sobrevida livre de progressão do PSA em comparação com TPA isolada. Como o desfecho principal foi bioquímico e não sobrevida livre de metástases ou sobrevida global, essa estratégia deve ser considerada com menor prioridade que o regime respaldado pelo EMBARK. A tripla intensificação com apalutamida + abiraterona/prednisona + TPA não deve ser adotada rotineiramente na ausência de benefício clínico adicional claramente estabelecido.

7. Seguimento
Após tratamento local curativo, o PSA é o principal exame de seguimento. Após PR, é razoável dosá-lo a cada 6 meses nos primeiros 3 anos e anualmente depois, com intervalos menores em pacientes de maior risco. Imagem periódica de rotina não é indicada em pacientes assintomáticos e sem evidência bioquímica de recorrência. Na RBQ sob observação, PSA e avaliação clínica a cada 3–6 meses devem ser individualizados pelo PSADT e pelo risco.
Durante TPA, o seguimento deve incluir PSA, testosterona e avaliação de toxicidades metabólicas, cardiovasculares, ósseas e funcionais. Em pacientes que utilizam ARPI, a monitorização inicial deve ser mais frequente e dirigida ao perfil do agente. Em estratégias intermitentes, PSA deve ser interpretado em conjunto com a recuperação da testosterona.

Definições essenciais nos cenários do câncer de próstata

Doença metastática hormônio-sensível (mHSPC)

Conceito	Definição	Implicação clínica
Nível de castração	Testosterona sérica <50 ng/dL (1,7 nmol/L); alvo ideal <20 ng/dL (associado a melhores desfechos)	Confirmar castração antes de rotular resistência; dosar testosterona periodicamente sob TPA.
mHSPC	Doença metastática sem TPA prévia, ou com TPA prévia (neoadjuvante/adjuvante à RT) sem progressão sob níveis de castração	Intensificação obrigatória: TPA + ARPI ± docetaxel; TPA isolada só se contraindicação à combinação.
Sincrônica × metacrônica	Sincrônica (de novo): metástases ao diagnóstico. Metacrônica: metástases surgidas após tratamento local prévio	Impacto prognóstico.
Alto volume (CHAARTED)	Metástases viscerais e/ou ≥4 lesões ósseas, com ≥1 fora da coluna vertebral e da pelve (imagem convencional)	Benefício do docetaxel concentrado no alto volume: terapia tripla como opção.
Baixo volume	Não preenche o critério CHAARTED de alto volume	TPA + ARPI; RT do tumor primário na doença sincrônica (STAMPEDE, PEACE-1).
Alto risco (LATITUDE)	≥2 entre: Gleason ≥8 / ≥3 lesões ósseas / metástase visceral	Critério de elegibilidade para abiraterona no LATITUDE; prognóstico pior.
Oligometástase / oligorrecorrência	Número limitado de metástases (em geral ≤3–5), definição heterogênea.	MDT (SBRT) ± TPA na doença metacrônica (STOMP, ORIOLE, EXTEND); sincrônica ainda sem evidência randomizada robusta.

ARPI: inibidor da via de sinalização do receptor androgênico; MDT: terapia dirigida às metástases; SBRT: radioterapia estereotáxica corpórea.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Metastático Hormônio-sensível

O câncer de próstata metastático hormônio-sensível (mHSPC) compreende tanto pacientes que ainda não receberam terapia de privação androgênica (TPA) quanto aqueles previamente expostos à TPA no contexto neoadjuvante, concomitante ou adjuvante à radioterapia, desde que não apresentem progressão durante níveis de castração. A doença deve ser caracterizada de acordo com o momento do diagnóstico das metástases — sincrônico ou metacrônico —, o volume metastático e a presença de oligometástases.

Pelos critérios do estudo CHAARTED, a doença de alto volume é definida pela presença de metástase visceral ou de pelo menos quatro lesões ósseas, das quais ao menos uma esteja localizada fora da coluna vertebral ou da pelve. Os demais casos são classificados como doença de baixo volume. Essa distinção é clinicamente relevante porque influencia o benefício esperado da quimioterapia, da terapia tripla e da radioterapia dirigida ao tumor primário.

A TPA permanece como a base do tratamento sistêmico, mas sua utilização isolada é desencorajada pelo NCCN, exceto quando houver contraindicação clara à terapia combinada. A intensificação inicial demonstrou prolongar a sobrevida e retardar a progressão para resistência à castração. As opções incluem:

- TPA associada a um inibidor da via do receptor de andrógeno — abiraterona, apalutamida, enzalutamida ou darolutamida;
- TPA, docetaxel e abiraterona ou darolutamida, especialmente na doença de alto volume;
- TPA, niraparibe e abiraterona nos tumores com mutação de BRCA2;
- radioterapia do tumor primário na doença metastática sincrônica de baixo volume;
- terapia dirigida às metástases em pacientes selecionados com doença oligometastática.

A escolha deve considerar volume e momento de apresentação das metástases, sintomas, performance status, comorbidades cardiovasculares e metabólicas, características moleculares, preferência do paciente e toxicidade esperada.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Metastático Hormônio-sensível

Estudo	Comparação e população	Principais resultados
LATITUDE	TPA + abiraterona/prednisona versus TPA; 1.199 pacientes com CPHSm de alto risco	SG mediana: 53,3 versus 36,5 meses; HR 0,66; IC 95% 0,56–0,78; p<0,0001. A progressão radiográfica resistente à castração foi retardada de 14,8 para 33,2 meses.
STAMPEDE–abiraterona	TPA + abiraterona/prednisolona versus TPA; população heterogênea com doença M1, N1 ou M0 de alto risco	Melhora da SG na população global: HR 0,63; IC 95% 0,50–0,76; p<0,0001, com benefício também nos subgrupos M1 e N1. Sobrevida livre de falha: HR 0,29.
TITAN	TPA + apalutamida versus TPA; 1.052 pacientes com CPHSm	SLP radiográfica em 24 meses: 68,2% versus 47,5%; HR 0,48. SG em 24 meses: 82,4% versus 73,5%; HR 0,67. Na análise final, HR para morte 0,65.
ENZAMET	TPA + enzalutamida versus TPA + antiandrogênico de primeira geração; 1.125 pacientes	Redução do risco de morte: HR 0,67 na primeira análise. Após 68 meses de seguimento, HR 0,70; IC 95% 0,58–0,84; p<0,0001.
ARCHES	TPA + enzalutamida versus TPA; 1.150 pacientes	SLP radiográfica: HR 0,39; IC 95% 0,30–0,50; p<0,001. Na análise final, redução de 34% no risco de morte: HR 0,66.
ARANOTE	TPA + darolutamida versus TPA; 669 pacientes	SLP radiográfica: HR 0,54; IC 95% 0,41–0,71; p<0,0001, com benefício nos grupos de baixo e alto volume. A SG ainda não apresentou diferença significativa: HR 0,81; IC 95% 0,59–1,12.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Metastático Hormônio-sensível

Abiraterona, apalutamida e enzalutamida associadas à TPA são opções de categoria 1. A darolutamida associada à TPA é uma opção para doença de baixo ou alto volume, mas ainda não recebe categoria 1 porque o benefício de sobrevida global não foi demonstrado no seguimento disponível.
A escolha entre os agentes deve levar em consideração seus perfis de toxicidade. A abiraterona exige monitorização da pressão arterial, potássio e funções hepática e renal; apalutamida está associada a rash, hipotireoidismo e eventos isquêmicos; enzalutamida pode causar fadiga, hipertensão e, raramente, convulsões. A darolutamida apresenta menor penetração no sistema nervoso central, mas também requer avaliação de interações medicamentosas e toxicidade cardiovascular.

Quimioterapia com docetaxel e papel atual da terapia dupla
A introdução precoce do docetaxel foi avaliada principalmente nos estudos CHAARTED, STAMPEDE e GETUG-AFU 15. No CHAARTED, 790 pacientes foram randomizados para TPA isolada ou TPA associada a seis ciclos de docetaxel, na dose de 75 mg/m² a cada três semanas. Após seguimento mediano de 53,7 meses, a combinação prolongou a SG mediana de 47,2 para 57,6 meses, correspondendo a redução de 28% no risco de morte (HR 0,72; IC 95% 0,59–0,89; p=0,002).
O benefício foi mais pronunciado nos pacientes com doença de alto volume, que representaram 65% da população: HR 0,63; IC 95% 0,50–0,79; p<0,001. Nos pacientes com baixo volume, não houve benefício de SG: HR 1,04; IC 95% 0,70–1,55. O STAMPEDE confirmou o benefício da adição do docetaxel na população M1, com SG mediana de 5,4 anos com TPA e docetaxel, comparada a 3,6 anos com TPA isolada.
Entretanto, o GETUG-AFU 15 não demonstrou benefício definitivo de SG, e as análises dos estudos CHAARTED e GETUG-AFU 15 não confirmaram vantagem do docetaxel na doença de baixo volume. Além disso, PEACE-1 e ARASENS demonstraram que, em pacientes aptos à quimioterapia, a adição de um inibidor da via do receptor de andrógeno à TPA e ao docetaxel melhora a sobrevida em comparação com TPA e docetaxel.
Por esse motivo, o NCCN não inclui atualmente TPA e docetaxel, sem um inibidor da via do receptor de andrógeno, entre as opções preferenciais para o CPHSm. Para pacientes com doença de alto volume e condições clínicas para quimioterapia, deve-se considerar terapia tripla. Quando a terapia tripla não for apropriada, a associação de TPA a um inibidor da via do receptor de andrógeno continua sendo uma opção adequada, uma vez que não existem estudos randomizados comparando diretamente terapia dupla com inibidor do receptor de andrógeno versus terapia tripla.
Na doença de baixo volume, especialmente quando metacrônica, a evidência não sustenta o emprego rotineiro de docetaxel. Nesses pacientes, a intensificação com terapia hormonal de nova geração constitui a estratégia sistêmica preferencial.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Metastático Hormônio-sensível

Estudo	Desenho	Principais resultados
PEACE-1	Estudo fase 3, fatorial 2×2, com 1.173 pacientes com doença metastática de novo. Avaliou a adição de abiraterona ao tratamento padrão, composto por TSA com ou sem docetaxel e radioterapia.	Na população global, a abiraterona melhorou a SLP radiográfica: HR 0,54; e a SG: HR 0,82. Entre os pacientes que receberam docetaxel, a terapia tripla reduziu o risco de progressão radiográfica em 50% — HR 0,50 — e o risco de morte em 25% — HR 0,75. Na doença de alto volume, HR para morte 0,77; não houve benefício demonstrado na doença de baixo volume: HR 0,93.
ARASENS	Estudo fase 3 com 1.306 pacientes, comparando TPA + docetaxel + darolutamida versus TPA + docetaxel + placebo.	SG em quatro anos: 62,7% versus 50,4%; HR 0,68; IC 95% 0,57–0,80; p<0,001. Tempo até resistência à castração: HR 0,36. Sobrevida livre de evento esquelético: HR 0,61. Tempo até terapia antineoplásica subsequente: HR 0,39.
ARASENS — análise por volume	Análise dos subgrupos definidos pelos critérios CHAARTED	O benefício de SG foi consistente na doença de alto volume. Na doença de baixo volume, o benefício não foi demonstrado de forma conclusiva: HR 0,68; IC 95% 0,41–1,13, com mediana de SG ainda não alcançada.

Com base nesses resultados, TPA, docetaxel e abiraterona ou darolutamida são opções preferenciais de categoria 1 para pacientes com CPHSm de alto volume aptos à quimioterapia.

A terapia tripla também pode ser considerada na doença sincrônica de baixo volume, com base em metanálise de dados individuais, mas sua utilização permanece controversa e deve ser reservada a pacientes que desejem tratamento mais intensivo após discussão dos benefícios e riscos. Não existem dados que sustentem terapia tripla na doença de baixo volume metacrônica, cenário em que ela não é recomendada.

No PEACE-1, eventos adversos de grau ≥3 ocorreram em 63% dos pacientes tratados com terapia tripla e em 52% daqueles tratados com TPA e docetaxel. No ARASENS, a incidência global de eventos adversos graves foi semelhante entre os braços, predominando toxicidades relacionadas ao docetaxel. A intensificação deve, portanto, ser condicionada à aptidão para quimioterapia e à avaliação das comorbidades.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Metastático Hormônio-sensível

Terapia molecular, radioterapia do tumor primário e tratamento das oligometástases

A testagem molecular adquire relevância ainda na fase hormônio-sensível. No estudo AMPLITUDE, 696 pacientes com CPHSm e deficiência de recombinação homóloga foram randomizados para TPA e abiraterona associadas a niraparibe ou placebo. A maioria apresentava doença de alto volume (78%) e sincrônica (87%), e 42% tinham alteração de BRCA2.

Na população com alterações de BRCA, a mediana de SLP radiográfica não foi alcançada com niraparibe e foi de 26 meses no controle: HR 0,52; IC 95% 0,37–0,72; p<0,0001. Na população por intenção de tratar, o HR foi 0,63. O benefício foi predominantemente determinado pelos tumores com mutação de BRCA2; os dados de SG permanecem imaturos. Eventos adversos de grau 3 ou 4 foram mais frequentes com niraparibe, especialmente anemia e hipertensão. O NCCN inclui TPA, niraparibe e abiraterona como opção na doença com mutação de BRCA2, sobretudo de alto volume. Na doença de baixo volume, a recomendação é categoria 2B devido à menor representação dessa população e à toxicidade adicional.

Na doença metastática sincrônica de baixo volume, o STAMPEDE demonstrou benefício da radioterapia do tumor primário. Embora não tenha ocorrido melhora de SG na população global, a análise pré-especificada de baixo volume mostrou redução do risco de morte — HR 0,68 —, da mortalidade específica — HR 0,65 — e do risco de falha — HR 0,59. Resultados de longo prazo confirmaram esse benefício.

No PEACE-1, a adição de radioterapia prostática ao tratamento com abiraterona aumentou a mediana de SLP radiográfica de 4,4 para 7,5 anos na doença de baixo volume e reduziu eventos geniturinários graves, independentemente do volume. A radioterapia do tumor primário deve, portanto, ser considerada como componente do tratamento multimodal da doença metastática sincrônica de baixo volume.

Na doença oligometastática metacrônica, estudos randomizados de fase 2 sustentam a terapia dirigida às metástases:

ORIOLE: SLP não alcançada versus 5,8 meses com observação; HR 0,30.

STOMP: sobrevida livre de TPA de 21 versus 13 meses com vigilância.

Análise conjunta STOMP/ORIOLE: HR para progressão 0,44 após seguimento mediano de 52,5 meses.

EXTEND: terapia dirigida às metástases associada à TPA intermitente melhorou a SLP; HR 0,25.

RADIOSA: a adição de seis meses de TPA à radioterapia estereotáxica aumentou a SLP clínica de 15,1 para 32,2 meses; HR 0,43.

Com base nesses dados, o NCCN recomenda terapia dirigida às metástases, com ou sem TPA, como opção na doença oligometastática metacrônica. Na apresentação oligometastática sincrônica, ainda não há evidência randomizada.

Definições essenciais nos cenários do câncer de próstata

Doença resistente à castração (mCRPC)

Conceito	Definição	Implicação clínica
mCRPC	Testosterona <50 ng/dL **e** progressão bioquímica **ou** radiológica.	Manter a TPA em todas as linhas; definir cenário (M0/M1) e terapia prévia.
Progressão bioquímica	3 elevações consecutivas do PSA, com ≥1 semana de intervalo, resultando em 2 aumentos ≥50% sobre o nadir, com PSA >2 ng/mL.	Critério diagnóstico de CPRC; no M0 é o único critério aplicável.
Progressão do PSA (PCWG4)	Aumento ≥25% **e** ≥2 ng/mL acima do nadir, confirmado por segundo valor ≥3 semanas depois.	Padrão em ensaios clínicos; não suspender tratamento por PSA isolado nas primeiras 12 semanas.
Progressão radiológica (PCWG4 / RECIST 1.1)	Óssea: ≥2 lesões novas na cintilografia; no 1º reestadiamento (8–12 semanas) exige confirmação com ≥2 lesões adicionais (regra 2+2). Partes moles: RECIST 1.1 (linfonodo patológico ≥15 mm no eixo curto).	Evita confundir flare cintilográfico com progressão; define troca de linha.
CPRCnm de alto risco	CPRC sem metástases à imagem convencional, com PSADT ≤10 meses.	TPA + apalutamida, darolutamida ou enzalutamida (ganho de SLM e SG).
Doença PSMA-positiva (critério VISION)	≥1 lesão com captação de PSMA superior à do fígado, sem lesões PSMA-negativas acima dos limiares de tamanho (órgão sólido ≥1 cm, linfonodo ≥2,5 cm, osso com componente de partes moles ≥1 cm).	Elegibilidade para ^{177}Lu-PSMA-617.
Variante agressiva / neuroendócrina	≥1: histologia de pequenas células; metástases exclusivamente viscerais; lesões ósseas predominantemente líticas; massa ≥5 cm; PSA ≤10 ng/mL com ≥20 lesões ósseas; LDH ou CEA elevados com marcadores neuroendócrinos; progressão ≤6 meses após TPA.	Rebiópsia de lesão em progressão; quimioterapia com platina (± etoposídeo ou cabazitaxel).

PCWG4: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3; AVPC: aggressive-variant prostate cancer (critérios de Aparicio et al.).

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Hormônio-resistente

O CaP resistente à castração é classificado em duas categorias principais: não metastático e metastático. No cenário não metastático, o paciente em vigência de TPA e mantendo a testosterona em níveis de castração, passa a apresentar níveis crescentes de PSA, mas sem evidências de metástases em exames de imagem convencionais. A Figura 1 apresenta a definição do cenário resistente à castração, segundo os critérios do Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) (13); no cenário não metastático aplica-se exclusivamente o critério de progressão bioquímica, já que não há doença radiologicamente detectável. Definição:

- **Testosterona em Nível de Castração (< 50 ng/dL) +**
- **OU Progressão Bioquímica**

Três aumentos consecutivos nos níveis de PSA, com pelo menos uma semana de intervalo entre eles;
Os aumentos devem representar dois aumentos ≥ 50% sobre o nadir (nível mais baixo atingido);
O valor absoluto do PSA deve ser > 2 ng/mL.

- **OU Progressão Radiológica**

Aparecimento de novas lesões ósseas: pelo menos duas novas lesões em cintilografia óssea, confirmadas conforme os critérios do PCWG4, quando aplicável, por exames subsequentes;
Ou identificação de lesão em partes moles conforme critérios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

O tratamento do CaP resistente à castração não metastático (CPRCnm) tem como objetivo retardar a progressão para o estágio metastático, o que, comprovadamente, melhora a SG e a qualidade de vida do paciente (15, 17, 19). Nesse cenário, três ensaios de fase 3 conduzidos em pacientes de alto risco de progressão — definidos por TD-PSA ≤ 10 meses — mudaram a prática: SPARTAN, com apalutamida (14, 15), ARAMIS, com darolutamida (16, 17), e PROSPER, com enzalutamida (18, 19). A adição do NAH à TPA prolongou a SLM, desfecho primário dos três estudos, e as análises finais confirmaram ganho de SG, conforme resumido na Tabela 1. Com os novos exames de imagem, principalmente o PET-PSMA, uma parcela significativa desses pacientes se apresenta com doença metastática, sendo reclassificados como CaP resistente à castração metastático (CPRCm).

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Hormônio-resistente

Estudos que mudaram a prática no CPRCnm.

Estudo (Ano)	Combinação	População	Desfecho
SPARTAN (2018)	TPA+ apalutamida vs. TSA + Placebo	CPRCnm TD-PSA≤ 10 meses *Ni<2cm	SLM: 40,5 vs. 16,2 meses (HR 0,28; IC 95% 0,23–0,35; p < 0,001) SG: 73,9 vs. 59,9 meses (HR 0,78; IC 95% 0,64–0,96; p = 0,0161)
PROSPER (2018)	TPA + enzalutamida vs. TSA + Placebo	CPRCnm TD-PSA≤ 10 meses PSA>2 ng/mL	SLM: 36,6 vs. 14,7 meses (HR 0,29; IC 95% 0,24–0,35; p < 0,001) SG: 67,0 vs. 56,3 meses (HR 0,73; IC 95% 0,61–0,89; p = 0,001)
ARAMIS (2019)	TPA + darolutamida vs. TSA + Placebo	CPRCnm TD-PSA≤ 10 meses *Ni<2cm	SLM: 40,4 vs. 18,4 meses (HR 0,41; IC 95% 0,34–0,50; p < 0,001) SG em 3 anos: 83% vs. 77% (mediana não atingida; HR 0,69; IC 95% 0,53–0,88; p = 0,003)

TPA: terapia de privação androgênica; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não metastático; TD-PSA: tempo de duplicação do PSA; SLM: sobrevida livre de metástases; SG: sobrevida global; HR: hazard ratio (razão de risco); IC: intervalo de confiança. *Ni < 2 cm: permitida linfonodomegalia pélvica inferior a 2 cm. Fontes: SPARTAN (14, 15); PROSPER (18, 19); ARAMIS (16, 17).

No cenário metastático, a doença à distância é documentada por exames de imagem, com acometimento ósseo, linfonodal ou visceral. O tratamento do CPRCm tem como objetivo prolongar a sobrevida, aliviar os sintomas e preservar a qualidade de vida. Atualmente, várias opções terapêuticas estão disponíveis para tratamento de primeira linha no CPRCm e a decisão deve ser individualizada levando em conta diferentes fatores:

- terapia previamente utilizada no CPHSm;
- presença de alterações moleculares;
- sítio e volume da progressão;
- variantes histológicas;
- presença de doença sintomática;
- performance status e comorbidades do paciente;
- interações medicamentosas.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Hormônio-resistente

O CaP metastático invariavelmente desenvolve resistência à TPA e progride para a fase de resistência à castração, definida na Figura 1. Historicamente associado a SG mediana inferior a dois a três anos, esse cenário exige abordagens terapêuticas distintas das empregadas na fase hormônio-sensível (20). O primeiro fator a considerar na escolha da terapia de primeira linha do CPRCm é o esquema em uso no momento da progressão. A abiraterona e a enzalutamida são opções estabelecidas nessa linha, mas apenas para pacientes ainda não expostos a NAH, com benefício de SG estabelecido nos estudos COU-AA-302 e PREVAIL (24, 25); naqueles que progridem sob TPA associada a NAH no CPHSm, a resistência cruzada entre os agentes torna o sequenciamento NAH após NAH ineficaz (21, 27). Nesses casos, a quimioterapia com docetaxel é uma opção, caso não tenha sido usada em associação com NAH no CPHSm, com estudos demonstrando melhora da SG, do controle da doença, do alívio dos sintomas e da qualidade de vida em homens com CaP nesse cenário (22, 23). O cabazitaxel é uma opção de quimioterápico para homens com CPRCm cuja doença progrediu após o tratamento com docetaxel. O estudo TROPIC randomizou 755 pacientes para receber cabazitaxel ou mitoxantrona, ambos associados a prednisona, demonstrando benefício significativo de SG no grupo tratado com cabazitaxel (15,1 vs. 12,7 meses; HR 0,70; IC 95% 0,59–0,83; $p < 0,0001$), com resposta sustentada mesmo em uma população fortemente pré-tratada (26).

Nos pacientes previamente tratados com docetaxel e que progrediram em até 12 meses de uso de abiraterona ou enzalutamida, o estudo CARD comparou o cabazitaxel à troca para o NAH alternativo e demonstrou superioridade do quimioterápico em SLPr (8,0 vs. 3,7 meses; HR 0,54) e em SG (13,6 vs. 11,0 meses; HR 0,64) (27). Esses dados sustentam a recomendação de não sequenciar NAH após falha de NAH nesse contexto.

Para pacientes com metástases ósseas sintomáticas, sem metástases viscerais e sem linfonodomegalia superior a 3 cm, o rádio-223 demonstrou melhorar a SG (14,9 vs. 11,3 meses; HR 0,70) e o tempo para o primeiro evento sintomático relacionado ao esqueleto (HR 0,66) (28, 29). Ele consiste em um radiofármaco que emite partículas alfa, que tem como característica seu baixo poder de penetração, o que permite dano ao tecido tumoral com pouco impacto aos tecidos ao redor. O rádio-223 não deve ser combinado com abiraterona: no estudo ERA-223 essa associação aumentou a incidência de fraturas sem ganho de eficácia (30). Mais recentemente, o estudo PEACE-3 avaliou a adição do rádio-223 à enzalutamida em pacientes com CPRCm e metástases ósseas, sob uso obrigatório de agente protetor ósseo a partir de 2018, e demonstrou benefício da combinação tanto em SLPr (19,4 vs. 16,4 meses; HR 0,69) quanto em SG na análise final (38,2 vs. 32,6 meses; HR 0,76) (31-33).

Independentemente da linha de tratamento sistêmico, todos os pacientes com CPRCm e metástases ósseas devem ser avaliados para uso de agente modificador ósseo, com denosumabe 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas ou ácido zoledrônico 4 mg por via intravenosa a cada 4 semanas, com o objetivo de reduzir eventos relacionados ao esqueleto (34, 35). Recomenda-se suplementação de cálcio e vitamina D, monitorização da função renal no caso do ácido zoledrônico e avaliação odontológica prévia, com adiamento de procedimentos dentários invasivos, dada a possibilidade de osteonecrose de mandíbula. A terapia de supressão androgênica deve ser mantida indefinidamente em todas as linhas subsequentes, e a radioterapia paliativa permanece uma ferramenta eficaz para o controle da dor óssea localizada.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Hormônio-resistente

A avaliação molecular é recomendada para todos os pacientes com CaP avançado e pode direcionar o uso de terapias-alvo no CPRCm (2, 51). Recomenda-se testagem somática (em tecido tumoral ou, quando indisponível ou insuficiente, em DNA tumoral circulante) e testagem germinativa, com aconselhamento genético para o paciente e seus familiares quando identificada variante germinativa patogênica; a pesquisa de deficiência de reparo de mau pareamento (dMMR) e de instabilidade de microssatélites deve ser incluída. Essa alteração ocorre em cerca de 3% a 5% dos casos de CPRCm e recebeu aprovação agnóstica para tratamento com imunoterapia com pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal que atua como um inibidor de checkpoint imunológico, especificamente contra a proteína PD-1 (36). Já a presença de mutações nos genes de reparo da recombinação homóloga (HRR), como BRCA1, BRCA2, ATM, RAD51D, FANCA, PALB2, CHEK2, entre outros, é indicativa para tratamento com inibidores de PARP, em monoterapia ou em combinação com NAH. Os inibidores da PARP têm como alvo-molecular mutações nos genes de reparo do DNA, demonstrando eficácia no aumento da SG nessa população de pacientes, com os melhores resultados sendo observados nos portadores de mutações do BRCA. O estudo PROfound avaliou o olaparibe em comparação com a mudança de NAH para abiraterona ou enzalutamida e demonstrou um benefício de SG para pacientes com mutações dos genes HRR que receberam olaparibe (37, 38). Os pacientes com mutação de BRCA foram os que apresentaram os resultados mais favoráveis. É importante distinguir os escopos regulatórios: o FDA aprovou o olaparibe em monoterapia para CPRCm com mutação em qualquer um dos genes da via HRR contemplados no estudo, após progressão a enzalutamida ou abiraterona, ao passo que a EMA restringiu a monoterapia aos portadores de mutação de BRCA1/2; a restrição a BRCA no rótulo do FDA aplica-se à combinação de olaparibe com abiraterona. O rucaparibe também teve aprovação pelo FDA para pacientes CPRCm com mutação BRCA1/2, baseado nos dados do estudo TRITON3 (39). A combinação de inibidores de PARP com NAH foi estudada nos estudos MAGNITUDE, PROpel e TALAPRO-2. O estudo MAGNITUDE avaliou a associação de niraparibe com abiraterona em pacientes com e sem mutações dos genes de reparo do DNA, demonstrando benefício na SLPr apenas no grupo com mutação, com interrupção por futilidade da coorte sem mutação (40, 41). Já os estudos PROpel, que comparou a associação de olaparibe + abiraterona versus abiraterona isolada (42, 43); e TALAPRO-2, que comparou talazoparibe + enzalutamida versus enzalutamida isolada (44); tinham como desfecho primário SLPr em população geral, ou seja, em pacientes CPRCm independente do status mutacional. O estudo PROpel atingiu seu desfecho primário, com benefício de SLPr estatisticamente significante para os pacientes tratados com a combinação de inibidor da PARP + NAH, porém não demonstrou ganho de SG de forma estatisticamente significante. Já o estudo TALAPRO-2 demonstrou benefício de SLPr e de SG, com ganho de 8 meses na população geral e de 14 meses na população HRR+ (45). Os resultados dos estudos que levaram à aprovação dos inibidores da PARP no CPRCm estão reportados na Tabela 2. Na interpretação desses dados para a prática brasileira atual, é essencial considerar que os estudos PROpel, TALAPRO-2 e MAGNITUDE incluíram majoritariamente pacientes sem exposição prévia a NAH no cenário hormônio-sensível; como a maior parte dos pacientes hoje recebe NAH já no CPHSm, a população desses ensaios não corresponde integralmente à população atualmente tratada em primeira linha de CPRCm, o que limita a extrapolação direta dos resultados.

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Hormônio-resistente

Estudos que aprovaram os Inibidores da PARP no CPRCm

Estudo (Ano)	Desenho	Desfecho primário	Resultados do Desfecho Primário	Resultados do Desfecho Secundário (SG)
PROfound (2020)	Fase III – olaparibe vs. troca de NAH em 1ª linha de CPRCm com mutação HRR	SLPr em pacientes HRR+	SLPr: 7,4 vs. 3,6 meses (HR 0,34; IC 95% 0,25–0,47; p < 0,001)	SG (análise final): 19,1 vs. 14,7 meses (HR 0,69; IC 95% 0,50–0,97; p = 0,02)
TRITON3 (2023)	Fase III – rucaparibe vs. NAH ou docetaxel em CPRCm com mutação BRCA /ATM-pós-NAH	SLPr em pacientes BRCA+	SLPr: 11,2 vs. 6,4 meses (HR 0,50; IC 95% 0,36–0,69; p < 0,001)	SG: 24,3 vs. 20,8 meses (HR 0,81; IC 95% 0,58–1,12; p = 0,21)
MAGNITUDE (2023)	Fase III – niraparibe + abiraterona vs. abiraterona isolada em 1ª linha de CPRCm com e sem mutação HRR	SLPr em pacientes HRR+	SLPr (BRCA+) 19,5 vs. 10,9 meses (HR 0,55; IC 95% 0,39–0,78; p = 0,0007) SLPr (HRR+) 16,7 vs. 13,7 meses (HR 0,76; IC 95% 0,60–0,97; p = 0,0280)	SG (BRCA+): 29,3 vs. 28,6 meses (HR 0,88; IC 95% 0,58–1,34; p = 0,55) SG (HRR+): HR 1,01; IC 95% 0,75–1,36; p = 0,95
PROpel (2023)	Fase III – olaparibe + abiraterona vs. abiraterona isolada em 1ª linha de CPRCm (população geral)	SLPr em população geral	SLPr: 24,8 vs. 16,6 meses (HR 0,66; IC 95% 0,54–0,81; p < 0,001)	SG: 42,1 vs. 34,7 meses (HR 0,81; IC 95% 0,67–1,00; p = 0,054)
TALAPRO-2 (2025)	Fase III – talazoparibe + enzalutamida vs. enzalutamida isolada em 1ª linha de CPRCm (população geral)	SLPr em população geral	SLPr: 33,1 vs. 19,5 meses (HR 0,67; IC 95% 0,55–0,81; p < 0,0001)	SG (população geral): 45,8 vs. 37,0 meses (HR 0,80; IC 95% 0,66–0,96; p = 0,0155) SG (HRR+): 45,1 vs. 31,1 meses (HR 0,62; IC 95% 0,48–0,81)

Princípios do Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Câncer de Próstata Hormônio-resistente

Com o desenvolvimento de novos métodos de imagem, melhorou-se a acurácia do diagnóstico das metástases e da progressão de doença. O ^{177}Lu-PSMA-617 é um radioligante terapêutico dirigido ao antígeno prostático específico de membrana (PSMA). A seleção dos candidatos é feita por PET/CT com traçador diagnóstico dirigido ao mesmo alvo, como o PET-TC PSMA, exame que apresenta acurácia superior à dos métodos convencionais no estadiamento. O PSMA é, atualmente, o alvo de membrana mais bem estabelecido para fins teranósticos no câncer de próstata. Os pacientes com expressão de PSMA nas metástases foram randomizados no VISION trial, que demonstrou que a adição do ^{177}Lu-PSMA-617 ao tratamento padrão prolongou a SLPr (8,7 vs. 3,4 meses; HR 0,40) e a SG (15,3 vs. 11,3 meses; HR 0,62) no cenário CPRCm, após uso prévio de NAH e docetaxel, em pacientes com captação de PSMA nas lesões superior à captação hepática (46). Já o estudo PSMAfore, randomizou pacientes CPRCm sem quimioterapia prévia para receber ^{177}Lu-PSMA-617 versus a troca de NAH. O estudo atingiu seu desfecho primário de SLPr (9,3 vs. 5,6 meses na análise primária; HR 0,41), com melhora da qualidade de vida. A análise final de sobrevida global na população por intenção de tratar, contudo, não foi estatisticamente significativa (24,5 vs. 23,1 meses; HR 0,91; p = 0,20), resultado confundido pelo crossover de aproximadamente 84% dos pacientes do braço controle (47, 48). Com base nesses dados, o FDA ampliou, em 28 de março de 2025, a indicação do radioligante para pacientes com CPRCm PSMA-positivo previamente tratados com NAH e considerados apropriados para postergar a quimioterapia com taxano.

O sipuleucel-T é uma vacina autóloga de células dendríticas projetada para estimular o sistema imunológico do paciente a atacar as células tumorais prostáticas. No estudo IMPACT, conduzido em pacientes com CPRCm assintomáticos ou minimamente sintomáticos, demonstrou benefício de SG (25,8 vs. 21,7 meses; HR 0,78; IC 95% 0,61–0,98; p = 0,03), sem benefício em tempo até progressão objetiva (49). Apesar de ter recebido aprovação do FDA, não está comercialmente disponível no Brasil.

Uma parcela dos pacientes desenvolve variantes histológicas agressivas, incluindo diferenciação neuroendócrina ou o fenótipo agressivo-variante, caracterizado tipicamente por progressão visceral, doença lítica, PSA desproporcionalmente baixo para a carga tumoral e curta duração de resposta à terapia hormonal. Nesses casos recomenda-se rebiópsia de lesão em progressão sempre que factível, com avaliação histológica e molecular, e considera-se quimioterapia baseada em platina, cuja associação ao cabazitaxel mostrou aumento de sobrevida livre de progressão em pacientes com assinatura molecular agressiva (50).

Definições essenciais nos cenários do câncer de próstata

Biomarcadores e resposta terapêutica

Conceito	Definição	Implicação clínica
Deficiência de reparo por recombinação homóloga (HRR)	Variante patogênica germinativa ou somática em genes HRR (BRCA2, BRCA1, ATM, PALB2, CHEK2, CDK12, RAD51B/C/D, FANCA, entre outros).	Inibidores de PARP (maior benefício em BRCA1/2); aconselhamento genético e testagem em cascata se germinativa.
MSI-H / dMMR	Instabilidade de microssatélites ou perda de proteínas de reparo de pareamento (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) por IHQ/NGS.	Pembrolizumabe (indicação tumor-agnóstica); investigar síndrome de Lynch.
Carga mutacional tumoral alta (TMB-H)	≥10 mutações/megabase.	Pembrolizumabe após terapia prévia (indicação agnóstica).
Deficiência de PTEN	Perda de expressão de PTEN por IHQ (ensaio VENTANA SP218); presente em ≈25% do CPHSm.	Capivasertibe + abiraterona + TPA (CAPItello-281; FDA, jun/2026).
Resposta de PSA (PSA50 / PSA90)	Queda ≥50% / ≥90% em relação ao valor basal; PSA <0,2 ng/mL nos primeiros meses de TPA + ARPI no CPHSm.	PSA indetectável precoce associa-se a maior sobrevida; avaliar resposta sempre junto à imagem e clínica.
Progressão discordante	Progressão radiológica ou clínica com PSA estável ou baixo.	Sugere desdiferenciação: rebiópsia, IHQ neuroendócrina e perfil molecular.

IHQ: imuno-histoquímica; NGS: sequenciamento de nova geração; PARP: poli(ADP-ribose) polimerase.

Tratamento da doença metastática hormônio-resistente

Cuidados de suporte e variante agressiva / neuroendócrina

Todas as linhas de CPRC	Cuidados de suporte – Manutenção contínua da TPA – Agente modificador ósseo (ácido zoledrônico ou denosumabe*) na doença óssea, com cálcio e vitamina D – Monitorização da resposta por critérios PCWG3 (PSA + imagem + avaliação clínica)
Progressão discordante (PSA baixo, metástases viscerais)	Variante neuroendócrina / de pequenas células Biópsia com imuno-histoquímica → quimioterapia com platina + etoposídeo (carboplatina ou cisplatina) *

- *Todas as recomendações são categoria 2A, salvo indicação em contrário.*
- * Tecnologia não incorporada ao SUS por decisão da CONITEC / Ministério da Saúde

Terapias sistêmicas e locais no câncer de próstata

Terapia de privação androgênica (TPA): agonistas, antagonistas e orquiectomia

Medicação / terapia	Dose	Posologia	Mecanismo de ação	Indicação / cenário de uso
Leuprorrelina	7,5 mg; 22,5 mg; 30 mg; 45 mg	IM/SC a cada 1, 3, 4 ou 6 meses, conforme apresentação	Agonista do GnRH: estímulo inicial de LH (flare de testosterona nas 1–3 semanas) e, a seguir, dessensibilização hipofisária → castração em 2–4 semanas.	Base da TPA em todos os cenários: com RT (4–6 meses no intermediário desfavorável; 18–36 meses no alto/muito alto risco), RBQ, N1, CPHSm e manutenção contínua no CPRC.
Gosserrelina	3,6 mg; 10,8 mg	Implante SC a cada 28 dias ou 12 semanas	Agonista do GnRH (mesmo mecanismo).	Idem; associar antiandrogênio quando há risco clínico de flare.
Triptorrelina	3,75 mg; 11,25 mg; 22,5 mg	IM a cada 4, 12 ou 24 semanas	Agonista do GnRH (mesmo mecanismo).	Idem.
Degarelix	240 mg (ataque); 80 mg (manutenção)	SC; ataque em 2 injeções de 120 mg; manutenção a cada 28 dias	Antagonista competitivo do receptor de GnRH: queda imediata de LH/FSH e castração em ~3 dias, sem flare.	Preferível quando a castração imediata é necessária: compressão medular iminente, obstrução, dor óssea intensa, alto volume sintomático.
Relugolix	360 mg (D1); 120 mg (manutenção)	VO 1×/dia, contínuo	Antagonista oral não peptídico do receptor de GnRH; recuperação da testosterona mais rápida após suspensão.	CaP avançado com indicação de TPA (HERO: castração sustentada 96,7% × 88,8% com leuprorrelina); útil em TPA de duração definida; atenção à adesão e a interações (P-gp).
Orquiectomia bilateral	–	Procedimento único (subcapsular ou total)	Remoção da fonte testicular (~90–95%) de testosterona; castração definitiva em ~12 horas.	Alternativa definitiva e de baixo custo; emergências oncológicas; baixa adesão ou acesso limitado à TPA medicamentosa.

Terapias sistêmicas e locais no câncer de próstata

Antiandrogênios de 1ª geração e outras manipulações hormonais

Medicação / terapia	Dose	Posologia	Mecanismo de ação	Indicação / cenário de uso
Bicalutamida	50 mg; 150 mg	VO 1×/dia	Antiandrogênio não esteroidal: antagonista competitivo do receptor androgênico (RA).	50 mg: prevenção do flare (iniciar 7 dias antes ou junto ao agonista, por ~2–4 semanas). 150 mg por 24 meses + RT de resgate (RTOG 9601) em selecionados. Bloqueio androgênico combinado: não preferencial.
Flutamida	250 mg	VO 8/8 h	Antiandrogênio não esteroidal (mesmo mecanismo).	Prevenção do flare (uso residual); hepatotoxicidade – monitorizar transaminases.
Acetato de ciproterona	100 mg (flare); 50–150 mg/dia (fogachos)	VO 2–3×/dia (flare); 1–3×/dia (fogachos)	Antiandrogênio esteroidal com ação progestagênica: bloqueia o RA e suprime o LH.	Alternativa para prevenção do flare e para fogachos (EAU); risco tromboembólico/cardiovascular e hepatotoxicidade.
Estradiol transdérmico	100 µg/24 h por adesivo	4 adesivos trocados 2×/semana; 3 adesivos na manutenção, se castrado	Estrogênio parenteral: retroalimentação negativa hipotálamo-hipofisária → castração, sem 1ª passagem hepática.	Alternativa aos análogos (PATCH/STAMPEDE: não inferioridade em SLM na doença M0, com menos fogachos e perda óssea); ginecomastia frequente; uso fora de bula.
Cetoconazol + hidrocortisona	400 mg + hidrocortisona 20 mg (manhã) / 10 mg (noite)	VO 8/8 h	Inibição não seletiva de enzimas do citocromo P450 da esteroidogênese (CYP17, CYP11).	Hormonioterapia secundária no CPRC quando ARPI indisponível (NCCN; uso raro); hepatotoxicidade e interações via CYP3A4.
Corticosteroides isolados	Prednisona 5 mg; dexametasona 0,5 mg	VO 1–2×/dia (prednisona); 1×/dia (dexametasona)	Supressão do ACTH com redução de androgênios adrenais.	Hormonioterapia secundária no CPRC (respostas modestas); troca prednisona → dexametasona na progressão bioquímica sob abiraterona.

Terapias sistêmicas e locais no câncer de próstata

Inibidores da via de sinalização do receptor androgênico (ARPI)

Medicação / terapia	Dose	Posologia	Mecanismo de ação	Indicação / cenário de uso
Abiraterona (acetato) + prednisona	1.000 mg + prednisona 5 mg	VO 1×/dia em jejum (≥1 h antes ou ≥2 h após refeição); prednisona 5 mg 1×/dia (CPHSm, M0) ou 2×/dia (CPRCm)	Inibidor irreversível do CYP17A1 (17α-hidroxilase e C17,20-liase): bloqueia a síntese de androgênios testiculares, adrenais e intratumorais; o corticoide previne o excesso mineralocorticoide.	M0 muito alto risco/N1 com RT (2 anos, STAMPEDE); CPHSm (LATITUDE, STAMPEDE) e tripla com docetaxel (PEACE-1); CPRCm (COU-AA-302/301); base das combinações com olaparibe, niraparibe e capivasertibe. Monitorizar PA, K^+ e função hepática.
Enzalutamida	160 mg	VO 1×/dia, com ou sem alimento	Antagonista do RA de 2ª geração: inibe a ligação do androgênio, a translocação nuclear e a ligação do RA ao DNA.	RBQ de alto risco (EMBARK, + leuprorrelina); CPRCnm (PROSPER); CPHSm (ARCHES, ENZAMET); CPRCm (PREVAIL, AFFIRM); + talazoparibe; + rádio-223 com protetor ósseo (PEACE-3). Fadiga, HAS, quedas; convulsão rara; indutor de CYP3A4.
Apalutamida	240 mg	VO 1×/dia	Antagonista do RA de 2ª geração (mesmo mecanismo).	CPRCnm (SPARTAN); CPHSm (TITAN); RBQ de alto risco pós-PR por 52 semanas (PRESTO, prioridade inferior ao EMBARK). Rash, hipotireoidismo, quedas e fraturas.
Darolutamida	600 mg (2 × 300 mg)	VO 2×/dia, com alimento	Antagonista do RA estruturalmente distinto, com baixa penetração na barreira hematoencefálica e menos interações.	CPRCnm (ARAMIS); CPHSm com docetaxel (ARASENS) ou sem docetaxel (ARANOTE). Opção em risco de quedas, déficit cognitivo ou polifarmácia.

Terapias sistêmicas e locais no câncer de próstata

Quimioterapia citotóxica

Medicação / terapia	Dose	Posologia	Mecanismo de ação	Indicação / cenário de uso
Docetaxel	75 mg/m² (alternativa: 50 mg/m²)	IV a cada 21 dias: 6 ciclos no CPHSm; até ~10 ciclos no CPRCm + prednisona 5 mg 2×/dia; 50 mg/m² a cada 14 dias (menor toxicidade)	Taxano: estabiliza microtúbulos, bloqueia a mitose (G2/M) e prejudica a translocação nuclear do RA.	CPHSm de alto volume, apto à QT, em tripla com abiraterona ou darolutamida (PEACE-1, ARASENS); CPRCm (TAX 327). Pré-medicação com dexametasona; neutropenia febril e neuropatia.
Cabazitaxel	25 mg/m² (20 mg/m² opcional)	IV a cada 21 dias + prednisona 10 mg/dia; G-CSF profilático primário	Taxano semissintético com baixa afinidade pela glicoproteína-P: ativo em tumores resistentes ao docetaxel.	CPRCm pós-docetaxel (TROPIC); preferível à troca de ARPI após docetaxel e progressão ≤12 meses sob ARPI (CARD).
Cabazitaxel + carboplatina	Cabazitaxel 20 mg/m² + carboplatina AUC 4	IV a cada 21 dias, com G-CSF	Taxano + agente alquilante-like (adutos de platina no DNA).	CPRCm com características de variante agressiva ou alterações combinadas de supressores tumorais (TP53, RB1, PTEN).
Platina + etoposídeo	Carboplatina AUC 5 (ou cisplatina 75 mg/m²) D1 + etoposídeo 100 mg/m² D1–3	IV a cada 21 dias, 4–6 ciclos	Platina: adutos e ligações cruzadas no DNA; etoposídeo: inibidor da topoisomerase II.	Carcinoma neuroendócrino/de pequenas células e variantes agressivas confirmadas por biópsia.

QT: quimioterapia; G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos; AUC: área sob a curva (fórmula de Calvert).

Terapias sistêmicas e locais no câncer de próstata

Inibidores de PARP

Medicação / terapia	Dose	Posologia	Mecanismo de ação	Indicação / cenário de uso
Olaparibe	300 mg (2 × 150 mg)	VO 2×/dia; monoterapia ou + abiraterona 1.000 mg/prednisona 5 mg 2×/dia	Inibidor de PARP1/2 com aprisionamento da PARP no DNA → letalidade sintética em tumores com deficiência de HRR.	Monoterapia: CPRCm com mutação HRR após ARPI (PROfound; FDA: genes HRR; EMA: BRCA1/2). Com abiraterona: CPRCm 1ª linha (PROpel; FDA: BRCAm). Anemia, náuseas, fadiga; risco de SMD/LMA.
Talazoparibe + enzalutamida	0,5 mg (0,35 mg se ClCr 30–59 mL/min) + enzalutamida 160 mg	VO 1×/dia	Inibidor de PARP com o mais potente aprisionamento da PARP; sinergia com o bloqueio do RA.	CPRCm 1ª linha (TALAPRO-2): ganho de SLPr e SG, com maior magnitude em HRRm/BRCAm. Anemia frequente – ajustar dose.
Niraparibe / abiraterona (dose fixa) + prednisona	200 mg / 1.000 mg (2 comprimidos de 100/500 mg)	VO 1×/dia em jejum; prednisona 5 mg 1×/dia (CPHSm) ou 2×/dia (CPRCm)	Inibidor seletivo de PARP1/2 + inibidor do CYP17A1.	CPHSm com mutação de BRCA2 (AMPLITUDE; FDA, dez/2025); CPRCm com BRCA1/2 (MAGNITUDE). Anemia e HAS.
Rucaparibe	600 mg	VO 2×/dia	Inibidor de PARP1/2/3.	CPRCm com mutação de BRCA1/2 após ARPI (TRITON3: SLPr superior a docetaxel ou troca de ARPI).

Testagem germinativa e somática (tecido ou ctDNA) é pré-requisito. HRRm: mutação em gene de HRR; SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica; SMD/LMA: síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda.

Terapias sistêmicas e locais no câncer de próstata

Terapia-alvo, imunoterapia e radiofármacos

Medicação / terapia	Dose	Posologia	Mecanismo de ação	Indicação / cenário de uso
Capivasertibe + abiraterona + prednisona	400 mg + abiraterona 1.000 mg + prednisona 5 mg	VO 2×/dia, 4 dias sim e 3 dias não; abiraterona e prednisona 1×/dia; com TPA	Inibidor de AKT1/2/3: bloqueia a via PI3K/AKT/mTOR, hiperativada pela perda de PTEN.	CPHSm PTEN-deficiente por IHQ (CAPItello-281: SLPr 33,2 × 25,7 meses; HR 0,81); FDA, jun/2026. Hiperglicemia, rash, diarreia.
Pembrolizumabe	200 mg ou 400 mg	IV a cada 3 ou 6 semanas	Anticorpo monoclonal anti-PD-1: bloqueio do checkpoint imunológico.	CPRCm MSI-H/dMMR ou TMB ≥10 mut/Mb após terapia prévia (indicação tumor-agnóstica; KEYNOTE-158/164).
Sipuleucel-T	≥50 × 10^6 células CD54+ ativadas por infusão	IV, 3 infusões a intervalos de ~2 semanas	Imunoterapia celular autóloga: células apresentadoras de antígeno ativadas ex vivo com PAP-GM-CSF.	CPRCm assintomático ou minimamente sintomático (IMPACT: ganho de SG de 4,1 meses). Não disponível no Brasil.
^{177}Lu-PSMA-617	7,4 GBq (200 mCi) ± 10%	IV a cada 6 semanas, até 6 ciclos	Radioligante: ligante do PSMA acoplado ao lutécio-177 (emissor β^-, alcance ~2 mm) → dano ao DNA nas células PSMA+.	CPRCm PSMA-positivo pós-ARPI e taxano (VISION) ou pós-ARPI quando apropriado postergar o taxano (PSMAfore; FDA, mar/2025). Xerostomia, mielossupressão.
Rádio-223 (dicloreto)	55 kBq/kg	IV a cada 4 semanas, 6 aplicações	Emissor α calcimimético: incorpora-se a áreas de remodelação óssea e gera quebras de dupla-fita no DNA (alcance <100 µm).	CPRCm com metástases ósseas sintomáticas, sem doença visceral (ALSYMPCA). Não associar à abiraterona (ERA-223); pode associar à enzalutamida com protetor ósseo (PEACE-3).

PAP-GM-CSF: fosfatase ácida prostática fundida ao fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos.

Terapias sistêmicas e locais no câncer de próstata

Saúde óssea, emergências e medidas gerais

Medicação / terapia	Dose	Posologia	Mecanismo de ação	Indicação / cenário de uso
Denosumabe	120 mg; 60 mg	SC a cada 4 semanas (120 mg); SC a cada 6 meses (60 mg)	Anticorpo monoclonal anti-RANKL: inibe a diferenciação e a atividade osteoclástica.	120 mg: prevenção de eventos esqueléticos no CPRCm com metástases ósseas. 60 mg: prevenção de perda óssea/fraturas sob TPA. Hipocalcemia; osteonecrose de mandíbula (avaliação odontológica prévia).
Ácido zoledrônico	4 mg; 5 mg	IV a cada 4 (ou 12) semanas (4 mg, ajustado à ClCr); IV anual (5 mg)	Bisfosfonato nitrogenado: inibe a farnesil-pirofosfato-sintase → apoptose osteoclástica.	4 mg: CPRCm com metástases ósseas (não indicado para prevenir eventos esqueléticos no CPHSm). 5 mg anual: osteopenia/osteoporose sob TPA.
Cálcio + vitamina D	Cálcio 1.000–1.200 mg/dia (dieta + suplemento); vitamina D 800–1.000 UI/dia	VO, contínuo	Substrato para mineralização óssea; previne hipocalcemia induzida por antirreabsortivos.	Todos os pacientes em TPA prolongada ou em uso de denosumabe/ácido zoledrônico; DXA basal e periódica.
Dexametasona (compressão medular)	10 mg (ataque) → 16 mg/dia	IV ataque; após 4 mg 6/6 h, com redução gradual	Corticoide: reduz edema vasogênico e inflamação peritumoral.	Compressão medular metastática, associada a RT urgente e/ou descompressão cirúrgica; TPA imediata com antagonista ou orquiectomia.
Exercício físico supervisionado	≥150 min/semana aeróbico moderado + resistido 2–3×/semana	Contínuo durante a TPA	Preserva massa magra, densidade óssea e capacidade cardiorrespiratória.	Todos os pacientes em TPA: reduz fadiga, ganho de gordura e piora metabólica; melhora a qualidade de vida.

DXA: densitometria óssea; ClCr: clearance de creatinina. Ver também monitorização cardiometabólica durante a TPA (PR-42).

Terapias sistêmicas e locais no câncer de próstata

Manejo de efeitos adversos da TPA e reabilitação funcional

Medicação / terapia	Dose	Posologia	Mecanismo de ação	Indicação / cenário de uso
Venlafaxina	37,5–75 mg	VO 1×/dia	Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina: modula o centro termorregulador hipotalâmico.	Fogachos moderados a graves sob TPA (1ª opção não hormonal).
Gabapentina	300–900 mg/dia	VO, titulação gradual (até 3×/dia)	Ligante da subunidade α2δ de canais de cálcio voltagem-dependentes.	Fogachos (alternativa não hormonal); sonolência e tontura.
Progestágenos (MPA; megestrol)	MPA 20 mg/dia VO ou 400 mg IM; megestrol 20 mg	MPA diária ou IM dose única; megestrol VO 2×/dia	Ação no centro termorregulador e efeito antigonadotrófico.	Fogachos refratários (maior eficácia que venlafaxina); risco tromboembólico. Ciproterona é alternativa.
Tamoxifeno	20 mg	VO 1×/dia (profilático, durante a monoterapia antiandrogênica)	Modulador seletivo do receptor de estrogênio: bloqueia o estímulo estrogênico no tecido mamário.	Prevenção/tratamento de ginecomastia e mastalgia com bicalutamida 150 mg ou ARPI em monoterapia.
RT mamária profilática	12–15 Gy	Dose única, antes ou no início do antiandrogênio	Inibe a proliferação ductal do tecido mamário.	Alternativa ao tamoxifeno na prevenção da ginecomastia (pouco eficaz na ginecomastia estabelecida).
Inibidores da PDE5 (tadalafila; sildenafila)	Tadalafila 5 mg/dia ou 10–20 mg; sildenafila 50–100 mg	VO diária ou sob demanda	Inibição da fosfodiesterase-5 → ↑GMPc e relaxamento do músculo liso cavernoso.	Disfunção erétil após PR/RT/TPA; reabilitação peniana. Contraindicados com nitratos.

MPA: acetato de medroxiprogesterona; GMPc: monofosfato cíclico de guanosina.

Princípios de exames de imagem

1. Princípios gerais

- Os métodos de imagem desempenham papel na detecção e localização do câncer de próstata clinicamente significativo, no estadiamento local e sistêmico, no planejamento terapêutico, na vigilância ativa, na investigação de recorrência e na avaliação de progressão e resposta ao tratamento.
- A solicitação do exame deve ser orientada por uma pergunta clínica específica e pela possibilidade do resultado modificar a estratificação de risco, a conduta terapêutica ou o acompanhamento. A escolha da modalidade deve considerar o cenário clínico, o grupo de risco, os níveis e a evolução do PSA, tratamentos prévios, sintomas, contraindicações, qualidade do método e disponibilidade local.
- Exames prévios devem ser revisados e comparados sempre que disponíveis. Em avaliações seriadas, recomenda-se, quando possível, manter modalidade, protocolo e critérios de interpretação comparáveis.
- Um exame negativo não exclui doença microscópica. Os achados devem ser interpretados em conjunto com a probabilidade clínica pré-teste e com as limitações conhecidas de cada modalidade.
- Avaliar e documentar a qualidade diagnóstica da RNM, preferencialmente utilizando o PI-QUAL v2. Exames tecnicamente inadequados não devem ser considerados equivalentes a uma RNM negativa.

RECOMENDAÇÃO	Realizar métodos de imagem quando houver possibilidade de modificar diagnóstico, estadiamento, planejamento terapêutico ou acompanhamento.
RECOMENDAÇÃO	Não utilizar exame negativo isoladamente para excluir doença microscópica ou substituir confirmação histológica quando esta for necessária para definição da conduta.
RECOMENDAÇÃO	Considerar qualidade de aquisição, experiência de interpretação e auditoria dos resultados como componentes essenciais do processo de imagem.

2. Ressonância Magnética

Aquisição e qualidade técnica

- O desempenho da RNM depende diretamente da qualidade das imagens. A simples execução de um protocolo denominado “RNM de próstata” não garante acurácia diagnóstica adequada. A aquisição deve cumprir os requisitos técnicos do PI-RADS vigente. O PI-RADS v2.1 recomenda imagens ponderadas em T2 no plano axial e em pelo menos um plano ortogonal adicional, difusão com mapa ADC e imagens de alto valor de b e, quando realizado, estudo dinâmico pós-contraste com resolução espacial e temporal apropriadas.

RNM biparamétrica e multiparamétrica

- A RNM biparamétrica inclui imagens ponderadas em T2 e difusão, sem administração de contraste intravenoso. A RNM multiparamétrica acrescenta o estudo dinâmico pós-contraste.
- O ensaio prospectivo multicêntrico PRIME demonstrou não inferioridade da RNM biparamétrica em relação à multiparamétrica para detecção de câncer ISUP ≥ 2 no nível do paciente, em ambiente com controle rigoroso de qualidade. Uma meta-análise atualizada confirmou não inferioridade no nível do paciente. No nível da lesão, a não inferioridade foi demonstrada para especificidade, mas não para sensibilidade.

Princípios de exames de imagem

2. Ressonância Magnética

RECOMENDAÇÃO	A RNM biparamétrica pode ser utilizada na investigação inicial, desde que realizada com protocolo otimizado, qualidade diagnóstica assegurada e interpretação experiente.
RECOMENDAÇÃO	Considerar RNM multiparamétrica quando houver limitação das sequências dominantes ou quando o contraste puder contribuir para caracterização, estadiamento local, planejamento terapêutico ou avaliação pós-tratamento.

- A não inferioridade observada no diagnóstico inicial não deve ser extrapolada automaticamente para todas as aplicações. O contraste pode aumentar a confiança quando a difusão é limitada e em cenários como planejamento de terapia focal, avaliação após tratamento e investigação de recorrência local.

Interpretação e comunicação

- A interpretação no cenário diagnóstico deve utilizar o PI-RADS vigente. As categorias representam níveis crescentes de suspeição de câncer clinicamente significativo e não confirmação histológica.
- O laudo deve conter, no mínimo: volume prostático, qualidade e limitações do exame, localização setorial, maior dimensão das lesões, categoria PI-RADS, presença, suspeita ou ausência de sinais de extensão extraprostática e invasão das vesículas seminais, registrando limitações relevantes dessa avaliação; além de comparação com exames anteriores, quando disponível.

RECOMENDAÇÃO	Utilizar o PI-RADS vigente e interpretar seus resultados em conjunto com a probabilidade clínica pré-teste.
RECOMENDAÇÃO	Auditar a distribuição das categorias e as taxas locais de detecção de câncer clinicamente significativo.

- Meta-análise de desempenho do PI-RADS v2.1 encontrou taxas agrupadas de detecção de câncer clinicamente significativo de:

PI-RADS 1	PI-RADS 2	PI-RADS 3	PI-RADS 4	PI-RADS 5
6%	5%	19%	54%	84%

- Esses valores devem ser utilizados como referências de desempenho, e não como metas rígidas, pois dependem da prevalência, seleção dos pacientes, qualidade e experiência do leitor.

RNM negativa ou indeterminada

- Uma RNM classificada como PI-RADS 1 ou 2 reduz a probabilidade de câncer clinicamente significativo, mas não exclui sua presença. A decisão de evitar investigação histológica imediata deve considerar densidade e cinética do PSA, toque retal, história familiar, ancestralidade, mutações germinativas, biópsia prévia, qualidade da RNM e experiência do centro.
- PI-RADS 3 representa categoria indeterminada. A taxa agrupada de câncer clinicamente significativo é próxima de 19%, mas apresenta variação relevante entre populações.

Princípios de exames de imagem

2. Ressonância Magnética

RECOMENDAÇÃO	Não utilizar RNM negativa isoladamente para excluir câncer clinicamente significativo.
RECOMENDAÇÃO	Em pacientes com RNM negativa e baixo risco clínico agregado, considerar acompanhamento com PSA e densidade do PSA, com critérios definidos para reavaliação.
RECOMENDAÇÃO	Em pacientes com RNM negativa, mas risco clínico persistente ou elevado, realizar investigação adicional.
RECOMENDAÇÃO	Individualizar a conduta diante de PI-RADS 3 com base na densidade do PSA, demais fatores de risco e qualidade do exame.

- No estudo RAPID, as estimativas em cinco anos de sobrevida livre de diagnóstico de câncer de grupo de grau ≥2 e de tratamento foram de 91,9% e 94,4%, respectivamente. Não foram observadas metástases ou mortes relacionadas ao câncer durante o seguimento. Esses resultados sustentam acompanhamento seletivo, mas não estabelecem um limiar universal de densidade do PSA.

3. PET PSMA

Diferentes traçadores PSMA

- Não há superioridade clínica estabelecida de um único radiofármaco PSMA em todas as indicações. A escolha deve considerar evidência para o cenário clínico, disponibilidade, logística e biodistribuição, com cautela na interpretação de focos ósseos inespecíficos com ^{18}F-PSMA-1007.
- Em geral, os traçadores com 18F oferecem vantagens logísticas (pela maior meia-vida) e de resolução espacial, enquanto diferenças de biodistribuição, especialmente a menor excreção urinária e maior frequência de captações ósseas inespecíficas do 18F-PSMA-1007, devem ser consideradas na interpretação.

RECOMENDAÇÃO	Não há superioridade de acurácia diagnóstico entre os traçadores PSMA e todos podem ser utilizados para PET/CT. A escolha deve considerar disponibilidade, logística e características de biodistribuição, com cautela na interpretação de focos ósseos inespecíficos com 18F-PSMA-1007.

Critérios de qualidade da aquisição

- O PET-PSMA deve ser realizado com protocolo padronizado e reprodutível, incluindo controle de qualidade e calibração periódica do equipamento, adequada resolução espacial, correção de atenuação e ausência de artefatos significativos de movimento ou desalinhamento PET/CT.
- A aquisição deve abranger do crânio até as coxas, podendo ser estendida conforme indicação clínica, e os parâmetros de aquisição/reconstrução devem ser mantidos consistentes, especialmente em exames seriados e avaliações quantitativas por SUV.
- Aquisições tardias não são recomendadas de rotina, podendo ser realizadas para esclarecimento de achados indeterminados, particularmente junto ao trato urinário. Hidratação e/ou furosemida (20 mg IV) podem ser utilizadas com radiofármacos de excreção predominantemente renal.

Princípios de exames de imagem

3. PET PSMA

Critérios de qualidade da aquisição

- Quando clinicamente indicada, a TC diagnóstica contrastada pode ser incorporada ao PET/CT, geralmente em fase portal/venosa. A aquisição excretora deve ser individualizada conforme a dúvida diagnóstica, especialmente quando puder auxiliar na diferenciação entre atividade urinária e lesão pélvica.

RECOMENDAÇÃO	O PET-PSMA deve ser realizado segundo protocolo de aquisição padronizado e com controle de qualidade, garantindo adequada qualidade diagnóstica e reprodutibilidade.
RECOMENDAÇÃO	Aquisições tardias, uso de diurético e contraste iodado devem ser individualizados conforme o radiofármaco, a indicação clínica e a necessidade de esclarecimento diagnóstico, não sendo obrigatórios de rotina.

Scores de interpretação e comunicação

- A interpretação do PET-PSMA deve integrar intensidade e padrão de captação, localização anatômica, distribuição da doença e correlação com os achados morfológicos da TC/RNM, considerando também variantes fisiológicas e potenciais causas benignas de captação.
- Para avaliação da próstata, recomenda-se a utilização do PRIMARY Score, sistema padronizado baseado no padrão e na intensidade da captação intraprostática.
- Outros sistemas de interpretação e classificação, como PROMISE/miTNM (para classificação padronizada da doença local, linfonodal e metastática) e PSMA-RADS, estão disponíveis e podem auxiliar na padronização dos achados, porém não há evidência suficiente para recomendar seu uso rotineiro em detrimento da interpretação clínica integrada.

RECOMENDAÇÃO	Recomenda-se laudo estruturado adequado à indicação clínica. O PRIMARY Score, ou outro sistema recomendado pelo CBR, pode auxiliar a avaliação intraprostática no cenário diagnóstico. Sistemas como PROMISE/miTNM e PSMA-RADS podem contribuir para padronizar o estadiamento e a comunicação dos achados, sempre integrados ao contexto clínico

4. Cenários clínicos — 4.1 - Detecção / diagnóstico

- A ressonância magnética da próstata deve integrar a avaliação de pacientes com suspeita clínica de câncer de próstata e indicação potencial de investigação histológica. Seu objetivo principal nesse cenário é identificar e localizar câncer clinicamente significativo, estimar sua probabilidade e reduzir procedimentos desnecessários e o diagnóstico de tumores clinicamente insignificantes.
- A meta-análise de dados individuais VISION, que reuniu os ensaios randomizados PRECISION e PRECISE, incluiu 953 pacientes sem biópsia prévia. A estratégia orientada por RNM permitiu que 32,2% evitassem biópsia, aumentou em 8,7 pontos percentuais a detecção de câncer clinicamente significativo e reduziu em 12,3 pontos percentuais a detecção de câncer clinicamente insignificante em comparação com a estratégia convencional.

Princípios de exames de imagem

4. Cenários clínicos — 4.1 - Detecção / diagnóstico

RECOMENDAÇÃO	Realizar RNM da próstata antes da primeira biópsia em pacientes com suspeita clínica e indicação potencial de investigação histológica, desde que o exame possa ser realizado em prazo adequado e com qualidade diagnóstica.
RECOMENDAÇÃO	Na indisponibilidade da RNM em prazo clinicamente aceitável, não postergar indefinidamente a investigação; individualizar a conduta conforme o risco clínico e os recursos disponíveis.

- O PET-PSMA apresenta um papel auxiliar na detecção do câncer de próstata clinicamente significativo. O estudo PRIMARY2 demonstrou que, em pacientes com RNM negativa ou indeterminada (PI-RADS 2–3), o PET-PSMA pode evitar cerca de 50% das biópsias, mantendo detecção não inferior de câncer de próstata clinicamente significativo.

RECOMENDAÇÃO	Em pacientes selecionados, sem biópsia prévia, com RNM PI-RADS 2–3 e ralta suspeição de CPcs, o PET-PSMA pode ser considerado como ferramenta complementar. A decisão de postergar biópsia após resultado negativo deve considerar os critérios de seleção do estudo e incluir seguimento estruturado, sem interpretar a negatividade dos exames como exclusão de câncer clinicamente significativo.
RECOMENDAÇÃO	Diante de RNM e PET-PSMA negativos, pode-se considerar evitar a biópsia, mantendo seguimento clínico e do PSA.”

Vigilância ativa

- No contexto de vigilância ativa, a RNM deve complementar a estratificação de risco e o acompanhamento, mas não substituir universalmente a avaliação histológica periódica.
- Os exames seriados devem ser interpretados segundo o PRECISE v2, incluindo qualidade do exame, comparação com a RNM basal e com o estudo imediatamente anterior, mudança de tamanho, conspicuidade ou categoria, aparecimento de nova lesão e mudança do estágio radiológico.

RECOMENDAÇÃO	Utilizar PRECISE v2 para padronizar interpretação e laudo da RNM seriada em vigilância ativa.
RECOMENDAÇÃO	Considerar achados PRECISE 4–5 como indicação de reavaliação clínica e histológica de possível progressão.
RECOMENDAÇÃO	Não utilizar estabilidade radiológica isoladamente para excluir progressão ou dispensar indefinidamente avaliação histológica.
RECOMENDAÇÃO	Não basear alteração de tratamento exclusivamente em progressão na RNM; integrar histologia, PSA, condições clínicas e preferências do paciente.

Princípios de exames de imagem

4. Cenários clínicos — 4.1 - Detecção / diagnóstico

- O PRECISE v2 define:

Categoria	Definição
PRECISE X	exame não diagnóstico
PRECISE 1–2	regressão ou redução
PRECISE 3-V	estabilidade com lesão visível
PRECISE 3-NonV	estabilidade sem lesão focal visível
PRECISE 4	aumento significativo, maior conspicuidade, nova lesão suspeita de CPcs ou progressão dentro do estágio T2
PRECISE 5	progressão para T3, T4, N1 ou M1

4.2 - ESTADIAMENTO

Local

- A RNM pode avaliar extensão extraprostática, invasão de vesículas seminais, colo vesical, feixes neurovasculares, esfíncter, uretra membranosa e estruturas adjacentes. Os achados podem contribuir para planejamento cirúrgico, radioterápico e de terapias locais.
- A ausência de sinais de extensão extraprostática não exclui doença microscópica. O laudo deve responder à pergunta clínica e descrever o grau de suspeição, a localização e a extensão dos achados relevantes.
- O PET-PSMA pode ser um método complementar em casos selecionados de pacientes candidatos a terapias focais, especialmente quando houver discordância clínico-radiológica ou necessidade de excluir doença adicional.

RECOMENDAÇÃO	Utilizar RNM para estadiamento local quando o resultado puder modificar o planejamento terapêutico.
RECOMENDAÇÃO	Descrever separadamente extensão extraprostática, invasão das vesículas seminais e comprometimento de estruturas adjacentes.
RECOMENDAÇÃO	Não utilizar RNM negativa para excluir extensão microscópica.

Princípios de exames de imagem

4.2 - ESTADIAMENTO

Sistêmico

- O objetivo do estadiamento sistêmico é identificar doença linfonodal, óssea ou visceral capaz de modificar a classificação de risco, a intenção terapêutica ou o planejamento do tratamento. A probabilidade de metástases deve ser estimada a partir do grupo de risco, estágio clínico, grau histológico, PSA, sintomas e expectativa de vida.
- Para avaliação nodal, a TC e a RNM apresentam alta especificidade quando há linfonodos claramente anormais, mas baixa sensibilidade para metástases em linfonodos de tamanho normal. O PET-PSMA apresenta maior sensibilidade e acurácia global, mas seu valor preditivo negativo é insuficiente para excluir micrometástases.
- Em pacientes assintomáticos com doença de baixo risco ou risco intermediário favorável, a probabilidade de comprometimento metastático é baixa e a realização rotineira de PET-PSMA, cintilografia, TC ou RNM sistêmica não apresenta benefício demonstrado.
- Para risco intermediário desfavorável, alto risco, muito alto risco ou doença localmente avançada, recomenda-se avaliação de doença óssea, linfonodal e metástases em outros sítios. Sintomas ou achados suspeitos devem prevalecer sobre a classificação de risco. Dor óssea, déficit neurológico, perda ponderal, alterações laboratoriais, sintomas respiratórios ou sinais de doença localmente avançada justificam investigação direcionada independentemente do PSA .

RECOMENDAÇÃO	Preferir PET-PSMA à TC ou RNM para estadiamento linfonodal não invasivo de pacientes com risco intermediário desfavorável ou alto risco, quando disponível.
RECOMENDAÇÃO	Não interpretar PET-PSMA negativo como exclusão de metástases linfonodais microscópicas.
RECOMENDAÇÃO	Não interpretar ausência de linfonodomegalias na TC ou RNM como exclusão de doença linfonodal.
RECOMENDAÇÃO	Não basear decisões sobre tratamento linfonodal exclusivamente em PET-PSMA negativo.

RECOMENDAÇÃO	Não realizar imagem sistêmica rotineira para estadiamento de pacientes assintomáticos com doença de baixo risco ou risco intermediário favorável.
RECOMENDAÇÃO	Realizar estadiamento sistêmico em pacientes com risco intermediário desfavorável, alto risco, muito alto risco ou doença localmente avançada.
RECOMENDAÇÃO	Considerar PET-PSMA como modalidade preferencial para avaliação sistêmica quando disponível.
RECOMENDAÇÃO	Na indisponibilidade do PET-PSMA, utilizar TC ou RNM abdominopélvica associada à cintilografia óssea.
RECOMENDAÇÃO	Investigar pacientes sintomáticos com método apropriado, independentemente da classificação de risco.

Princípios de exames de imagem

4.2 - ESTADIAMENTO

- A cintilografia com tecnécio-99m-MDP avalia atividade osteoblástica e remodelamento ósseo. Apresenta ampla disponibilidade e permanece alternativa válida quando o PET-PSMA não está disponível. A captação aumentada não é específica e pode ocorrer em alterações degenerativas, trauma, fraturas e outras condições benignas.
- O SPECT/CT pode melhorar a caracterização de achados indeterminados ao associar informação funcional e anatômica.
- O PET-PSMA avalia simultaneamente doença óssea e de partes moles e apresenta maior acurácia global que a combinação de TC e cintilografia no estadiamento de pacientes de alto risco. No estudo proPSMA, apresentou acurácia de 92% para doença linfonodal ou metastática, em comparação com 65% da imagem convencional.
- No estadiamento inicial do câncer de próstata, o PET-PSMA apresenta maior acurácia e concordância entre leitores que a cintilografia óssea (CO). Em estudo retrospectivo multicêntrico que utilizou PET-PSMA como padrão de referência, o VPP da cintilografia óssea no subgrupo em estadiamento inicial foi de 43%. O resultado reforça a necessidade de esclarecer achados isolados ou indeterminados antes de modificar a intenção terapêutica.

RECOMENDAÇÃO	No estadiamento inicial, utilizar cintilografia óssea associada à imagem seccional quando o PET-PSMA não estiver disponível.
RECOMENDAÇÃO	Correlacionar achados isolados ou indeterminados com SPECT/CT, TC, RNM ou PET conforme localização e disponibilidade.
RECOMENDAÇÃO	Não interpretar cintilografia isoladamente quando o padrão de captação for inespecífico.

RECOMENDAÇÃO	O PET-PSMA pode substituir a combinação de cintilografia óssea e imagem seccional no estadiamento sistêmico de pacientes com risco intermediário desfavorável, alto ou muito alto risco, quando disponível.
RECOMENDAÇÃO	Correlacionar achados ósseos isolados ou atípicos com a morfologia na TC ou RNM e confirmar por outro método quando o resultado puder alterar substancialmente o tratamento.

Princípios de exames de imagem

4.3 – Persistência e recorrência do PSA

- A imagem após tratamento com intenção curativa deve ser realizada quando houver suspeita clínica ou bioquímica de persistência ou recorrência e quando a localização da doença puder modificar o tratamento. Não se recomenda imagem rotineira em pacientes assintomáticos com PSA estável ou indetectável.
- A imagem deve procurar diferenciar recorrência exclusivamente local, doença linfonodal regional, doença metastática de pequeno volume e doença disseminada. A sensibilidade está relacionada ao volume tumoral e ao nível do PSA; exame negativo não exclui doença microscópica.

Persistência ou recorrência após prostatectomia radical

- O objetivo é determinar se a doença está localizada no leito prostático, linfonodos pélvicos, linfonodos não regionais, esqueleto ou vísceras. O PET-PSMA apresenta a maior sensibilidade para recorrência em baixos níveis de PSA e pode modificar o campo e a estratégia do tratamento de resgate.
- A RNM multiparamétrica da pelve pode complementar o PET-PSMA na avaliação da recorrência local, definindo localização, dimensões e relação com anastomose vesicouretral, bexiga, reto, ureteres e assoalho pélvico. Pode acrescentar informação quando pequenas recorrências junto à bexiga são obscurecidas pela atividade urinária do radiofármaco.
- A RNM ou o PET-PSMA negativos não excluem doença microscópica no leito ou nos linfonodos pélvicos. Dados observacionais demonstram controle bioquímico relevante após radioterapia de resgate mesmo em pacientes sem lesões detectáveis.

RECOMENDAÇÃO	Utilizar PET-PSMA como exame preferencial na persistência ou recorrência do PSA após prostatectomia quando o resultado puder modificar o tratamento. Considerar RNM pélvica complementar quando a caracterização anatômica da recorrência local contribuir para o planejamento.
RECOMENDAÇÃO	Realizar o exame preferencialmente antes do início de terapia sistêmica, quando isso não causar atraso relevante.
RECOMENDAÇÃO	Não depender apenas de um limiar isolado de PSA; considerar fatores patológicos e cinética do marcador.
RECOMENDAÇÃO	Não impedir nem atrasar radioterapia de resgate do leito prostático quando indicada por critérios clínicos, patológicos e bioquímicos, mesmo diante de PET-PSMA negativo.

Recorrência após radioterapia

- Após radioterapia, a imagem deve localizar possível recorrência intraprostática e excluir doença regional ou metastática antes de tratamento local secundário.

Princípios de exames de imagem

4.3 – Persistência e recorrência do PSA

- A RNM multiparamétrica é o principal exame para localização e extensão da recorrência intraprostática, enquanto o PET-PSMA é útil para definição da recorrência exclusiva local e o exame preferencial para avaliação regional e sistêmica. O PI-RADS convencional não deve ser aplicado na próstata irradiada; enquanto o PI-RR (Prostate Imaging for Recurrence Reporting) consiste no sistema publicado na literatura para padronização da aquisição, interpretação e comunicação dos achados da RNM multiparamétrica na investigação de recorrência após prostatectomia radical e radioterapia.
- Devido à morbidade dos tratamentos locais secundários, a doença metastática deve ser excluída e a recorrência local confirmada histologicamente antes de nova terapia local.

RECOMENDAÇÃO	Realizar PET-PSMA em pacientes com recorrência bioquímica após radioterapia candidatos a tratamento de resgate com intenção curativa.
RECOMENDAÇÃO	Realizar RNM multiparamétrica para localizar e avaliar a extensão da possível recorrência local.
RECOMENDAÇÃO	Não utilizar PI-RADS convencional isoladamente na próstata irradiada.
RECOMENDAÇÃO	Confirmar histologicamente a recorrência intraprostática antes de tratamento local secundário.
RECOMENDAÇÃO	Interpretar PET-PSMA negativo em conjunto com a RNM, pois não exclui recorrência local.

Avaliação após terapia focal ou ablação glandular

- O acompanhamento após terapia focal é menos padronizado. Não existe definição bioquímica universal de recorrência, e o PSA pode permanecer detectável devido à presença de tecido não tratado.
- A RNM multiparamétrica é o principal método de avaliação local e deve diferenciar alterações esperadas, tecido residual viável, recorrência dentro da zona tratada e nova lesão fora da área tratada. Edema, hemorragia, necrose, fibrose e alterações vasculares podem reduzir a confiabilidade.
- O papel do PET-PSMA deve ser complementar em situações selecionadas, para avaliação da recorrência intraprostática após terapia focal e como estadiamento regional/sistêmica, baseado em escores como o PSMA-FAB (sistema proposto/emergente, porém ainda sem validação suficiente para recomendação rotineira).
- Sistemas específicos para avaliação após terapia focal, como o escore PI-FAB e as recomendações TARGET, podem auxiliar na aquisição, interpretação e comunicação dos achados, embora ainda necessitem de validação externa mais ampla

Princípios de exames de imagem

4.3 – Persistência e recorrência do PSA

RECOMENDAÇÃO	Realizar RNM multiparamétrica para avaliação local após terapia focal ou ablação glandular.
RECOMENDAÇÃO	Distinguir alterações dentro da zona tratada de novas lesões fora da área de ablação.
RECOMENDAÇÃO	Interpretar com cautela a extensão extraprostática próxima à zona tratada.
RECOMENDAÇÃO	Considerar PET-PSMA quando houver suspeita de doença regional ou metastática, sem substituição da RNM para avaliação local.
RECOMENDAÇÃO	Confirmar histologicamente suspeita de doença residual ou recorrente que implique novo tratamento.

Oligorrecorrência

- A definição de oligorrecorrência depende da sensibilidade do método. Um paciente pode ser classificado como oligometastático pela TC e cintilografia, mas apresentar maior número de lesões no PET-PSMA.
- O laudo deve registrar modalidade, radiofármaco, número e localização das lesões e presença de doença local, linfonodal, óssea ou visceral.

RECOMENDAÇÃO	Informar obrigatoriamente a modalidade utilizada para definir oligorrecorrência.
RECOMENDAÇÃO	Realizar PET-PSMA para avaliar extensão da doença em pacientes potencialmente candidatos a tratamento dirigido às metástases.
RECOMENDAÇÃO	Confirmar achados isolados ou atípicos por correlação anatômica, exame complementar ou histologia quando puderem modificar a conduta.
RECOMENDAÇÃO	Não interpretar maior sensibilidade do PET-PSMA automaticamente como evidência de benefício de estratégia terapêutica específica.

Disponibilidade limitada

- Na ausência de PSMA PET/CT, utilizar TC de tórax, abdome e pelve associada à cintilografia óssea; RNM pélvica quando a principal pergunta for recorrência local; adicionar (quando disponível) o SPECT/CT à cintilografia óssea, TC ou RNM para esclarecer achados ósseos.
- A sensibilidade limitada da imagem convencional em baixos níveis de PSA deve ser reconhecida. A indisponibilidade do PET-PSMA não deve atrasar o tratamento de resgate precoce.

Princípios de exames de imagem

4.4 Doença avançada

- Na doença avançada, a imagem deve avaliar conjuntamente esqueleto, linfonodos e órgãos viscerais. Seus objetivos são documentar a extensão basal, identificar progressão, avaliar complicações e fornecer informações capazes de modificar o tratamento.
- A avaliação não deve ser baseada exclusivamente no PSA. Progressão radiológica pode ocorrer sem elevação concomitante do marcador, particularmente durante tratamentos sistêmicos intensificados e em tumores agressivos.

Seleção dos métodos

- O PET-PSMA é exame preferencial para avaliação de doença avançada, particularmente com uso de contraste no componente tomográfica para avaliação de doença visceral. A avaliação de partes moles pode ser realizada por TC contrastada do tórax, abdome e pelve ou por RNM.
- A avaliação óssea pode incluir cintilografia óssea (preferencialmente com SPECT/CT se disponível), Fluoreto PET/CT (preferencialmente se disponível), TC ou RNM . A manutenção da mesma modalidade favorece comparabilidade longitudinal.

RECOMENDAÇÃO	O PET-PSMA é o exame preferencial para avaliação de doença sistêmica avançada. Na indisponibilidade, realizar TC de tórax, abdome e pelve com contraste e cintilografia óssea.
RECOMENDAÇÃO	Realizar avaliação de osso, órgãos viscerais e linfonodos antes do início de novo tratamento sistêmico quando o resultado contribuir para documentação basal e comparação posterior.
RECOMENDAÇÃO	Avaliar conjuntamente evolução clínica, PSA, exames laboratoriais e imagem.
RECOMENDAÇÃO	Não utilizar estabilidade ou redução do PSA isoladamente para excluir progressão.
RECOMENDAÇÃO	Comparar com exame basal e estudo anterior mais recente, mantendo, sempre que possível, a mesma modalidade e protocolo.

Princípios de exames de imagem

Cenário clínico	Estratégia preferencial	Alternativa em disponibilidade limitada	Evitar ou reconhecer
Vigilância ativa	RNM seriada com PRECISE v2 ou escore recomendado pelo comitê PI-RADS	Priorizar RNM basal e momentos decisivos	Estabilidade não substitui universalmente histologia
Persistência/recorrência após prostatectomia	PET-PSMA ± RNM pélvica	RNM pélvica; TC e cintilografia conforme risco	PET negativo não deve atrasar resgate
Recorrência após radioterapia	PET-PSMA + RNM multiparamétrica	TC/RNM sistêmica + cintilografia; RNM local	Excluir doença sistêmica e confirmar recorrência local
Após terapia focal	RNM multiparamétrica	Encaminhamento regional	Aplicar o PI-RADS para avaliação da área não tratada e não utilizá-lo para avaliação da área tratada
Oligorrecorrência	PET-PSMA	Imagem convencional	Registrar modalidade e confirmar achados atípicos
Doença metastática em acompanhamento	PET-PSMA	Métodos disponíveis com comparabilidade longitudinal	Não avaliar progressão apenas pelo PSA
Suspeita de progressão visceral/agressiva	PET-PSMA (utilizar contraste no componente morfológico)	TC contrastada conforme disponibilidade	PET-PSMA negativo não exclui
Novas lesões ósseas no primeiro controle por CO	Exame confirmatório quando suspeita de fenômeno flare	Correlação clínica e anatômica	Não declarar progressão automaticamente

Princípios de exames de imagem

Cenário clínico	Estratégia preferencial	Alternativa em disponibilidade limitada	Evitar ou reconhecer
Suspeita clínica com indicação potencial de investigação histológica	RNM da próstata de qualidade, biparamétrica ou multiparamétrica. Considerar PET-PSMA na RNM negativa ou indeterminada, mas alta suspeição	Avaliação clínica de risco quando RNM não disponível em prazo adequado	Não atrasar indefinidamente; ultrassonografia convencional não exclui câncer
Qualidade insuficiente da RNM	Repetição das sequências ou exame otimizado	Revisão em centro experiente	Não considerar exame inadequado como RNM negativa
RNM PI-RADS 1–2	Integrar densidade do PSA e risco clínico	Seguimento estruturado em baixo risco agregado	Não excluir câncer apenas pela RNM
PI-RADS 3	Decisão baseada no risco agregado	Avaliação especializada ou seguimento conforme risco	Não definir conduta apenas pela categoria
Estadiamento local	RNM da próstata. Considerar PET-PSMA em candidatos selecionados à terapia focal.	Planejamento pelos demais dados quando indisponível	TC não é substituta equivalente
Baixo risco ou intermediário favorável assintomático	Sem imagem sistêmica adicional	Investigação direcionada se houver sintomas	Evitar PET-PSMA, TC e cintilografia de rotina
Risco intermediário desfavorável	PET-PSMA quando disponível	TC/RNM abdominopélvica + cintilografia	PET negativo não exclui micrometástases
Alto risco ou localmente avançado	PET-PSMA	TC de tórax + TC/RNM abdominopélvica + cintilografia	Não omitir estadiamento sistêmico

Considerações anátomo-patológicas no Câncer de Próstata

Informações clínicas mínimas na solicitação do exame anatomopatológico:
- Diagnóstico em biópsia de agulha com grau histológico
- Tratamento prévio
- PSA pré-operatório

Recomendações para o exame do produto de prostatectomia radical

Itens que devem constar no laudo anatomopatológico	
- Peso da próstata (sem anexos) - Dimensões da próstata - Tipo histológico - Gradação: Escore de Gleason . Percentagem de Gleason 4 no tumor (em casos com GG2/3) - Gradação: OMS / ISUP / GG (Grupo de grau) - Presença de morfologia cribriforme (em caso de presença de padrão de Gleason 4 ou 5). - Quantificação da neoplasia . diâmetro máximo do nódulo dominante . percentagem da próstata envolvida pela neoplasia - Presença de Carcinoma intraductal - Extensão extraprostática (de partes moles extraprostáticas): ausente ou presente (focal, e não focal). - Infiltração microscópica do colo vesical: ausente ou presente - Margens circunferenciais . Se comprometidas: .. Focalidade: unifocal ou multifocal .. Extensão: limitada (<3 mm) ou não limitada (≥ 3 mm) .. Padrão de Gleason na margem: baixo grau (Gleason 3) e alto grau (Gleason 4/5) .. Nível anatômico do envolvimento da margem: intraprostático ou extraprostático	- Margem apical . Se comprometidas: .. Extensão: limitada (<3 mm) ou não limitada (≥ 3 mm) .. Padrão de Gleason na margem: baixo grau (Gleason 3) e alto grau (Gleason 4/5) - Margem basal . Se comprometidas: .. Extensão: limitada (<3 mm) ou não limitada (≥ 3 mm) .. Padrão de Gleason na margem: baixo grau (Gleason 3) e alto grau (Gleason 4/5). - Invasão linfovascular - Invasão de vesícula seminal direita - Invasão de vesícula seminal esquerda - Linfonodos regionais . Se comprometidos: .. Tamanho do maior depósito metastático .. Extensão extranodal - Linfonodos não regionais . Se comprometidos: .. Tamanho do maior depósito metastático .. Extensão extranodal - Estadiamento patológico

Considerações anátomo-patológicas no Câncer de Próstata

Comentários:
- o diagnóstico de Carcinoma ductal da invasivo da próstata só pode ser feito em espécimes de prostatectomia radical e está restrito às neoplasias com mais de 50% de morfologia ductal invasiva.
- em produtos de prostatectomia radical, a presença de Gleason 5 deve ser relatada como grau minor (terciário) se menos de 5% do tumor ou colocado como secundário em caso de ≥ 5%. O grau minor ou terciário não influi no grau OMS / ISUP / GG.
- em produtos de prostatectomia radical, as duas sociedades internacionais de Uropatologia GUPS e ISUP divergem em como lidar com neoplasias com predomínio de padrão 3 e menos de 5% de padrão 4. Um comentário pode ser feito nestes casos sendo que podem ser classificados como Adenocarcinoma com escore de Gleason 7 (3+4, com o relato de percentagem de Gleason 4 <5%), GG2, – abordagem da GUPS; ou Adenocarcinoma com escore de Gleason 6 (3+3, com grau minor 4 / Gleason 4 <5%), GG1, – abordagem da ISUP.
- a definição de morfologia cribriforme requer proliferação epitelial confluente com formação de múltiplas luzes glandulares – e não pode haver muco, estroma ou vasos intervenientes.
- nódulos independentes e distantes entre si devem ser graduados em separadamente.
- não há método de quantificação de Adenocarcinoma em produtos de prostatectomia universalmente aceito. Os mais usados e recomendados são o diâmetro máximo do nódulo dominante e a percentagem da próstata envolvida pela neoplasia.
- quando coexistindo com Adenocarcinoma invasivo, as áreas de Carcinoma intraductal devem ser incorporadas nas avaliações de extensão do tumor, presença de morfogia cribriforme e gradação de Gleason (Gleason 4 no Carcinoma intraductal cribriforme sem comedonecrose, padrão de Gleason 5 no Carcinoma intraductal sólido ou cribriforme com comedonecrose).
- Extensão extraprostática é estratificada em focal (poucas glândulas ocupando no máximo um campo de grande aumento, em no máximo duas secções) ou não focal.
- na margem apical, extensão extraprostática não é avaliável.
- a extensão de envolvimento da margem deve ser estratificada em limitada (<3 mm) ou não limitada (≥ 3 mm). O melhor método de quantificação em casos de envolvimento multifocal é discutível, mas atualmente recomenda-se usar a quantificação linear cumulativa de todos os focos.
- apenas a invasão da porção extraprostática da vesícula seminal é qualificável como estádio pT3b.

Considerações anátomo-patológicas no Câncer de Próstata

Informações clínicas mínimas na solicitação do exame anatomopatológico:
- Suspeita clínica (se há diagnóstico prévio de Carcinoma).
- Diagnóstico em biópsia de agulha com grau histológico
- Tratamento prévio
- PSA pré-operatório
- PSA pré-operatório

Recomendações para o exame do espécime de ressecção transuretral da próstata

Itens que devem constar no laudo anatomopatológico	
- Tipo histológico - Gradação: Escore de Gleason . Percentagem de Gleason 4 no tumor (se aplicável) . Percentagem de Gleason 5 no tumor (se aplicável) - Gradação: OMS / ISUP / GG (Grupo de grau) - Presença de morfologia cribriforme (em caso de presença de padrão de Gleason 4 ou 5). - Quantificação da neoplasia . percentagem da amostra envolvida pela neoplasia	- Presença de Carcinoma intraductal - Efeito de tratamento - Invasão perineural - Invasão linfovascular - Extensão extraprostático (apenas caso identificado na amostra) - Invasão de vesícula seminal (apenas caso identificado na amostra)

Comentários:
- amostragem mínima em material de ressecção transuretral de próstata é de processamento total do material pesando até 12g. Para cada 5g adicionais, um cassete / bloco adicional. Todo material deve ser processado em casos de detecção na amostragem inicial de Neoplasia intraepitelial prostática de alto grau, Carcinoma intraductal, Lesão suspeita mas não diagnóstica de Adenocarcinoma, e Adenocarcinoma.
- informe clínico sobre terapias prévias é fundamental. Pacientes em uso de deprivação hormonal, não devem ter Adenocarcinoma acinar da próstata graduado. Em caso de outros tratamentos incluindo radioterapia, o patologista deve distinguir: Adenocarcinoma com efeitos profundos de tratamento (não graduável), ou Adenocarcinoma sem efeitos profundos de tratamento (e, portanto, usando a gradação histológica convencional).
- em produtos de RTU, as regras de gradação de Gleason são as mesmas da biópsia de agulha.

Considerações anátomo-patológicas no Câncer de Próstata

Recomendações para o exame de biópsia prostática por agulha

Informação indisponível	**É responsabilidade do médico que solicita o exame anatomopatológico fornecer informações clínicas relevantes e daquele que realiza a coleta encaminhá-las ao serviço de patologia. O uso de formulário padrão / checklist pode ser útil.**
Valor de PSA sérico	Embora os níveis de PSA forneçam alguma indicação da probabilidade de detecção de câncer em uma biópsia de próstata, o diagnóstico de malignidade deve basear-se em achados histológicos e não deve ser influenciado pelos níveis de PSA. Entretanto, é importante o patologista estar contextualizado nos demais parâmetros utilizados para estratificação de risco, a fim de interpretar os achados conjuntamente e participar de discussões multidisciplinares. O PSA sérico é um parâmetro fundamental em alguns nomogramas amplamente utilizados para prever, no pré-operatório, a categoria T patológica ou o risco de recidiva após a prostatectomia radical, bem como para orientar a tomada de decisões clínicas quanto ao manejo da doença. Considerar que inibidores da 5-alfa-redutase podem reduzir os níveis de PSA sérico
Tratamento prévio	- pacientes em Vigilância ativa com biópsia para monitoramento de alterações em parâmetros que possam levar à reclassificação do paciente e justificar a indicação de terapia definitiva – importante informar topografia e escore de Gleason de biópsia prévia - pacientes submetidos a terapias não invasivas ou minimamente invasivas (radioterapia, terapia hormonal ou terapias ablativas) submetidos a biópsia de monitoramento. Após a radioterapia o aspecto pode variar desde a ausência de alterações histológicas até a presença de alterações marcantes, que se aproximam da morfologia no padrão 4 ou 5 de Gleason (como células isoladas ou pequenos agrupamentos de padrão infiltrativo, com citoplasma claro ou pálido e vacuolizado, e núcleos com cromatina de aspecto borrado ou nucléolos proeminentes). A radioterapia e a terapia endócrina para o câncer de próstata exercem um efeito profundo na morfologia tanto do tecido tumoral quanto do tecido prostático benigno. Assim, é importante documentar qualquer terapia prévia para auxiliar o patologista na interpretação precisa das alterações, evitando erros de upgrading. Portanto, em biópsias realizadas após radioterapia ou terapia de privação androgênica, tumores que apresentem efeitos significativos do tratamento não devem ter seu grau histológico definido

Considerações anátomo-patológicas no Câncer de Próstata

Recomendações para o exame de biópsia prostática por agulha

Informações clínicas mínimas na solicitação do exame anatomopatológico:

Estratégia de biópsia ▪ **Sistemática / randômica** ▪ **Alvo (guiada por cognição ou por fusão/ RNM)** ▪ **Saturação**	A técnica de amostragem estendida (ou padrão), que abrange pelo menos 12 locais, é atualmente preferida em relação à biópsia em sextante (6 locais) devido à maior taxa de detecção de câncer. Caso haja uma lesão suspeita em exames de imagem, pode-se realizar também uma biópsia direcionada guiada por ressonância magnética, visando aumentar a detecção de cânceres clinicamente significativos. Em casos específicos, realiza-se a biópsia de saturação, na qual se coleta um número maior de fragmentos por área da próstata para potencializar a detecção. O conhecimento sobre o tipo de biópsia realizada (sistemática ou direcionada) e o número de fragmentos coletados em cada local auxilia na avaliação patológica das amostras obtidas.
Topografia de cada frasco	Esta informação deve constar no laudo anatomopatológico final, sendo de particular importância para correlacionar com exames de imagem ou caso surja a necessidade de uma revisão interna ou externa. O revisor precisa ter clareza sobre a origem de cada bloco para emitir um parecer fundamentado. O registro da topografia também orienta as análises complementares, incluindo imuno-histoquímicas ou moleculares adicionais, além de dados para pesquisas ou ensaios clínicos. Preferencialmente, não deve haver mais de dois fragmentos de biópsia (cilindros) em cada frasco de amostra. No entanto, se houver fragmentação e múltiplos cilindros forem enviados em um único recipiente, pode não ser possível determinar com segurança a quantidade de fragmentos envolvidos ou sua extensão de acometimento. Nessa situação, o urologista ou radiologista pode auxiliar, indicando na requisição de anatomopatológico quantos cilindros foram enviados em cada frasco, para evitar que fragmentos de um mesmo cilindro sejam contabilizados como cilindros distintos. Quando mais de cinco cilindros forem enviados em um frasco — por exemplo, em biópsias por saturação ou mapeamento, pode-se informar um range de comprimento para os cilindros. Os patologistas devem adotar uma postura proativa ao discutir com os urologistas responsáveis pela coleta das amostras a melhor forma de envio para cada serviço.

Considerações anátomo-patológicas no Câncer de Próstata

Recomendações para o exame de biópsia prostática por agulha

Itens que devem constar no laudo anatomopatológico – Biópsia por agulha	
Topografia dos fragmentos positivos	Ex: ápice direito, médio direito, base direita, ápice esquerdo, médio esquerdo, base esquerda, etc..
Tipo histológico	Adenocarcinoma: □ Acinar usual □ Acinar, com padrão pseudo-hiperplásico / padrão de glândulas espumosas / com padrão microcístico □ Acinar, subtipo de células em anel de sinete símiles / sarcomatoide / de células gigantes pleomórficas / Neoplasia intraepitelial símile □ com características mucinosas □ com características ductais Tumor neuroendócrino bem diferenciado Carcinoma neuroendócrino de pequenas células / Carcinoma neuroendócrino de grandes células / Outros
Graduação	▪ Escore de Gleason ▪ Padrão primário + Padrão/grau remanescente mais elevado (ainda que <05% da área) □ Para biópsias sistemáticas / randômicas - por fragmento □ Para biópsias alvo – globalmente (avaliação de todos os fragmentos da topografia como um conjunto) □ Indeterminado, especificar motivo ▪ Grau OMS/ISUP (ou Grade Group) 1 - Escore de Gleason 6 2 - Escore de Gleason 3+4=7 3 - Escore de Gleason 4+3=7 4 - Escore de Gleason 8 (4+4 ou 3+5 ou 5+3) 5 - Escore de Gleason 9-10 (4+5, 5+4 ou 5+5) ▪ Porcentagem do padrão Gleason 4 □ Aplicável para Gleason 3+4=7, no mínimo para o fragmento com maior porcentagem de padrão 4
Carcinoma intraductal da próstata (IDC-P)	▪ Não identificado ▪ Presente
Padrão Cribriforme	▪ Não identificado ▪ Presente

Considerações anátomo-patológicas no Câncer de Próstata

Recomendações para o exame de biópsia prostática por agulha

Itens que devem constar no laudo anatomopatológico – Biópsia por agulha	
Extensão de acometimento tumoral	Biópsias sistêmicas / randômica: - Para cada topografia: ▪ Número de fragmentos positivos (“x”) /número total de fragmentos (“y”) – x/y - Para cada fragmento: ▪ Maior extensão linear de tecido prostático acometido por carcinoma ▪ Porcentagem de acometimento por carcinoma (mm de carcinoma / mm totais do fragmento) ▪ Se acometimento descontínuo, incluir áreas interpostas de tecido benigo linearmente nos cálculos de extensão e porcentagem de acometimento. (vide notas) - Biópsia alvo ▪ Porcentagem de acometimento por carcinoma (mm de carcinoma somados de todos os fragmentos / mm totais de tecido prostático na topografia) ▪ Se comprometimento descontínuo, somar apenas as áreas com carcinoma.
Extensão extraprostática	▪ Não identificada ▪ Presente (Topografia da extensão extraprostática)
Invasão vascular	▪ Não identificado ▪ Presente
Invasão perineural	▪ Não identificado ▪ Presente
Patologias associadas	▪ Não identificado ▪ Presente (especificar)

Considerações anátomo-patológicas no Câncer de Próstata – Biópsias por agulha

Comentários:

Topografia dos fragmentos positivos: Fragmentos de biópsia são geralmente coletados de forma sistemática a partir de múltiplos locais mapeados na próstata, por via transperineal ou transretal, sendo que a primeira apresenta a vantagem de menor incidência de complicações infecciosas.
Caso haja lesão suspeita à RNM, pode-se realizar adicionalmente uma biópsia alvo, com maior probabilidade de detectar câncer clinicamente significativo. Uma biópsia de próstata convencional compreende de 12 a 14 fragmentos provenientes da biópsia sistemática, acrescidos dos fragmentos adicionais da biópsia direcionada. Cada sítio anatômico biopsiado deve ser designado sua respectiva topografia. Cada topografia será conduzida separadamente tanto do ponto de vista pré-analítico, como analítico, gerando um diagnóstico por sítio anatômico.

Tipo histológico: O tipo tumoral deve ser definido em conformidade com a Classificação atual da OMS. A grande maioria (>95%) dos cânceres de próstata são adenocarcinomas acinares. Outros tipos e subtipos mais raros incluem o adenocarcinoma ductal, o carcinoma sarcomatoide e o carcinoma de células gigantes pleomórficas, com prognóstico significativamente pior. Estes são frequentemente identificados em associação com o adenocarcinoma do tipo acinar. O diagnóstico de Adenocarcinoma ductal invasivo é restrito aos tumores com mais de 50% desta morfologia em produto de prostatectomia radical. Em biópsias (e produtos de ressecção transuretral) usar a terminologia de Adenocarcinoma com características ductais. O diagnóstico de Adenocarcinoma acinar mucinoso ou coloide é restrito aos tumores com 25% ou mais desta morfologia em produto de prostatectomia radical. Em biópsias (e produtos de ressecção transuretral) usar a terminologia de Adenocarcinoma com características mucinosas. O diagnóstico de Adenocarcinoma acinar de células em anel de sinete símiles é restrito aos tumores com 25% ou mais desta morfologia em produto de prostatectomia radical. Em biópsias (e produtos de ressecção transuretral) usar a terminologia de Adenocarcinoma acinar com característica de células de anel de sinete símiles.

Graduação: Após o consenso ISUP de 2005, os escores de Gleason inferiores a 6 tornaram-se proscritos em biópsias por agulha. Tumores com escore de Gleason 7 apresentam pior prognóstico quando o padrão 4 é predominante (4+3) do que quando o padrão 3 predomina (3+4). O agrupamento dos escores de Gleason (6, , 3+4, 4+3, 8 e 9-10) em 5 categorias de grau (1 a 5) é importante e devem ser sempre relatados para garantir clareza. A gradação deve ser relatada para cada topografia de biópsia enviada, pois cada topografia pode em teoria representar um nódulo independente. De forma opcional, o patologista pode informar um grau global (equilibrando achados de todas as topografias) como forma de prever o grau mais provável a ser observado em eventual prostatectomia. Na presença de efeitos terapêuticos significativos, focos muito pequenos ou com artefatos de processamento, o câncer de próstata pode não ser passível de graduação, podendo ser documentado como indeterminado. A ISUP e GUPS recomendam reportar a porcentagem do padrão Gleason 4 em Graus OMS/ISUP 2 ou 3. Em alguns protocolos, tumores com escore Gleason 7 e baixo padrão 4 (ou ≤10% de padrão 4) são considerados para vigilância ativa, portanto o relato da porcentagem do padrão Gleason 4 é atualmente exigido apenas para tumores com Gleason 3+4. Reportar a porcentagem dos padrões Gleason 4 e 5 em Gleason 4+3 ou maior é opcional.

Carcinoma intraductal da próstata: Recomenda-se que o IDC-P puro, sem componente invasivo, não seja graduado. Quando associado a Adenocarcinoma invasivo, as áreas de IDC-P devem ser incorporadas à gradação do Câncer de próstata da seguinte forma: IDC-P com morfologia intraluminar cribriforme como padrão de Gleason 4, e IDC-P com morfologia intraluminal sólida ou com comedonecrose central como padrão de Gleason 5.. Nas raras situações de IDC-P com morfologia micropapilar sem crescimento sólido ou cribriforme (diagnosticados pela atipia celular), estas áreas não devem ser levadas em consideração para gradação.

Padrão cribriforme: A morfologia cribriforme tem prognóstico pior em relação a outros subpadrões de Gleason 4 (fusão de ácinos, glândulas pouco diferenciadas, glomeruloide) e deve ser relatada em pacientes com padrão de Gleason 4 detectado. A presença de padrão cribriforme torna o paciente um candidato inadequado para a vigilância ativa.

Extensão de acometimento tumoral: O número de fragmentos de biópsia positivos para câncer e a extensão linear do câncer nesses fragmentos correlacionam-se com o volume tumoral, o estádio pós-operatório e o desfecho clínico. O número de fragmentos positivos deve ser relatado, mas pode ser difícil de determinar devido à fragmentação quando múltiplos fragmentos são enviados juntos. A identificação específica do local e o envio de fragmentos individuais facilitam a avaliação da extensão do câncer.
A extensão pode ser registrada como porcentagem de câncer ou comprimento do câncer em milímetros (mm) em cada fragmento, sempre que possível. Como a maioria dos focos tumorais descontínuos na biópsia corresponde a um único foco tumoral na prostatectomia radical, e como a inclusão do estroma interposto correlaciona-se melhor com o volume na peça correspondente, recomenda-se que os focos em um mesmo fragmento acometido sejam tratados como um tumor contínuo. Visto que a maioria dos protocolos de vigilância ativa utiliza um ponto de corte determinado pela maior extensão de comprometimento do fragmento de biópsia, este aspecto pode influenciar a indicação terapêutica.

Considerações sobre testagem molecular

Os testes germinativos devem ser realizados em pacientes com câncer de próstata metastático (grau de recomendação: forte) e também podem ser indicados em pacientes com doença não metastática que apresentem fatores de risco associados à maior probabilidade de alterações genéticas hereditárias. Entre esses fatores estão a ascendência judaica Ashkenazi, doença localmente avançada (T3 ou superior), presença de patologia ductal ou intraductal e tumores classificados como ISUP grau ≥ 4 (escore de Gleason ≥ 8). Na história familiar, recomenda-se a realização de testes germinativos em pacientes com câncer de próstata de alto risco, linfonodo positivo ou doença metastática, especialmente quando há pelo menos um familiar com outros tumores associados à predisposição hereditária, como câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos, câncer de mama masculino, câncer de ovário ou câncer de pâncreas (grau de recomendação: moderado). A investigação genética também deve ser considerada quando houver três ou mais familiares do mesmo lado da família com câncer de próstata, independentemente do grau de risco, e/ou câncer de mama, incluindo o próprio paciente com câncer de próstata.

Os testes genômicos não devem ser utilizados de forma rotineira no momento do diagnóstico, devendo ser considerados apenas quando houver potencial de impacto no manejo do paciente (grau de recomendação: moderado). Testes como Decipher, Prolaris e Oncotype podem ser utilizados no momento do diagnóstico para auxiliar na definição de candidatos à vigilância ativa, especialmente quando o resultado tiver potencial para modificar a conduta (grau de recomendação: fraco). Em pacientes candidatos à radioterapia, o uso do Decipher pode auxiliar na definição da necessidade e da duração da hormonioterapia (grau de recomendação: fraco). Após a prostatectomia radical, o resultado do Decipher pode contribuir para a definição da necessidade de radioterapia adjuvante e, nos casos de recidiva bioquímica, auxiliar na decisão quanto à associação de hormonioterapia à radioterapia (grau de recomendação: fraco).

Os testes germinativos têm como objetivo identificar variantes genéticas herdadas e podem ser realizados a partir de amostra de sangue ou de saliva. Sua finalidade inclui orientar estratégias de rastreamento e prevenção de outros tumores no próprio paciente, além de identificar possíveis riscos hereditários e orientar a avaliação de familiares. No câncer de próstata, a testagem germinativa apresenta quatro objetivos principais: identificar pacientes portadores de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas que possam se beneficiar de terapias-alvo, sobretudo dos inibidores de PARP (PARPi) na doença metastática; contribuir para a estratificação prognóstica e para decisões relacionadas à vigilância ativa; orientar o rastreamento de familiares de primeiro grau por meio da testagem em cascata; e identificar síndromes de predisposição hereditária ao câncer, como a síndrome de Lynch e as síndromes relacionadas aos genes BRCA, cujas implicações clínicas ultrapassam o câncer de próstata.

A frequência de mutações germinativas varia de acordo com o estágio e o risco da doença. Aproximadamente 1,6% a 3,8% dos pacientes com tumores localizados apresentam mutações germinativas, enquanto essa frequência aumenta para cerca de 6% a 8,9% entre aqueles com doença localizada de alto risco e para 7,3% a 16,2% nos pacientes com doença metastática. Essa variação justifica uma abordagem escalonada para a indicação da testagem, em vez de uma recomendação universal para todos os pacientes. Antes da coleta, é recomendado oferecer aconselhamento genético, abordando as possíveis implicações do resultado para o paciente, o risco de identificação de achados incidentais e a possibilidade de realização de testagem em cascata nos familiares.

Considerações sobre testagem molecular

Quando houver indicação de testagem germinativa, recomenda-se a utilização de um painel multigênico realizado em amostra de sangue ou saliva, incluindo genes como BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, TP53, MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Outros genes podem ser incluídos de acordo com o contexto clínico e familiar, como o HOXB13, associado à predisposição ao câncer de próstata e sem implicação direta no manejo da doença avançada, mas com relevância para o aconselhamento genético e familiar. Na identificação de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, o paciente deve ser encaminhado para aconselhamento genético formal, devendo-se considerar a realização de testagem em cascata nos familiares potencialmente afetados.

As mutações somáticas, por sua vez, são alterações genéticas adquiridas ao longo do desenvolvimento ou da progressão tumoral e não são herdadas nem transmitidas aos descendentes. Diferentemente das mutações germinativas, estão presentes nas células tumorais e não necessariamente no restante do organismo. A testagem somática é realizada preferencialmente a partir do tecido tumoral e tem como principal objetivo identificar alterações moleculares que possam orientar o tratamento da neoplasia. No câncer de próstata metastático, o teste somático deve ser oferecido a todos os pacientes, preferencialmente utilizando uma amostra de tecido metastático. Quando a biópsia da metástase não for viável, pode-se utilizar o tecido do tumor primário ou o DNA tumoral circulante (ctDNA). Os resultados podem auxiliar no planejamento e no sequenciamento terapêutico, incluindo a identificação de alterações em genes de reparo por recombinação homóloga (HRR), especialmente BRCA2, que podem indicar elegibilidade para inibidores de PARP, além da identificação de instabilidade de microssatélites (MSI), que pode ter implicações para o uso de imunoterapia.

Justificativa e discussão crítica

A convergência entre NCCN, ASCO (2025) e Philadelphia Consensus (2017, 2019) quanto à indicação de teste em doença metastática é robusta e uniforme — todas as fontes tratam esse cenário como recomendação forte, baseada em evidência de que mutações em genes de reparo homólogo (sobretudo *BRCA2*) predizem resposta a PARPi (estudos PROfound, TRITON2, entre outros) e em prevalência clinicamente relevante (7,3–16,2%).

Já para doença não metastática, a evidência é mais heterogênea: fatores patológicos isolados (histologia ductal/intraductal, ISUP ≥ 4) têm associação biológica plausível com mutações de reparo homólogo, mas os dados de penetrância e de impacto em desfecho ainda são limitados, o que justifica classificação de evidência e força mais conservadoras nesse subgrupo.

Considerações sobre testagem molecular

Adaptação à realidade brasileira

A indicação de teste germinativo em doença metastática deve ser universal, independente do cenário assistencial, dada a magnitude do benefício terapêutico potencial (elegibilidade a PARPi) e o baixo custo relativo do painel multigênico frente ao tratamento sistêmico subsequente.

Na saúde suplementar, painéis multigênicos germinativos e aconselhamento genético já contam com cobertura crescente, embora heterogênea entre operadoras; a aprovação de PARPi no Brasil segue, no momento, majoritariamente restrita à saúde suplementar (registro ANVISA e incorporação variável por operadora via ANS), com acesso limitado no SUS. Essa assimetria não deve rebaixar a categoria de evidência da indicação — a evidência científica permanece a mesma —, mas deve ser sinalizada explicitamente como barreira de implementação, com recomendação de que a SBU e as sociedades parceiras avancem em diálogo com a CONITEC para incorporação de painel germinativo e de PARPi no SUS, ao menos para o subgrupo de doença metastática.

Para os critérios de história familiar e ancestralidade Ashkenazi, o principal obstáculo local não é o custo do teste em si, mas a disponibilidade de aconselhamento genético pré-teste por profissional habilitado, ainda concentrado em centros de referência oncológica e universitários; recomenda-se a expansão de modelos de aconselhamento por telessaúde, já validados internacionalmente (Philadelphia Consensus 2019), como estratégia de mitigação nesse cenário.

Marcadores genômicos

Os testes genômicos mais estudados são o Decipher®, Oncotype® e Prolaris®. O Decipher® avalia a expressão do RNA de 22 genes relacionados com o ciclo celular, modulação do sistema imune e sinalização androgênica. A pontuação do Decipher tem maior acurácia na estratificação do risco de desenvolvimento de metástase do que variáveis clínicas, podendo trazer um ganho no manejo do paciente. Outro teste genômico frequentemente estudado é o Prolaris®, que avalia em tecido de biópsia prostática a assinatura de 31 genes de progressão de ciclo celular. Os principais desfechos estudados do Prolaris® foram mortalidade câncer-específica em pacientes em seguimento e tempo para recidiva bioquímica em pacientes tratados com prostatectomia radical. Além do Decipher® e Prolaris®, o Oncotype Dx® também avalia a expressão de 17 genes em tecido de biópsia prostática, sendo que um escore gnômico prostático (GPS) mais elevado está associado a maior probabilidade de patologia adversa.

Ainda não existem ensaios clínicos randomizados comparando desfechos com e sem o uso desses classificadores genômicos

Testes genômicos não devem ser utilizados de forma rotineira, apenas quando há um potencial impacto no manejo do paciente

Testes genômicos (Decipher, Prolaris, Oncotype) podem ser utilizados no momento do diagnóstico para auxiliar na definição de candidatos à vigilância ativa, apenas quando o resultado for alterar o manejo do paciente

Em pacientes candidatos à radioterapia, a utilização do Decipher pode auxiliar na definição da necessidade e tempo de hormonioterapia

Após a prostatectomia radical a utilização do resultado do Decipher pode auxiliar na definição da necessidade de radioterapia adjuvante e na necessidade de hormonioterapia em associação à radioterapia no momento da recidiva bioquímica

Recentemente, ferramentas de estratificação de risco avançadas que utilizam inteligência artificial para analisar lâminas de patologia de biópsia prostática ou prostatectomia radical tem sido utilizadas. O principal é o ArteraAI®, que pode auxiliar na definição da necessidade e tempo de hormonioterapia em pacientes com câncer de próstata de risco intermediário a alto que serão submetidos a radioterapia externa

Considerações sobre testagem germinativa / somática

- Os testes germinativos têm por objetivo definir a presença de mutações herdadas, podendo ser realizados através de exames de sangue ou com amostra da mucosa oral. Seu objetivo é orientar rastreamento de tumores e sua prevenção, além de ser importante para informar a possibilidade de mutações em parentes próximos.
- A testagem germinativa no câncer de próstata tem quatro objetivos centrais: (1) identificar pacientes com variantes patogênicas/provavelmente patogênicas que possam se beneficiar de terapias-alvo, sobretudo inibidores de PARP (PARPi) em doença metastática; (2) refinar a estratificação prognóstica e a decisão sobre vigilância ativa (VA); (3) orientar o rastreamento em familiares de primeiro grau (testagem em cascata); e (4) identificar síndromes de predisposição hereditária ao câncer (ex.: síndrome de Lynch, síndrome BRCA-relacionada) com implicações que extrapolam a próstata.
- Em relação à frequência de mutações germinativas, aproximadamente 1.6 a 3.8% dos pacientes com tumores localizados, de 6 a 8.9% dos pacientes com tumores localizados de alto risco e 7.3 a 16.2% dos pacientes com neoplasia metastática são portadores de mutações germinativas
- É recomendado oferecer aconselhamento genético antes da coleta, abordando implicações para o paciente, risco de achados incidentais, e possibilidade de testagem em cascata para familiares.
- Quando há indicação de realização de testes germinativos, um painel multigênico por saliva ou sangue que inclua os genes BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, TP53, MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 é recomendado. Outros genes de interesse podem ser incluídos, por exemplo, HOXB13 é um gene associado ao câncer de próstata que não tem implicação no manejo da doença avançada, mas o teste pode ter implicação para aconselhamento familiar
- Em caso de variante patogênica / provavelmente patogênica identificada, encaminhe para aconselhamento genético formal e considere testagem em cascata de familiares de primeiro grau.
- As mutações somáticas ou adquiridas não são herdadas. Essas mutações podem ocorrer durante o processo de desenvolvimento ou progressão tumoral e estão presentes apenas na lesão, e não no organismo com um todo. Por essa razão, as mutações somáticas não são passadas para os descendentes. Os testes somáticos são realizados no tecido tumoral e tem por objetivo guiar o tratamento do tumor
- O teste somático deve ser oferecido a todos os pacientes com câncer de próstata metastático, preferencialmente em amostra de metástase, aceitando tumor primário ou ctDNA quando a biópsia metastática não for viável. O resultado pode auxiliar no sequenciamento do tratamento, com definição de eligibilidade para inibidores da PARP (mutações HRR, especialmente BRCA2) e imunoterapia (instabilidade microssatélite)

Principais genes associados ao desenvolvimento tumoral e suas implicações

						Impacto Clínico do Teste Germinativo		
Gene	**Suscptibilidade para CaP[a]**	**Risco de doença agressiva[a]**	**Prevalência em CaP metastático[b]**	**Teste para Síndromes Hereditárias**	**Implicações para rastreamento**	**Implicações para vigilância ativa**	**Opções de tratamento em câncer metastático**	**Opções de ensaios clínicos**
ATM	+	++	++	Mama, pâncreas	+/++	+	++	+++
BRCA1	++	+/-	+	Mama (homens e mulheres), ovário, pâncreas, melanoma	++		+++	+++
BRCA2	+++	+++	+++	Mama (homens e mulheres), ovário, pâncreas, melanoma	+++	++	+++	+++
HOXB13	+++	-	-	CaP hereditário	++			
CHEK2	++	+	++	Mama, cólon				++
MSH2/MSH6	++	+	+	Síndrome de Lynch: coloretal, ovário, útero, gástrico, intestino delgado, pâncreas, trato urinário alto, rim, carcinoma sebáceo	++		++	+++
MLH1/PMS2	+	+/-	+	Síndrome de Lynch: coloretal, ovário, útero, gástrico, intestino delgado, pâncreas, trato urinário alto, rim, carcinoma sebáceo	+		++	+++
NBN	+/-	+/-	+	Mama				+
PALB2	-	+	+	Mama, pâncreas				++

[a] Evidência de estudos caso controle, familiares, de coorte ou ensaios clínicos: forte (+++), moderada (++), baixa (+), dados conflitantes (+/-), não estabelecido (-). [b] Alta prevalência (≥ 4%; +++), prevalência moderada (1% a < 4%; ++), prevalência baixa (<1%; +), sem dados (-).

Marcadores genômicos e suas implicações

Marcador	Tipo/ plataforma	Amostra necessária	Indicação prática principal	Nível de evidência/observações
Decipher	Classificador de expressão gênica (22 genes, RNA)	Biópsia ou peça de prostatectomia	Auxílio na decisão de vigilância ativa em baixo risco/risco intermediário favorável; seleção entre RT adjuvante vs. resgate pós-prostatectomia; estratificação em risco intermediário para decidir associação de TPA à RT (score baixo ≤0,45 = menor benefício; alto ≥0,60 = maior benefício)	Validado post-hoc em NRG/RTOG 0126 (fase III); uso seletivo, não rotineiro (NCCN categoria 2A, ASCO evidência moderada)
Oncotype DX GPS(17 genes)	Expressão gênica (RNA)	Biópsia	Predição de doença adversa na peça de prostatectomia; auxílio à decisão de vigilância ativa em baixo risco/risco intermediário favorável	Também associado a recorrência bioquímica em risco intermediário/alto em estudo retrospectivo; uso seletivo
Prolaris(cell cycle progression)	Expressão gênica (RNA)	Biópsia ou prostatectomia	Predição de mortalidade por câncer de próstata em 10 anos sob manejo conservador; auxílio à vigilância ativa; após prostatectomia, auxílio a decisão de terapia adjuvante	Menor concordância de reclassificação de risco comparado a GPS/Decipher em revisão sistemática (76,9% mantiveram categoria igual/inferior)
ArteraAI Prostate (MMAI)	Inteligência artificial multimodal (dados clínicos + imagem digital de lâmina de patologia)	Lâmina de biópsia diagnóstica (H&E) já existente — não requer tecido adicional	Prognóstico: estratificação de risco de metástase à distância, sobrevida câncer-específica e OS em risco intermediário e alto/muito alto risco, doença N+ e metastática. Preditivo: identifica pacientes com risco intermediário que se beneficiam (ou não) da adição de TPA de curta duração à RT; identifica benefício de TPA longa vs. curta em alto risco	Incorporado ao NCCN com evidência nível 1b (validação em dados prospectivos de 8 ensaios fase III: RTOG 9202, 9408, 9413, 9902, 9910, 0126, 0415, 0521); validação externa adicional em SPARTAN, STAMPEDE e em oligometastático (STOMP/ORIOLE); vantagem prática de não exigir tecido adicional; painel do NCCN recomenda cautela e aguarda confirmação prospectiva antes de guiar decisões terapêuticas isoladamente

Marcadores Genômicos

- Os testes genômicos mais estudados são o Decipher®, Oncotype® e Prolaris®. O Decipher® avalia a expressão do RNA de 22 genes relacionados com o ciclo celular, modulação do sistema imune e sinalização androgênica. A pontuação do Decipher tem maior acurácia na estratificação do risco de desenvolvimento de metástase do que variáveis clínicas, podendo trazer um ganho no manejo do paciente. Outro teste genômico frequentemente estudado é o Prolaris®, que avalia em tecido de biópsia prostática a assinatura de 31 genes de progressão de ciclo celular. Os principais desfechos estudados do Prolaris® foram mortalidade câncer-específica em pacientes em seguimento e tempo para recidiva bioquímica em pacientes tratados com prostatectomia radical. Além do Decipher® e Prolaris®, o Oncotype Dx® também avalia a expressão de 17 genes em tecido de biópsia prostática, sendo que um escore gnômico prostático (GPS) mais elevado está associado a maior probabilidade de patologia adversa.
- Ainda não existem ensaios clínicos randomizados comparando desfechos com e sem o uso desses classificadores genômicos
- Testes genômicos não devem ser utilizados de forma rotineira, apenas quando há um potencial impacto no manejo do paciente
- Testes genômicos (Decipher, Prolaris, Oncotype) podem ser utilizados no momento do diagnóstico para auxiliar na definição de candidatos à vigilância ativa, apenas quando o resultado for alterar o manejo do paciente
- Em pacientes candidatos à radioterapia, a utilização do Decipher pode auxiliar na definição da necessidade e tempo de hormonioterapia
- Após a prostatectomia radical a utilização do resultado do Decipher pode auxiliar na definição da necessidade de radioterapia adjuvante e na necessidade de hormonioterapia em associação à radioterapia no momento da recidiva bioquímica
- Recentemente, ferramentas de estratificação de risco avançadas que utilizam inteligência artificial para analisar lâminas de patologia de biópsia prostática ou prostatectomia radical tem sido utilizadas. O principal é o ArteraAI®, que pode auxiliar na definição da necessidade e tempo de hormonioterapia em pacientes com câncer de próstata de risco intermediário a alto que serão submetidos a radioterapia externa

Considerações clínico-oncológicas

O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA CRIA UM CENÁRIO ALTAMENTE FAVORÁVEL À DOENÇA CARDIOVASCULAR			
ALTERAÇÕES INDUZIDAS PELO TRATAMENTO	**IMPACTO DO TEMPO DE TRATAMENTO**	**EVENTOS POSSÍVEIS**	**FATORES QUE POTENCIALIZAM O RISCO CARDIOVASCULAR**
• Resistência insulínica e intolerância à glicose • Dislipidemia: ↑ LDL, ↑ TG, ↓ HDL, ↑ CT • Aumento da gordura visceral e do peso • Sarcopenia e redução da capacidade funcional • Aumento da rigidez arterial e da pressão arterial • Disfunção endotelial e inflamação	*Perfil do paciente após exposição prolongada ao TPA: ganho de peso, aumento de gordura visceral e redução da massa magra.*	• Acidente vascular encefálico (AVE) • Infarto agudo do miocárdio (IAM) • Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) • Diabetes mellitus • Arritmia e morte súbita • Insuficiência cardíaca (IC)	• Tabagismo • Sedentarismo • Obesidade • Hipertensão arterial • Diaberes • História familiar de doença cardiovascular
O RISCO AUMENTA COM MAIOR TEMPO DE USO E INTENSIFICAÇÃO DO TRATAMENTO (ASSOCIAÇÃO DE TPA + ARPI).			

Considerações clínico-oncológicas

ABCDE DO CUIDADO CARDIOVASCULAR Acompanhamento durante Terapia de Privação Androgênica (TPA)	
A	**AWARENESS** • Avaliar risco cardiovascular global e histórico pessoal/familiar • AAS sempre para prevenção secundária
B	**BLOOD PRESSURE** Meta: <130/80 mmHg (se tolerado)
C	**CHOLESTEROL / CIGARETTE / CHOICE OF ADT** • LDL <50 se evento cardiovascular prévio. LDL <70 se alto risco cardiovascular. • Cessar tabagismo • Pacientes que apresentaram evento cardiovascular prévio, considerar antagonista do GnRH (principalmente no primeiro ano do evento)
D	**DIABETES / DIET** • Recomenda-se HbA1c <7,0% para a maioria dos pacientes • Manter dieta equilibrada e peso adequado
E	**EXERCISE / EXAMS** • Exercício aeróbico + treino de força (mínimo 150 minutos/semana) • ECG, ECO e avaliação laboratorial baseado no risco individual e sintomas

TPA = terapia de privação androgênica; AAS = ácido acetilsalicílico; ECG = eletrocardiograma; ECO = ecocardiograma.

Considerações clínico-oncológicas

Estratificação do risco cardiovascular antes e durante a TPA

O paciente apresentou algum dos seguintes eventos?

- Acidente vascular encefálico
- Ataque isquêmico transitório
- Aneurisma de aorta abdominal
- Doença arterial obstrutiva periférica
- Angina estável
- Infarto agudo do miocárdio
- Intervenção para doença coronariana (stent ou revascularização)

SIM

Prevenção secundária
Acompanhamento obrigatório com cardiologista

NÃO

O paciente tem alguma das seguintes condições?

- Diabetes mellitus
- Tabagismo
- Hipercolesterolemia
- Hipertensão arterial
- Uso de terapia hormonal não androgênica (NHA)

SIM

Risco cardiovascular intermediário / alto
Seguimento com clínico ou cardiologista

NÃO

Baixo risco cardiovascular
Seguimento com oncologista ou urologista

O risco cardiovascular deve ser reavaliado em cada consulta.

Considerações clínico-oncológicas

Monitorização recomendada durante a terapia de privação androgênica (TPA)

Parâmetro	Basal	6 meses	12 meses	24 meses	Seguimento
Pressão arterial	✓	✓	✓	✓	A cada 6–12 meses
Glicemia de jejum / HbA1c	✓	✓	✓	✓	A cada 6–12 meses
Perfil lipídico	✓	✓	✓	✓	A cada 6–12 meses
Peso / IMC / composição corporal	✓	✓	✓	✓	A cada 6–12 meses
Revisão de estilo de vida (dieta, exercício, tabagismo, álcool)	✓	✓	✓	✓	A cada consulta
ECG (se fatores de risco ou sintomas)	✓	✓	✓	✓	Conforme indicação
Ecocardiograma (se fatores de risco ou sintomas)	✓	✓	✓	✓	Conforme indicação

Considerações clínico-oncológicas

AVALIAÇÃO E CUIDADO CARDIOVASCULAR NO PACIENTE COM CÂNCER DE PRÓSTATA

O tratamento sistêmico do câncer de próstata, particularmente a terapia de privação androgênica (TPA), isolada ou associada aos inibidores da via do receptor androgênico (ARPIs), promove um conjunto de alterações metabólicas que favorecem o desenvolvimento e a progressão da doença cardiovascular, conforme ilustrado na **Figura 1**. Resistência insulínica, aumento da adiposidade visceral, dislipidemia, inflamação, perda de massa muscular e redução da capacidade funcional tornam-se mais pronunciados com maior tempo de exposição e com a intensificação do tratamento, justificando que o cuidado cardiovascular seja considerado parte integrante da assistência ao paciente com câncer de próstata.

O risco cardiovascular deve ser avaliado antes do início do tratamento farmacológico e reavaliado em todas as consultas, uma vez que tanto o perfil clínico do paciente quanto a intensidade do tratamento podem se modificar ao longo da evolução da doença. Pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou classificados como de maior risco cardiovascular devem ser acompanhados por cardiologista, conforme proposto na **Figura 2**, permitindo a otimização dos fatores de risco, o manejo precoce de possíveis complicações cardiovasculares e o seguimento cardiovascular durante todo o tratamento.

O cuidado cardiovascular durante a TPA deve seguir uma abordagem sistemática, resumida pelo algoritmo ABCDE. O risco cardiovascular deve ser continuamente reavaliado e todos os fatores de risco modificáveis tratados de forma intensiva. Em relação à escolha da terapia hormonal, evidências sugerem menor toxicidade cardiovascular com os antagonistas do GnRH em comparação aos agonistas, principalmente em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Embora o estudo PRONOUNCE não tenha confirmado essa superioridade, devido ao encerramento precoce e ao baixo número de eventos, o conjunto das evidências permite considerar o uso preferencial dos antagonistas do GnRH em pacientes com maior risco cardiovascular, especialmente durante o primeiro ano após um evento cardiovascular.

Outro aspecto que merece atenção é o uso dos agonistas do receptor de GLP-1 e dos agonistas duplos GLP-1/GIP. Essas medicações promovem redução significativa do risco cardiovascular e atuam diretamente sobre diversas alterações metabólicas induzidas pela TPA, incluindo obesidade, resistência insulínica, hiperglicemia e inflamação. Dessa forma, representam uma estratégia promissora para pacientes com câncer de próstata em tratamento hormonal, especialmente quando coexistem obesidade, diabetes mellitus ou alto risco cardiovascular. Entretanto, até o momento, esses agentes não foram avaliados em ensaios clínicos específicos nessa população. Além disso, sua utilização exige algumas considerações: a perda de massa magra pode potencializar a sarcopenia associada à privação androgênica, reforçando a necessidade de orientação nutricional, adequada ingestão proteica e treinamento de força; adicionalmente, a lentificação do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrointestinal pode alterar a farmacocinética de medicamentos administrados por via oral, motivo pelo qual recomenda-se atenção ao intervalo de administração e ao monitoramento da resposta clínica quando utilizados concomitantemente.

A ampliação das opções terapêuticas para o câncer de próstata tem proporcionado ganhos expressivos em sobrevida. Em contrapartida, a doença cardiovascular tornou-se uma complicação frequente durante o tratamento. Nesse contexto, o cuidado cardiovascular deve ser incorporado às estratégias terapêuticas desde o diagnóstico, por meio da avaliação sistemática do risco cardiovascular, controle intensivo dos fatores de risco modificáveis e acompanhamento multidisciplinar, visando reduzir a morbimortalidade cardiovascular e permitir que os pacientes obtenham o máximo benefício do tratamento oncológico com maior segurança.

Considerações práticas sobre a Jornada do Paciente

O câncer de próstata apresenta cenários clínicos muito distintos, desde tumores de baixo risco que podem ser acompanhados sem tratamento imediato até doenças de alto risco, localmente avançadas ou metastáticas que demandam intervenções mais intensivas.
Ao longo dessa jornada, o paciente pode precisar compreender conceitos complexos relacionados à classificação de risco, vigilância ativa, expectativa de vida, diferentes modalidades de tratamento e possíveis impactos urinários, sexuais, hormonais e na qualidade de vida.
Dessa forma, recomenda-se que, sempre que possível, sejam considerados os seguintes pontos ao longo da jornada:

1. Tempo entre as etapas do cuidado

A agilidade entre suspeita, investigação diagnóstica, definição do risco da doença e início do tratamento, quando indicado, é importante para garantir cuidado oportuno e reduzir a ansiedade e a possibilidade de perdas no seguimento.

Sempre que possível, buscar:

- Reduzir o tempo entre alterações suspeitas, avaliação especializada e realização dos exames necessários para confirmação diagnóstica.
- Evitar atrasos entre o resultado da biópsia, estratificação de risco, estadiamento e definição da conduta.
- Garantir início oportuno do tratamento quando houver indicação.
- Evitar atrasos injustificados nas situações em que a classificação de risco ou características da doença indiquem necessidade de maior prioridade.

Garantir que pacientes em vigilância ativa tenham acesso oportuno aos exames previstos no protocolo de acompanhamento.

No contexto brasileiro, recomenda-se considerar como referência:

- **Lei nº 13.896/2019 (Lei dos 30 dias):** estabelece prazo de até 30 dias para realização dos exames necessários à elucidação diagnóstica quando houver suspeita de neoplasia maligna, mediante solicitação fundamentada do médico responsável.
- **Lei nº 12.732/2012 (Lei dos 60 dias):** estabelece o direito ao início do primeiro tratamento no SUS em até 60 dias após o diagnóstico de neoplasia maligna, ou em prazo menor conforme necessidade terapêutica registrada em prontuário.

O cumprimento desses prazos deve ser entendido como referência máxima e não como período necessário de espera, especialmente em situações de maior risco clínico.

Considerações práticas sobre a Jornada do Paciente

2. Comunicação sobre a classificação de risco

A classificação do câncer de próstata em baixo risco, risco intermediário favorável ou desfavorável, alto risco e doença localmente avançada tem papel central na definição da necessidade de exames, das opções terapêuticas e da intensidade do acompanhamento.
Recomenda-se:

- Informar ao paciente em qual grupo de risco sua doença foi classificada.
- Explicar, em linguagem compreensível, quais características contribuíram para essa classificação, como PSA, resultado anatomopatológico e extensão da doença.
- Esclarecer que **baixo risco não significa ausência de câncer ou ausência de necessidade de acompanhamento**.
- Esclarecer que **alto risco não significa necessariamente doença metastática ou ausência de possibilidade de tratamento com intenção curativa**.
- Explicar como a classificação de risco influencia a necessidade de exames adicionais, o tipo e a intensidade do tratamento e a frequência do acompanhamento.
- Informar ao paciente que sua classificação pode ser revista ao longo do tempo diante de novas informações clínicas, laboratoriais, anatomopatológicas ou de imagem.

Sempre que a classificação de risco for utilizada para estabelecer prioridade de acesso a exames ou tratamento, recomenda-se explicar ao paciente os motivos dessa priorização, evitando que pacientes classificados como de menor risco interpretem uma conduta menos imediata como abandono ou ausência de cuidado.

3. Vigilância ativa: acompanhar também é cuidar

A vigilância ativa é uma estratégia recomendada para determinados pacientes com câncer de próstata de baixo risco e pode ser considerada em casos selecionados de risco intermediário favorável. Ela permite evitar ou postergar efeitos adversos de tratamentos definitivos sem abrir mão de acompanhamento estruturado.
É importante deixar claro ao paciente que vigilância ativa **não significa "não fazer nada" ou "esperar o câncer piorar"**.
Recomenda-se:

- Apresentar a vigilância ativa como uma estratégia planejada de cuidado quando clinicamente indicada.
- Explicar por que, naquele caso, não realizar tratamento imediatamente pode ser uma opção segura.
- Entregar ou explicar claramente o plano de acompanhamento, incluindo exames, intervalos e objetivos.
- Informar quais alterações poderão indicar necessidade de investigação adicional ou mudança para tratamento definitivo.
- Explicar a diferença entre **vigilância ativa** e **observação vigilante**, evitando que esses conceitos sejam tratados como equivalentes.
- Explorar dúvidas, receios e ansiedade relacionados à presença de um câncer sem tratamento imediato.
- Criar estratégias que favoreçam adesão e reduzam perdas de seguimento.

Considerações práticas sobre a Jornada do Paciente

4. Decisão compartilhada e escolha do tratamento

No câncer de próstata, diferentes opções terapêuticas podem apresentar resultados oncológicos adequados, mas perfis distintos de efeitos adversos e impactos na vida cotidiana.
Sempre que houver mais de uma alternativa clinicamente apropriada, recomenda-se:

- Apresentar as opções disponíveis de forma equilibrada e compreensível.
- Explicar benefícios, riscos, incertezas e possíveis efeitos adversos de cada alternativa.
- Discutir possíveis impactos urinários, sexuais, intestinais, hormonais e na qualidade de vida.
- Investigar quais desfechos e aspectos da vida são especialmente importantes para aquele paciente.
- Considerar suas preferências, valores, rotina, atividade profissional, sexualidade, relacionamentos e prioridades pessoais.
- Utilizar, quando disponíveis, materiais educativos e ferramentas de apoio à decisão compartilhada.
- Registrar, sempre que possível, as preferências discutidas e os principais elementos considerados na decisão.
- A decisão terapêutica deve buscar não apenas controle da doença, mas também compatibilidade com os objetivos e prioridades do paciente.

5. Preservação e recuperação da função urinária e sexual

Incontinência urinária e disfunção erétil estão entre os efeitos adversos mais relevantes do tratamento do câncer de próstata e podem ter impacto significativo na qualidade de vida, autoestima, relacionamentos e saúde emocional.
Esses temas não devem ser abordados apenas após o aparecimento dos sintomas.
Recomenda-se:

- Avaliar função urinária e sexual antes do início do tratamento, estabelecendo uma condição basal.
- Informar previamente sobre os riscos funcionais associados à modalidade terapêutica proposta.
- Explicar que a recuperação pode ocorrer de maneira gradual e que os resultados variam de acordo com idade, função prévia, características clínicas e tratamento realizado.
- Orientar previamente sobre estratégias de preservação e reabilitação quando disponíveis.
- Considerar acesso oportuno à fisioterapia do assoalho pélvico.
- Considerar estratégias de reabilitação sexual e peniana quando indicadas.
- Avaliar periodicamente função urinária e sexual durante o seguimento.
- Reconhecer que sexualidade não se limita à função erétil e pode envolver desejo, intimidade, imagem corporal e relacionamento.
- Incluir parceiro ou parceira nas orientações quando houver desejo do paciente.

Considerações práticas sobre a Jornada do Paciente

6. Terapia de privação androgênica e seus impactos

A terapia de privação androgênica pode ser utilizada por períodos prolongados e produzir efeitos que ultrapassam o controle tumoral.

Sempre que houver indicação, recomenda-se:

- Explicar ao paciente o objetivo do tratamento e a duração inicialmente prevista.
- Orientar previamente sobre possíveis alterações de libido e função sexual, fogachos, fadiga, composição corporal, saúde óssea, aspectos cardiovasculares e metabólicos e possíveis impactos emocionais.
- Avaliar fatores de risco e condições clínicas relevantes antes e durante o tratamento.
- Promover medidas de prevenção e manejo de toxicidades, incluindo atividade física e cuidados com saúde geral quando apropriado.
- Perguntar ativamente sobre efeitos adversos durante o acompanhamento, evitando depender apenas de relato espontâneo.
- Avaliar impacto na qualidade de vida e necessidade de suporte multiprofissional.

7. Comunicação sobre expectativa de vida

A expectativa de vida é utilizada em diferentes momentos da diretriz como elemento relevante para definição da estratégia terapêutica.

Esse conceito pode ser interpretado de maneira equivocada ou gerar ansiedade quando comunicado ao paciente. Recomenda-se:

- Explicar que expectativa de vida é uma estimativa utilizada para ponderar benefícios e riscos de determinadas intervenções.
- Esclarecer que essa avaliação considera idade, condições gerais de saúde, comorbidades e outros fatores.
- Reforçar que não se trata de uma previsão individual ou de uma estimativa exata de quanto tempo aquela pessoa viverá.
- Compartilhar de forma cuidadosa como essa informação está influenciando a recomendação terapêutica.

8. Mudanças de fase da doença e significado das alterações do PSA

Ao longo do acompanhamento, o paciente pode se deparar com termos como PSA persistente, recorrência bioquímica, doença hormônio-sensível, doença resistente à castração ou doença metastática. Essas transições devem ser comunicadas de forma clara. Recomenda-se:

- Explicar o significado das alterações do PSA dentro do contexto clínico daquele paciente.
- Diferenciar elevação do PSA, recorrência bioquímica e progressão clínica ou radiológica.
- Evitar que alterações isoladas sejam apresentadas como sinônimo automático de progressão ou metástase quando isso não estiver estabelecido.
- Explicar quando uma mudança de classificação representa efetivamente mudança de fase da doença.
- Informar o objetivo do tratamento em cada etapa da jornada.
- Explicar termos técnicos potencialmente difíceis ou emocionalmente carregados, como “resistente à castração”.
- Informar ao paciente o que será monitorado e quais resultados poderão levar à mudança de tratamento.

Considerações práticas sobre a Jornada do Paciente

9. Testagem genética e implicações familiares

A testagem genética pode ter implicações para escolha terapêutica, estimativa de risco e identificação de predisposição hereditária ao câncer.

Quando houver indicação de testagem germinativa, recomenda-se:

- Explicar a diferença entre alterações encontradas apenas no tumor e alterações germinativas, presentes desde o nascimento.
- Informar que alguns resultados podem ter implicações também para familiares.
- Oferecer aconselhamento genético adequado antes e/ou após a realização do teste, conforme disponibilidade e indicação.
- Orientar o paciente sobre a possibilidade de testagem em cascata de familiares quando for identificada variante hereditária relevante.
- Garantir oportunidade para esclarecimento de dúvidas sobre aspectos familiares, emocionais e clínicos associados ao resultado.

10. Coordenação do cuidado e navegação do paciente

Pacientes com câncer de próstata podem transitar entre urologia, oncologia clínica, radioterapia, medicina nuclear, genética, fisioterapia, reabilitação sexual e outros profissionais ou serviços. Recomenda-se:

- Estabelecer clareza sobre o médico ou equipe responsável pela coordenação do caso em cada etapa.
- Favorecer comunicação adequada entre os diferentes especialistas.
- Informar claramente ao paciente quais são os próximos passos.
- Esclarecer quem é responsável por solicitar, agendar, avaliar e comunicar cada exame ou procedimento.
- Evitar que o paciente seja o único responsável por conectar informações entre diferentes serviços.
- Utilizar estratégias de navegação do paciente quando disponíveis.

11. Seguimento e compreensão do plano de acompanhamento

O seguimento deve ser compreendido pelo paciente como parte ativa do tratamento. Sempre que possível:

- Explicar o objetivo de cada exame de acompanhamento.
- Informar qual resultado é esperado e quais alterações são consideradas clinicamente relevantes.
- Orientar sobre a periodicidade dos exames e retornos.
- Explicar quais sintomas devem motivar contato antecipado com a equipe.
- Informar quem procurar caso surjam dúvidas ou problemas entre as consultas.
- Estabelecer mecanismos para reduzir perdas de seguimento.
- Reforçar que mudanças na estratégia de acompanhamento podem ocorrer de acordo com a evolução clínica e com a classificação de risco.

Considerações práticas sobre a Jornada do Paciente

12. Acesso, equidade e transparência sobre as alternativas disponíveis

As opções diagnósticas e terapêuticas disponíveis podem variar conforme região, serviço de saúde e modalidade de assistência.

Quando uma estratégia considerada preferencial ou recomendada não estiver disponível, recomenda-se:

- Informar o paciente de maneira transparente sobre essa limitação.
- Explicar quais alternativas clinicamente adequadas estão disponíveis naquele contexto.
- Evitar que ausência de acesso seja apresentada como ausência de opção terapêutica.
- Orientar sobre os caminhos possíveis dentro do sistema de saúde quando existirem alternativas de referência, encaminhamento ou acesso.
- Considerar as barreiras sociais, econômicas, geográficas e de deslocamento que possam interferir na realização do tratamento e do seguimento.
- Buscar, sempre que possível, reduzir desigualdades no acesso aos exames e tratamentos recomendados.

Consideração transversal: toda decisão baseada em risco deve ser acompanhada de comunicação sobre risco

Sempre que a classificação de risco for utilizada para definir realização ou não de exames, necessidade de estadiamento, vigilância ativa, prioridade de acesso, escolha ou intensidade do tratamento ou frequência de acompanhamento, recomenda-se explicar ao paciente:

- **qual é a sua classificação de risco;**
- **como essa classificação foi definida;**
- **o que ela significa para sua situação naquele momento;**
- **como ela modifica sua jornada de cuidado;**
- **quais situações ou novos resultados poderão modificar essa classificação.**

A classificação de risco deve funcionar como ferramenta clínica para individualizar o cuidado, e não como informação restrita à equipe de saúde.

Consideração final

A incorporação desses aspectos à prática clínica pode contribuir não apenas para melhores desfechos oncológicos, mas também para uma experiência de cuidado mais segura, compreensível, coordenada e centrada no paciente.

No câncer de próstata, em especial, **a qualidade do cuidado depende não apenas de escolher o tratamento correto, mas também de evitar tratamentos desnecessários, preservar função e qualidade de vida sempre que possível, apoiar a recuperação quando houver impacto funcional e garantir que o paciente compreenda por que determinada estratégia está sendo recomendada para o seu caso.**

REFERÊNCIAS

Rastreamento e detecção precoce

1. Al-Monajjed R, Boschheidgen M, Lakes J, Krilaviciute A, Radtke JP, Schlemmer HP, et al. Prostate cancer detection in younger men: a comparative analysis of systematic and magnetic resonance imaging-targeted biopsy in the PROBASE trial. Eur Urol. 2025;88(3):240-244. doi:10.1016/j.eururo.2025.05.020.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL Jr, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012;104(2):125-132. doi:10.1093/jnci/djr500.
3. Carlsson SV, Arnsrud Godtman R, Pihl CG, Vickers A, Lilja H, Hugosson J, et al. Young age on starting prostate-specific antigen testing is associated with a greater reduction in prostate cancer mortality: 24-year follow-up of the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol. 2023;83(2):103-109. doi:10.1016/j.eururo.2022.10.006.
4. Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for prostate cancer. Med Clin North Am. 2020;104(6):1051-1062. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.007.
5. España Navarro R, González-Padilla DA, Subiela JD, Pérez-Serrano C, Olmos D, Carlsson SV. Prostate cancer screening. Asian J Urol. 2025;12(4):422-433. doi:10.1016/j.ajur.2024.09.003.
6. European Association of Urology. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer.
7. Hugosson J. Population-based screening for prostate cancer: is it time? [editorial]. Eur Urol. 2025;87(3):340-341. doi:10.1016/j.eururo.2024.11.003.
8. Hugosson J, Arnsrud Godtman R, Wallström J, Axcrona U, Bergh A, Egevad L, et al. Results after four years of screening for prostate cancer with PSA and MRI. N Engl J Med. 2024;391(12):1083-1095. doi:10.1056/NEJMoa2406050.
9. Martin RM, Turner EL, Young GJ, Metcalfe C, Walsh EI, Lane JA, et al. Prostate-specific antigen screening and 15-year prostate cancer mortality: a secondary analysis of the CAP randomized clinical trial. JAMA. 2024;331(17):1460-1470. doi:10.1001/jama.2024.4011.
10. Remmers S, Talala K, Roobol MJ, Hugosson J, Arnsrud Godtman R, Nieboer D, et al. Effects of causal and noncausal components of screening on prostate cancer mortality: a mediation analysis from the Dutch, Finnish, and Swedish centers of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2026 Jan 7. doi:10.1016/j.euo.2025.12.004. Publicado on-line ahead of print.
11. Roobol MJ, de Vos II, Månsson M, Arnsrud Godtman R, Talala KM, den Hond E, et al. European Study of Prostate Cancer Screening: 23-year follow-up. N Engl J Med. 2025;393(17):1669-1680. doi:10.1056/NEJMoa2503223.
12. Stabile A, Nordström T. The case against omitting systematic biopsy in younger men: evidence from the PROBASE trial [editorial]. Eur Urol. 2025;88(3):245-246. doi:10.1016/j.eururo.2025.06.008.

REFERÊNCIAS

Recomendações para o exame de biópsia prostática por agulha

1. Amin MB, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(10):1387-1405. doi:10.5858/arpa.2014-0219-SA.
2. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling, and specimen processing. J Urol. 2013;189(6):2039-2046. doi:10.1016/j.juro.2013.02.072.
3. Chung PH, Darwish OM, Roehrborn CG, Kapur P, Lotan Y. Histologic upgrading in patients eligible for active surveillance on saturation biopsy. Can J Urol. 2015;22(1):7656-7660.
4. Collins K, Cheng L. Morphologic spectrum of treatment-related changes in prostate tissue and prostate cancer: an updated review. Hum Pathol. 2022;127:56-66. doi:10.1016/j.humpath.2022.06.004.
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530.
6. European Association of Urology. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer.
7. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. N Engl J Med. 2018;378(19):1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993.
8. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2020;44(8):e87-e99. doi:10.1097/PAS.0000000000001497.

REFERÊNCIAS

Diagnóstico, estratificação e estadiamento no câncer de próstata

1. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017;389(10071):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
2. American Urological Association, American Society for Radiation Oncology. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline amendment (2026) [Internet]. Linthicum (MD): American Urological Association; 2022 [amended 2026; cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
4. Brierley JD, Giuliani ME, O'Sullivan B, Rous BA, Van Eycken E, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 9th ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2025.
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530.
6. European Association of Urology. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer.
7. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.1: 2019 update of Prostate Imaging Reporting and Data System version 2. Eur Urol. 2019;76(3):340-351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033.
8. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2020;44(8):e87-e99. doi:10.1097/PAS.0000000000001497.

REFERÊNCIAS

Tratamento da doença localizada

1. American Urological Association, American Society for Radiation Oncology. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline [Internet]. Linthicum (MD): American Urological Association; 2022 [amended 2026; cited 2026 Oct 12]. Available from:https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer.
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer: 29-year follow-up. N Engl J Med. 2018;379(24):2319-2329. doi:10.1056/NEJMoa1807801.
3. Cooperberg MR, Zheng Y, Faino AV, Newcomb LF, Zhu K, Cowan JE, et al. Tailoring intensity of active surveillance for low-risk prostate cancer based on individualized prediction of risk stability. JAMA Oncol. 2020;6(10):e203187. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3187.
4. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2023;388(17):1547-1558. doi:10.1056/NEJMoa2214122.
5. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol. 2015;33(3):272-277. doi:10.1200/JCO.2014.55.1192.
6. Sociedade Brasileira de Urologia. Tudo sobre a vigilância ativa no câncer de próstata [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia; 2017 Oct 25 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://portaldaurologia.org.br/sua-saude/duvidas-frequentes/tudo-sobre-a-vigilancia-ativa-no-cancer-de-prostata.
7. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. J Clin Oncol. 2015;33(30):3379-3385. doi:10.1200/JCO.2015.62.5764.
8. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Chou R, Albertsen PC, Aronson WJ, et al. Radical prostatectomy or observation for clinically localized prostate cancer: extended follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). Eur Urol. 2020;77(6):713-724. doi:10.1016/j.eururo.2020.02.009.

REFERÊNCIAS

Persistência e recorrência bioquímica

1. Al-Khanaty A, Hennes D, Guerrero P, Kerdegari N, Dinneen E, Mazzone E, et al. Time for PHOENIX to rest in the ashes: prostate-specific membrane antigen positron emission tomography-guided reassessment of biochemical recurrence after radiotherapy. Prostate Int. 2026. doi:10.1016/j.prnil.2026.02.006.
2. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde [Internet]. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar; [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/prestadores/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude.
3. Bukavina L, Luckenbaugh AN, Hofman MS, Hope T, Kamran SC, Murphy DG, et al. Incorporating prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in management decisions for men with newly diagnosed or biochemically recurrent prostate cancer. Eur Urol. 2023;83(6):521-533. doi:10.1016/j.eururo.2022.10.024.
4. Calleris G, Marra G, Marquis A, Soria F, Gandaglia G, Barletta F, et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer following first-line nonsurgical treatment: validation of the European Association of Urology criteria in a large, multicenter, contemporary cohort. Eur Urol Focus. 2023;9(4):645-649. doi:10.1016/j.euf.2023.01.006.
5. Das P, Lim JH, Mohammed R, Pillai V, Banerjee R, Khuhar H, et al. Is it time to redefine the Phoenix criterion for biochemical failure in the era of PSMA PET/CT? [abstract]. J Clin Oncol. 2026;44(7 Suppl):319. doi:10.1200/JCO.2026.44.7_suppl.319.
6. European Association of Urology. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer.
7. Evangelista L, Vallone C, Guglielmo P, Damiani S, Jandric J, Brignoli A, et al. PSMA PET/CT for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after primary radiation therapy: is it time to review the Phoenix criteria? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2026;53(5):3056-3063. doi:10.1007/s00259-025-07699-w.
8. Falagario UG, Abbadi A, Remmers S, Björnebo L, Bogdanovic D, Lantz A, et al. Biochemical recurrence and risk of mortality following radiotherapy or radical prostatectomy. JAMA Netw Open. 2023;6(9):e2332900. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.32900.
9. Falagario UG, Pellegrino F, Carrieri G, Lantz A, Akre O, Wiklund P. PSA-based intermediate endpoints to compare radiotherapy and radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer [abstract]. J Clin Oncol. 2025;43(5 Suppl):366. doi:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.366.
10. Falagario UG, Pellegrino F, Wiklund P. Should we redefine the Phoenix criteria for biochemical recurrence after primary radiotherapy? Curr Opin Urol. 2025;35(5):499-505. doi:10.1097/MOU.0000000000001313.
11. Ferdinandus J, Fendler WP, Farolfi A, Washington S, Mohamad O, Pampaloni MH, et al. PSMA PET validates higher rates of metastatic disease for European Association of Urology biochemical recurrence risk groups: an international multicenter study. J Nucl Med. 2022;63(1):76-80. doi:10.2967/jnumed.121.262821.

REFERÊNCIAS

Persistência e recorrência bioquímica

12. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Partin AW. Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality. J Urol. 2006;176(4 Pt 1):1404-1408. doi:10.1016/j.juro.2006.06.017.
13. Ghaffar U, Reitano G, Sharma V, Ahmed ME, Basourakos SP, Kwon ED, et al. Comparative analysis of PSMA-PET imaging in detecting radio-recurrent prostate cancer above and below Phoenix criteria thresholds [abstract]. J Urol. 2025;213(5 Suppl):e1334. doi:10.1097/01.JU.0001110184.48142.9e.19.
14. Jansen BHE, van Leeuwen PJ, Wondergem M, Knol RJJ, Luining WI, Nieuwenhuijzen JA, et al. Detection of recurrent prostate cancer using prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in patients not meeting the Phoenix criteria for biochemical recurrence after curative radiotherapy. Eur Urol Oncol. 2021;4(5):821-825. doi:10.1016/j.euo.2020.01.002.
15. Jairath NK, Dal Pra A, Vince R Jr, Dess RT, Jackson WC, Tosoian JJ, et al. A systematic review of the evidence for the Decipher genomic classifier in prostate cancer. Eur Urol. 2021;79(3):374-383. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.021.
16. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at-risk patient population. J Urol. 2013;190(6):2047-2053. doi:10.1016/j.juro.2013.06.017.
17. Kwak L, Ravi P, Armstrong JG, Beckendorf V, Chin JL, Dearnaley D, et al. Prognostic impact of prostate-specific antigen at 6 months after radiotherapy in localized prostate cancer: an individual patient data analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 2024;42(18):2132-2138. doi:10.1200/JCO.23.00762.
18. Ma TM, Roy S, Wu X, Mantz C, Fuller D, Miszczyk L, et al. Refining the definition of biochemical failure in the era of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: the Phoenix definition and beyond. Radiother Oncol. 2022;166:1-7. doi:10.1016/j.radonc.2021.11.005.
19. Merani U, Venturi A, Calleris G, Dematteis A, Iorio GC, Marquis A, et al. The diagnostic value of mpMRI and PSMA-targeted PET/CT in radiorecurrent prostate cancer: a narrative review. Front Oncol. 2026;16:1782344. doi:10.3389/fonc.2026.1782344.
20. Miszczyk M, Mastroleo F, Kujawska A, Gurwin A, Marvaso G, Kói T, et al. Local salvage therapy alone for local recurrence of prostate cancer after radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2026;12(6):637-647. doi:10.1001/jamaoncol.2026.1023.
21. Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chapin BF, Chen DYT, Cheng HH, et al. Salvage therapy for prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline part I: introduction and treatment decision-making at the time of suspected biochemical recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 2024;211(4):509-517. doi:10.1097/JU.0000000000003892.

REFERÊNCIAS

Persistência e recorrência bioquímica

22. Moul JW, Shore ND, Pienta KJ, Czernin J, King MT, Freedland SJ, et al. Application of next-generation imaging in biochemically recurrent prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2024;27(2):202-211. doi:10.1038/s41391-023-00711-0.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: prostate cancer [Internet]. Version 1.2027. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459.
24. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):965-974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
25. Scharl S, Thamm R, Zamboglou C, Strouthos I, Farolfi A, Serani F, et al. PSA persistence in the PSMA PET era: reassessing a risk factor after radical prostatectomy. Radiother Oncol. 2026;222:111640. doi:10.1016/j.radonc.2026.111640.
26. Seikkula H, Hyysalo J, Högerman M, Boström PJ, Ettala O. The accuracy of ultrasensitive PSA in predicting disease progression after radical prostatectomy. BJUI Compass. 2024;5(11):1106-1113. doi:10.1002/bco2.413.
27. Shore ND, Khan N, McKay RR, Constantinovici N, Chen G, Hlebec V, et al. Real-world clinical outcomes in patients with biochemical recurrence after local therapy for non-metastatic prostate cancer. Future Oncol. 2026;22(11):1311-1319. doi:10.1080/14796694.2026.2661772.
28. Sood A, Kishan AU, Evans CP, Feng FY, Zhao SG, Morgan TM, et al. The impact of positron emission tomography imaging and tumor molecular profiling on risk stratification, treatment choice, and oncological outcomes of patients with primary or relapsed prostate cancer: an international collaborative review of the existing literature. Eur Urol Oncol. 2024;7(1):27-43. doi:10.1016/j.euo.2023.06.002.
29. Spratt DE. Prostate-specific antigen nadir postradiotherapy in localized prostate cancer: is it prognostic or predictive? [editorial]. J Clin Oncol. 2024;42(18):2113-2116. doi:10.1200/JCO.23.02689.
30. Tward JD, Huang HC, Esteva A, Mohamad O, van der Wal D, Simko JP, et al. Prostate cancer risk stratification in NRG Oncology phase III randomized trials using multimodal deep learning with digital histopathology. JCO Precis Oncol. 2024;8:e2400145. doi:10.1200/PO.24.00145.
31. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, et al. A systematic review and meta-analysis of local salvage therapies after radiotherapy for prostate cancer (MASTER). Eur Urol. 2021;80(3):280-292. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.010.
32. Winograd J, Suzman E, Wang S, Hu JC. Managing prostate cancer biochemical recurrence after definitive local therapy. Urol Clin North Am. 2026;53(2):253-261. doi:10.1016/j.ucl.2026.02.008.
33. Zhu G, Xiong X, Peng Z, Zhu W, Huang W, Yang J, et al. Impact of PSMA PET on the management and clinical outcomes of patients with biochemical failure of prostate cancer after definitive treatment: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2026. doi:10.1007/s11255-026-05109-0.

REFERÊNCIAS

Tratamento da doença metastática hormônio-resistente

1. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro JD, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. J Clin Oncol. 2020;38(32):3763-3772. doi:10.1200/JCO.20.01035.
2. American Urological Association, Society of Urologic Oncology. Advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline [Internet]. Linthicum (MD): American Urological Association; 2020 [amended 2023, 2026; cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/advanced-prostate-cancer.
3. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. J Clin Oncol. 2020;38(5):395-405. doi:10.1200/JCO.19.01638.
4. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095.
5. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde [Internet]. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar; [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/prestadores/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a registro de medicamentos [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021 Feb 3 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 33, de 22 de agosto de 2024. Diário Oficial da União. 2024 Aug 23. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2024/portaria-sectics-ms-no-33-de-22-de-agosto-de-2024.
8. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredo E, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. NEJM Evid. 2022;1(9):EVIDoa2200043. doi:10.1056/EVIDoa2200043.
9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
10. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019;381(26):2506-2518. doi:10.1056/NEJMoa1911206.

REFERÊNCIAS

Tratamento da doença metastática hormônio-resistente

11. European Association of Urology. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer.
12. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2019;380(13):1235-1246. doi:10.1056/NEJMoa1815671.
13. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Shore ND, McDermott R, Olmos D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2023;389(23):2162-2176. doi:10.1056/NEJMoa2304350.
14. Garje R, Riaz IB, Naqvi SAA, Rumble RB, Taplin ME, Kungel TM, et al. Systemic therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2025;43(20):2311-2334. doi:10.1200/JCO-25-00007.
15. Gillessen S, Collette S, Fizazi K, et al. Enzalutamide plus radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the EORTC 1333/PEACE-3 trial. Ann Oncol. 2025;36(9):1058-1067. doi:10.1016/j.annonc.2025.05.011.
16. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
17. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore ND, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536.
18. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;383(24):2345-2357. doi:10.1056/NEJMoa2022485.
19. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: prostate cancer. Version 7.2026 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459.

REFERÊNCIAS

Tratamento da doença metastática hormônio-resistente

21. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria JC, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. J Clin Oncol. 2019;37(4):318-327. doi:10.1200/JCO.2018.78.2276.
22. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755.
23. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1209096.
24. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322.
25. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378(15):1408-1418. doi:10.1056/NEJMoa1715546.
26. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1502-1512. doi:10.1056/NEJMoa040720.

REFERÊNCIAS

Princípios de exame de imagem e radiologia

1. American Urological Association, American Society for Radiation Oncology. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline amendment (2026) [Internet]. Linthicum (MD): American Urological Association; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer.
2. American Urological Association, Society of Urologic Oncology. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline (2026) [Internet]. Linthicum (MD): American Urological Association; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer.
3. Coelho FMA, Baroni RH. Strategies for improving image quality in prostate MRI. Abdom Radiol (NY). 2024;49(12):4556-4573. doi:10.1007/s00261-024-04396-4.
4. de Rooij M, Allen C, Twilt JJ, Thijssen LCP, Asbach P, Barrett T, et al. PI-QUAL version 2: an update of a standardised scoring system for the assessment of image quality of prostate MRI. Eur Radiol. 2024;34(11):7068-7079. doi:10.1007/s00330-024-10795-4.
5. Dias AB, Barentsz J, Allen C, Baroni RH, Falińska H, Gaudiano C, et al. Prostate MRI quality improvement: a roadmap from the ESUR Prostate MRI Working Group. Eur Radiol. 2026;36(7):5728-5744. doi:10.1007/s00330-026-12395-w.
6. Englman C, Maffei D, Allen C, Kirkham A, Albertsen P, Kasivisvanathan V, et al. PRECISE version 2: updated recommendations for reporting prostate magnetic resonance imaging in patients on active surveillance for prostate cancer. Eur Urol. 2024;86(3):240-255. doi:10.1016/j.eururo.2024.03.014.
7. European Association of Urology. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer.
8. Giganti F, Dickinson L, Orczyk C, Haider A, Freeman A, Emberton M, et al. Prostate imaging after focal ablation (PI-FAB): a proposal for a scoring system for multiparametric MRI of the prostate after focal therapy. Eur Urol Oncol. 2023;6(6):629-634. doi:10.1016/j.euo.2023.04.007.
9. Giganti F, Leni R, Wagaskar V, Gandaglia G, Barrett T, Panebianco V, et al. Multicentre validation of the PRECISE scoring system for prostate MRI during active surveillance. Eur Radiol. 2026;36(10):7940-7953. doi:10.1007/s00330-026-12570-z.
10. Giganti F, Allen C, Emberton M, Moore CM, Kasivisvanathan V, for the PRECISION study group. Prostate Imaging Quality (PI-QUAL): a new quality control scoring system for multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate from the PRECISION trial. Eur Urol Oncol. 2020;3(5):615-619. doi:10.1016/j.euo.2020.06.007.

REFERÊNCIAS

Princípios de exame de imagem e radiologia

11. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020;395(10231):1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
12. Kasivisvanathan V, Chan VWS, Clement KD, Levis B, Ng A, Asif A, et al. VISION: an individual patient data meta-analysis of randomised trials comparing magnetic resonance imaging targeted biopsy with standard transrectal ultrasound guided biopsy in the detection of prostate cancer. Eur Urol. 2025;87(5):512-523. doi:10.1016/j.eururo.2024.08.022.
13. Light A, Mayor N, Cullen E, Kirkham A, Padhani AR, Arya M, et al. The Transatlantic Recommendations for Prostate Gland Evaluation with Magnetic Resonance Imaging After Focal Therapy (TARGET): a systematic review and international consensus recommendations. Eur Urol. 2024;85(5):466-482. doi:10.1016/j.eururo.2024.02.001.
14. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: the PRECISE recommendations—a report of a European School of Oncology Task Force. Eur Urol. 2017;71(4):648-655. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.011.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: prostate cancer early detection. Version 2.2026 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1460.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: prostate cancer. Version 1.2027 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459.
17. Ng ABCD, Asif A, Agarwal R, Panebianco V, Girometti R, Ghai S, et al. Biparametric vs multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: the PRIME Diagnostic Clinical Trial. JAMA. 2025;334(13):1170-1179. doi:10.1001/jama.2025.13722.
18. Ng CPY, Light A, Eragamreddy SK, Boaz RJ, Hunter A, Ashour O, et al. Five-year outcomes for men after negative magnetic resonance imaging (MRI) or negative biopsy in the RAPID MRI-directed prostate cancer diagnostic pathway. Eur Urol. 2026;89(6):532-540. doi:10.1016/j.eururo.2025.10.015.
19. Oerther B, Nedelcu A, Engel H, Schmucker C, Schwarzer G, Brugger T, et al. Update on PI-RADS version 2.1 diagnostic performance benchmarks for prostate MRI: systematic review and meta-analysis. Radiology. 2024;312(2):e233337. doi:10.1148/radiol.233337.

REFERÊNCIAS

Princípios de exame de imagem e radiologia

20. Panebianco V, Villeirs G, Weinreb JC, Turkbey B, Margolis DJ, Richenberg J, et al. Prostate magnetic resonance imaging for local recurrence reporting (PI-RR): international consensus-based guidelines on multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer recurrence after radiation therapy and radical prostatectomy. Eur Urol Oncol. 2021;4(6):868-876. doi:10.1016/j.euo.2021.01.003.
21. Strieder de Oliveira G, Altmayer S, Torri GB, Prediger JE, Abreu-Gomez J, Ghai S, et al. Diagnostic performance of biparametric versus multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis: an updated systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2026;90(1):19-31. doi:10.1016/j.eururo.2026.01.030.
22. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.1: 2019 update of Prostate Imaging Reporting and Data System version 2. Eur Urol. 2019;76(3):340-351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033.

REFERÊNCIAS

Considerações sobre testagem molecular

1. Berlin A, Murgic J, Hosni A, Pintilie M, Salcedo A, Fraser M, et al. Genomic classifier for guiding treatment of intermediate-risk prostate cancers to dose-escalated image guided radiation therapy without hormone therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;103(1):84-91. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.08.030.
2. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, Reid JE, Djalilvand A, Bhatnagar S, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. J Clin Oncol. 2013;31(11):1428-1434. doi:10.1200/JCO.2012.46.4396.
3. Cresta Morgado P, Mateo J. Clinical implications of homologous recombination repair mutations in prostate cancer. Prostate. 2022;82(Suppl 1):S45-S59. doi:10.1002/pros.24352.
4. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. Lancet Oncol. 2011;12(3):245-255. doi:10.1016/S1470-2045(10)70295-3.
5. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, Abdollah F, Choeurng V, Feng FY, et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. J Clin Oncol. 2015;33(8):944-951. doi:10.1200/JCO.2014.59.0026.
6. Eggener SE, Rumble RB, Armstrong AJ, Morgan TM, Crispino T, Cornford P, et al. Molecular biomarkers in localized prostate cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2020;38(13):1474-1494. doi:10.1200/JCO.19.02768.
7. Feng FY, Huang HC, Spratt DE, Zhao SG, Sandler HM, Simko JP, et al. Validation of a 22-gene genomic classifier in patients with recurrent prostate cancer: an ancillary study of the NRG/RTOG 9601 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(4):544-552. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7671.
8. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA, Cookson MS, et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. J Clin Oncol. 2020;38(24):2798-2811. doi:10.1200/JCO.20.00046.
9. Hu JC, Tosoian JJ, Qi J, Kaye D, Johnson A, Linsell S, et al. Clinical utility of gene expression classifiers in men with newly diagnosed prostate cancer. JCO Precis Oncol. 2018;2:PO.18.00163. doi:10.1200/PO.18.00163.
10. Khan HM, Cheng HH. Germline genetics of prostate cancer. Prostate. 2022;82(Suppl 1):S3-S12. doi:10.1002/pros.24340.

REFERÊNCIAS

Considerações sobre testagem molecular

11. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. Eur Urol. 2014;66(3):550-560. doi:10.1016/j.eururo.2014.05.004.
12. Lin DW, Zheng Y, McKenney JK, Brown MD, Lu R, Crager M, et al. 17-gene genomic prostate score test results in the Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS) cohort. J Clin Oncol. 2020;38(14):1549-1557. doi:10.1200/JCO.19.02267.
13. Marascio J, Spratt DE, Zhang J, Trabulsi EJ, Le T, Sedzorme WS, et al. Prospective study to define the clinical utility and benefit of Decipher testing in men following prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020;23(2):295-302. doi:10.1038/s41391-019-0185-7.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer. Version 3.2026 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545
15. Nguyen PL, Martin NE, Choeurng V, Palmer-Aronsten B, Kolisnik T, Beard CJ, et al. Utilization of biopsy-based genomic classifier to predict distant metastasis after definitive radiation and short-course ADT for intermediate and high-risk prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20(2):186-192. doi:10.1038/pcan.2016.58.
16. Parker CTA, Mendes L, Liu VYT, Grist E, Joun S, Yamashita R, et al. External validation of a digital pathology-based multimodal artificial intelligence-derived prognostic model in patients with advanced prostate cancer starting long-term androgen deprivation therapy: a post-hoc ancillary biomarker study of four phase 3 randomised controlled trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet Digit Health. 2025;7(7):100885. doi:10.1016/j.landig.2025.100885.
17. Tabriz AA, Boyer MJ, Gordon AM, Carpenter DJ, Gingrich JR, Raman SR, et al. Impact of genomic classifiers on risk stratification and treatment intensity in patients with localized prostate cancer: a systematic review. Ann Intern Med. 2025;178(2):218-228. doi:10.7326/ANNALS-24-00700.
18. Wegener E, Ng M, Guerrieri M, Showalter TN, Leon J de, Ramani S, et al. A multicentre implementation trial of an artificial intelligence-driven biomarker to inform shared decisions for androgen deprivation therapy in men undergoing prostate radiotherapy: the ASTuTE protocol. BMC Cancer. 2025;25(1):250. doi:10.1186/s12885-025-13622-1.
19. Yu EY, Rumble RB, Agarwal N, Cheng HH, Eggener SE, Bitting RL, et al. Germline and somatic genomic testing for metastatic prostate cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2025;43(6):748-758. doi:10.1200/JCO-24-02608.

REFERÊNCIAS

Considerações cirúrgicas

1. Abel EJ, Masterson TA, Warner JN, Valentine K, Dechet C. Nerve-sparing prostatectomy and urinary function: a prospective analysis using validated quality-of-life measures. Urology. 2009;73(6):1336-1341. doi:10.1016/j.urology.2008.10.077.
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer: 29-year follow-up. N Engl J Med. 2018;379(24):2319-2329. doi:10.1056/NEJMoa1807801.
3. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncol. 2018;19(8):1051-1060. doi:10.1016/S1470-2045(18)30357-7.
4. Gongora M, Stranne J, Johansson E, Bottai M, Thellenberg Karlsson C, Brasso K, et al. Characteristics of patients in SPCG-15: a randomized trial comparing radical prostatectomy with primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy in men with locally advanced prostate cancer. Eur Urol Open Sci. 2022;41:63-73. doi:10.1016/j.euros.2022.04.013.
5. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. Eur Urol. 2015;68(2):216-225. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.029.
6. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2023;388(17):1547-1558. doi:10.1056/NEJMoa2214122.
7. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, Coelho RF, Pontes J Jr, Bastos DA, et al. Extended versus limited pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: early oncological outcomes from a randomized phase 3 trial. Eur Urol. 2021;79(5):595-604. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.040.
8. Nahas WC, Rodrigues GJ, Gonçalves FAR, Sawczyn GV, Barros GG, Cardili L, et al. Perioperative, oncological, and functional outcomes between robot-assisted laparoscopic prostatectomy and open radical retropubic prostatectomy: a randomized clinical trial. J Urol. 2024;212(1):32-40. doi:10.1097/JU.0000000000003967.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: prostate cancer. Version 1.2027 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026 [cited 2026 Oct 12]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459
10. Ruggeri MT, Pontes J Jr, Guglielmetti GB, Cordeiro MD, Coelho RF, Nahas WC, et al. Long-term oncological outcomes of extended versus limited pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: phase 3 randomized clinical trial [abstract]. J Urol. 2026;215(5 Suppl 2):e1. doi:10.1097/01.JU.0001192572.07890.f8.02.

REFERÊNCIAS

Considerações cirúrgicas

11. Touijer KA, Vertosick EA, Sjoberg DD, Liso N, Nalavenkata S, Melao B, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: update from a randomized clinical trial of limited versus extended dissection. Eur Urol. 2025;87(2):253-260. doi:10.1016/j.eururo.2024.10.006.
12. Vernooij RWM, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KKH. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6(6):CD006590. doi:10.1002/14651858.CD006590.pub3.
13. Vis AN, van den Bergh RCN, van der Poel HG, Mottrie A, Stricker PD, Graefen M, et al. Selection of patients for nerve sparing surgery in robot-assisted radical prostatectomy. BJUI Compass. 2022;3(1):6-18. doi:10.1002/bco2.115.
14. Wang CJ, Qin J, Liu Y, Wen Z, Chen CX, Li HY, et al. Perioperative, functional, and oncologic outcomes in obese patients undergoing Da Vinci robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol. 2024;24(1):207. doi:10.1186/s12894-024-01595-5.
15. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):132-142. doi:10.1056/NEJMoa1615869.
16. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet. 2016;388(10049):1057-1066. doi:10.1016/S0140-6736(16)30592-X.

REFERÊNCIAS

Considerações radioterápicas

1. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet. 2022;399(10323):447-60. doi:10.1016/S0140-6736(21)02437-5.
2. Buyyounouski MK, Pugh SL, Chen RC, et al. Noninferiority of hypofractionated vs conventional postprostatectomy radiotherapy for genitourinary and gastrointestinal symptoms: the NRG-GU003 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2024;10(5):584-91. doi:10.1001/jamaoncol.2023.7291.
3. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1740-9. doi:10.1016/S1470-2045(19)30486-3.
4. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer—2026 update. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2026;90(3):254-269. doi:10.1016/j.eururo.2026.04.013.
5. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, et al. Association of presalvage radiotherapy PSA levels after prostatectomy with outcomes of long-term antiandrogen therapy in men with prostate cancer. JAMA Oncol. 2020;6(5):735-43. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0109.
6. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes 12 years after localized prostate cancer treatment. NEJM Evid. 2023;2(4):EVIDoa2300018. doi:10.1056/EVIDoa2300018.
7. Eastham JA, Barocas DA, Chu CE, Morgans AK, Rodrigues G, Kirkby E, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline amendment (2026). J Urol. 2026;216(1):2-11. doi:10.1097/JU.0000000000005060.
8. Feng FY, Huang HC, Spratt DE, et al. Validation of a 22-gene genomic classifier in patients with recurrent prostate cancer: an ancillary study of the NRG/RTOG 9601 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(4):544-52. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7671.
9. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, van der Voort van Zyp JRN, de Boer HCJ, Steggerda MJ, et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2021;39(7):787-96. doi:10.1200/JCO.20.02873.
10. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):104-11. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.069.

REFERÊNCIAS

Considerações radioterápicas

11. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. Lancet Oncol. 2022;23(2):304-16. doi:10.1016/S1470-2045(21)00705-1.
12. Kishan AU, Sun Y, Tree AC, et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer (HYDRA): an individual patient data meta-analysis of randomised trials in the MARCAP consortium. Lancet Oncol. 2025;26(4):459-69. doi:10.1016/S1470-2045(25)00034-8.
13. Kishan AU, Sun Y, Parker CC, et al. Hormone therapy use and duration with postoperative radiotherapy for recurrent prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2026;407(10533):1059-71. doi:10.1016/S0140-6736(26)00137-6.
14. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2020;21(10):1331-40. doi:10.1016/S1470-2045(20)30456-3.
15. Krauss DJ, Karrison T, Martinez AA, et al. Dose-escalated radiotherapy alone or in combination with short-term androgen deprivation for intermediate-risk prostate cancer: results of a phase III multi-institutional trial. J Clin Oncol. 2023;41(17):3203-16. doi:10.1200/JCO.22.02390.
16. Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Salvage therapy for prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline part I: introduction and treatment decision-making at the time of suspected biochemical recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 2024;211(4):509-17. doi:10.1097/JU.0000000000003892.
17. Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chapman D, Chen DYT, Cheng HH, et al. Salvage therapy for prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline part III: salvage therapy after radiotherapy or focal therapy, pelvic nodal recurrence and oligometastasis, and future directions. J Urol. 2024;211(4):526-32. doi:10.1097/JU.0000000000003890.
18. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing low-dose-rate brachytherapy boost with dose-escalated external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(2):275-85. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.11.026.
19. Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vavassis P, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. Eur Urol. 2018;74(4):432-41. doi:10.1016/j.eururo.2018.06.018.
20. Palhares DMF, Pimentel LCF, Castilho MS, et al. Hypofractionated radiotherapy recommendations for localized prostate cancer in Brazil. Rev Assoc Med Bras (1992). 2021;67(1):7-18. doi:10.1590/1806-9282.67.01.002.

REFERÊNCIAS

Considerações radioterápicas

21. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10260):1413-21. doi:10.1016/S0140-6736(20)31553-1.
22. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Adding 6 months of androgen deprivation therapy to postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of short-course versus no androgen deprivation therapy in the RADICALS-HD randomised controlled trial. Lancet. 2024;403(10442):2405-15. doi:10.1016/S0140-6736(24)00548-8.
23. Parker CC, Kynaston H, Cook AD, et al. Duration of androgen deprivation therapy with postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of long-course versus short-course androgen deprivation therapy in the RADICALS-HD randomised trial. Lancet. 2024;403(10442):2416-25. doi:10.1016/S0140-6736(24)00549-X.
24. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10338):1886-901. doi:10.1016/S0140-6736(21)01790-6.
25. Roy S, Jia AY, Zaorsky NG, Spratt DE. Elective nodal radiation therapy in localized prostate cancer: a meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2026 May 22. doi:10.1016/j.ijrobp.2026.05.014. Epub ahead of print.
26. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(10):1341-52. doi:10.1016/S1470-2045(20)30454-X.
27. Schuetz V, Reimold P, Goertz M, Radtke JP, Stief CG, Bex A, et al. Evolution of salvage radical prostatectomy from open to robotic and further to Retzius sparing surgery. J Clin Med. 2022;11(1):202. doi:10.3390/jcm11010202.
28. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. N Engl J Med. 2017;376(5):417-28. doi:10.1056/NEJMoa1607529.
29. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, et al. Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2016;34(32):3864-71. doi:10.1200/JCO.2016.68.3425.
30. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant versus early salvage radiation therapy for men at high risk for recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer and the risk of death. J Clin Oncol. 2021;39(20):2284-93. doi:10.1200/JCO.20.03714.

REFERÊNCIAS

Considerações radioterápicas

31. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet. 2020;396(10260):1422-31. doi:10.1016/S0140-6736(20)31952-8.
32. van As N, Griffin C, Tree AC, Chu KY, Kotte AN, Henry AM, et al. Phase 3 trial of stereotactic body radiotherapy in localized prostate cancer. N Engl J Med. 2024;391(15):1413-25. doi:10.1056/NEJMoa2403365.
33. van As N, Yasar B, Griffin C, Tree A, van der Voort van Zyp J, Henry AM, et al. Radical prostatectomy versus stereotactic radiotherapy for clinically localised prostate cancer: results of the PACE-A randomised trial. Eur Urol. 2024;86(6):566-76. doi:10.1016/j.eururo.2024.08.030.
34. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;352:i851. doi:10.1136/bmj.i851.
35. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Kollmeier M, et al. Anatomical patterns of recurrence following biochemical relapse in the dose escalation era of external beam radiotherapy for prostate cancer. J Urol. 2015;194(6):1624-30. doi:10.1016/j.juro.2015.06.100.

REFERÊNCIAS

Considerações clínico-oncológicas

1. Leong DP, Gong S, Sattar N, Narayan V, Reizine NM, Gerstein H, et al. Incretin mimetics in cancer and cardiovascular disease: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. JACC CardioOncol. 2026;8(1):1-16. doi:10.1016/j.jaccao.2025.12.003.
2. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, Nelson AJ, Bigelow R, Lee J, et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. Circulation. 2021;144(16):1295-1307. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
4. Merseburger AS, Bakshi G, Chen DY, Chiong E, Jabbour M, Joung JY, et al. Cardiovascular disease risk assessment and multidisciplinary care in prostate cancer treatment with ADT: recommendations from the APMA PCCV expert network. World J Urol. 2024;42(1):156. doi:10.1007/s00345-024-04852-2.
5. Narayan V, Ross AE, Parikh RB, Nohria A, Morgans AK. How to treat prostate cancer with androgen deprivation and minimize cardiovascular risk: a therapeutic tightrope. JACC CardioOncol. 2021;3(5):737-741. doi:10.1016/j.jaccao.2021.08.004.
6. Patel SA, Yadalam AK, van Assen M, Cantu SM, Onnis C, Zheng B, et al. Coronary plaque progression after androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2026;11(5):459-463. doi:10.1001/jamacardio.2025.5586.
7. Shi R, Zhan Y, Ma R, Ali S, Yao C, Chun TTS, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for patients with prostate cancer undergoing hormone therapy. JAMA Oncol. 2026;12(3):257-265. doi:10.1001/jamaoncol.2025.5869.