



EVASÃO DA RESPOSTA IMUNE NO CÂNCER DE PRÓSTATA: PAPEL DO MICROAMBIENTE TUMORAL

EVASION OF THE IMMUNE RESPONSE IN PROSTATE CANCER: ROLE OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT

EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA: PAPEL DEL MICROAMBIENTE TUMORAL

 <https://doi.org/10.56238/levv16n54-050>

Data de submissão: 12/10/2025

Data de publicação: 12/11/2025

Leandro Costa Barroso
Graduando em Biomedicina
Instituição: Centro Universitário Fametro
Endereço: Amazonas, Brasil
E-mail: Leandro.costa26@icloud.com

Ogla Anakarina Rodriguez Romero
Graduanda em Biomedicina
Instituição: Centro Universitário Fametro
Endereço: Amazonas, Brasil
E-mail: Oglarodriguez02@gmail.com

Jorge Luís Santos Silva
Doutorando em Imunologia Básica e Aplicada
Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
Endereço: Amazonas, Brasil
E-mail: jorge.santos@ufam.edu.br
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3163895842482188>
Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-1503-5825>

Gabriel de Oliveira Rezende
Mestre em Biotecnologia e Recursos Naturais da Amazônia
Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)
Endereço: Amazonas, Brasil
E-mail: Gabriel.rezende@fametro.edu.br
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6370221153572710>
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5551-2861>

RESUMO

Introdução: O câncer de próstata (CaP) é uma das neoplasias mais prevalentes entre os homens, com alta taxa de incidência e mortalidade. Em 2022, foram registrados 1.467.854 casos e 397.430 óbitos globalmente. No Brasil, o CaP é o mais diagnosticado entre homens, com 71.730 novos casos em 2023. A doença é caracterizada pela proliferação descontrolada de células tumorais e pela evasão da resposta imunológica, facilitando a metástase. Objetivo: Diante deste cenário, o presente trabalho teve como

objetivo desvendar o processo de crescimento do câncer, com ênfase no papel do microambiente tumoral e sua atuação na evasão da resposta imunológica. Metodologia: Este estudo foi realizado por meio de uma revisão da literatura, utilizando fontes acadêmicas contemporâneas. A pesquisa focou na análise descritiva das interações entre o microambiente tumoral (MAT) e a resposta imune no contexto do câncer de próstata, abrangendo publicações de 2015 a 2025. Resultados: O microambiente tumoral desempenha um papel crucial na progressão do CaP, criando condições imunossupressoras que favorecem a sobrevivência das células tumorais. As células do MAT secretam fatores que inibem a resposta do sistema imunológico, dificultando a eliminação das células cancerígenas. Conclusão: A complexidade do MAT representa um desafio significativo para a eficácia das terapias disponíveis para o CaP. A detecção precoce da doença é fundamental para melhorar o prognóstico dos pacientes. A continuidade da pesquisa em novas terapias é essencial para o desenvolvimento de estratégias que possam superar as barreiras impostas pelo microambiente tumoral.

Palavras-chave: Neoplasia. Mediadores Imunes. Mecanismo Imunes. Imunoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer (CaP) is one of the most prevalent neoplasms among men, with a high incidence and mortality rate. In 2022, 1,467,854 cases and 397,430 deaths were recorded globally. In Brazil, PCa is the most diagnosed among men, with 71,730 new cases in 2023. The disease is characterized by the uncontrolled proliferation of tumor cells and the evasion of the immune response, facilitating metastasis. **Objective:** Given this scenario, the present work aimed to unveil the cancer growth process, with emphasis on the role of the tumor microenvironment and its role in evading the immune response. **Methodology:** This study was carried out through a literature review, using contemporary academic sources. The research focused on the descriptive analysis of interactions between the tumor microenvironment (MAT) and the immune response in the context of prostate cancer, covering publications from 2015 to 2025. **Results:** The tumor microenvironment plays a crucial role in the progression of PCa, creating immunosuppressive conditions that favor the survival of tumor cells. MAT cells secrete factors that inhibit the immune system's response, making it difficult to eliminate cancer cells. **Conclusion:** The complexity of MAT represents a significant challenge to the effectiveness of available therapies for PCa. Early detection of the disease is essential to improve the prognosis of patients. Continuing research into new therapies is essential for developing strategies that can overcome the barriers imposed by the tumor microenvironment.

Keywords: Neoplasia. Immune Mediators. Immune Mechanism. Immunotherapy.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) es una de las neoplasias más prevalentes entre los hombres, con una alta tasa de incidencia y mortalidad. En 2022 se registraron a nivel mundial 1.467.854 casos y 397.430 muertes. En Brasil, el CaP es el más diagnosticado entre los hombres, con 71.730 nuevos casos en 2023. La enfermedad se caracteriza por la proliferación descontrolada de células tumorales y la evasión de la respuesta inmune, facilitando la metástasis. **Objetivo:** Ante este escenario, el presente trabajo tuvo como objetivo develar el proceso de crecimiento del cáncer, con énfasis en el papel del microambiente tumoral y su papel en la evasión de la respuesta inmune. **Metodología:** Este estudio se llevó a cabo mediante una revisión de la literatura, utilizando fuentes académicas contemporáneas. La investigación se centró en el análisis descriptivo de las interacciones entre el microambiente tumoral (MAT) y la respuesta inmune en el contexto del cáncer de próstata, abarcando publicaciones de 2015 a 2025. **Resultados:** El microambiente tumoral juega un papel crucial en la progresión del CaP, creando condiciones imunossupresoras que favorecen la supervivencia de las células tumorales. Las células MAT secretan factores que inhiben la respuesta del sistema inmunológico, lo que dificulta la eliminación de las células cancerosas. **Conclusión:** La complejidad de MAT representa un desafío importante para la efectividad de las terapias disponibles para el CaP. La detección temprana de la enfermedad es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes. Continuar la investigación de



nuevas terapias es esencial para desarrollar estrategias que puedan superar las barreras impuestas por el microambiente tumoral.

Palabras clave: Neoplasia. Mediadores Inmunitarios. Mecanismo Inmunológico. Inmunoterapia.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença maligna de interesse global, segundo a Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) em 2022 foram registrados 19.976.499 casos e 9.743.832 óbitos de câncer pelo mundo, o câncer de pulmão é o primeiro câncer mais diagnosticado em homens com uma incidência de 1.572.045 casos e o segundo é o câncer de próstata onde foram registrados 1.467.854 casos (GLOBOCAN, 2024). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) no ano de 2023, foi registrada uma incidência de 701.730, e no ano de 2021, 231.694 óbitos, dos quais 16.300 por câncer de próstata. Neste cenário o câncer de próstata é o primeiro câncer mais diagnosticado em homens (INCA, 2025). O câncer é uma doença caracterizada por alterações nas células do organismo que resultam em modificações em seu funcionamento normal, apresentando como principal marca a proliferação exacerbada (Hanahan, *et al.*, 2022).

As células tumorais desenvolvem e exibem diversas características, incluindo a evasão da resposta imune, resistência a apoptose, indução a angiogênese e imortalidade replicativa. Para que uma célula tumoral seja tipificada como cancerígena, é necessário que ela seja capaz de realizar metástase, o que implica a capacidade de se disseminar para tecidos adjacentes ou distantes do local de origem do tumor (Hanahan *et al.*, 2022). O microambiente tumoral (MAT) tem diversos efeitos em todas as etapas na evolução do tumor. Referimo-nos à um elemento muito importante quando se trata do câncer: um conjunto de células, moléculas e componentes estruturais que ficam ao redor e interagem com as células tumorais (Arneth *et al.*, 2019; Stultz *et al.*, 2021).

As células tumorais frequentemente secretam uma variedade de fatores que modulam a atividade das células imunes, como citoquinas e quimosinas, promovendo a infiltração de células imunes inibidoras, como macrófagos M2 e linfócitos T reguladores (T-reg). Essas células podem suprir a ativação e a função de linfócitos T citotóxicos, que são essenciais para a eliminação das células cancerígenas (Feng *et al.*, 2023). A resposta imunológica é muito importante na defesa do organismo contra o câncer, mas a sua eficiência pode ser modificada pelo MAT. Em alguns casos o MAT pode criar diversas situações em que pode favorecer a imunossupressão, assim permitindo que as células cancerígenas evitem ser detectadas e destruídas pelo sistema imunológico (Takasugi *et al.*, 2022).

Com relação ao câncer de próstata (CaP), o microambiente é “frio” e a resposta imunossupressora. As células presentes nesse ambiente favorecem o crescimento do tumor, não reconhecendo-o como maligno (Melo *et al.*, 2021). Entre os métodos para diagnosticar o CaP estão o exame de antígeno prostático específico (PSA), exames de imagem, como a ressonância magnética (RM), o exame retal digital (ERD) e a biópsia tecidual. A biópsia é analisada com base na quantidade de células tumorais, se classificam em baixo risco, risco intermediário e alto risco (Sekhoacha *et al.*, 2022). O CaP representa um desafio significativo para a saúde pública global. Diante disso, faz necessário a realização deste estudo, a fim de compreender os mecanismos de evasão da resposta imune

presente no MAT, contribuindo para a compreensão do desenvolvimento da doença, a importância do diagnóstico precoce e os tratamentos disponíveis, destacando a necessidade urgência de uma abordagem integrada no manejo do câncer de próstata.

2 METODOLOGIA

O presente estudo se configura como uma revisão abrangente da literatura, adotando uma abordagem qualitativa que visa explorar de maneira minuciosa a evasão da resposta imune e o papel do microambiente tumoral no contexto do câncer de próstata. Esta metodologia foi fundamentada em uma análise descritiva, utilizando fontes diversas e relevantes que iluminam as nuances desse tema complexo. Para compor a base de dados desta investigação, foram selecionados uma variedade de artigos científicos e revistas especializadas. O processo de coleta de informações será realizado por meio de plataformas reconhecidas, como PUBMED, SCIELO (Scientific Electronic Library Online) e Google Scholar (Google Acadêmico), que ofereceram acesso a um vasto acervo de publicações acadêmicas. A pesquisa focou em literaturas e artigos escritos em português, espanhol e inglês, com publicações datadas entre 2015 e 2025. Essa escolha temporal foi estabelecida para garantir que as informações sejam contemporâneas e relevantes, excluindo assim todos os dados que ultrapassam a marca de dez anos e que não tragam contribuições significativas ao entendimento do tema.

O período de realização da pesquisa foi realizado de fevereiro a outubro de 2025. Durante esse intervalo, foi conduzido um levantamento meticuloso de obras já publicadas, com atenção especial às ideologias que cada uma delas apresenta, permitindo uma visão mais ampla sobre o assunto em questão. Após a seleção criteriosa das fontes, foram realizadas leituras detalhadas e uma análise qualitativa do conteúdo encontrado. As informações coletadas foram organizadas de maneira sistemática, o que facilitou a comparação entre os diferentes autores. Esse processo permitiu a identificação de pontos em comum, divergências e lacunas no conhecimento existente, contribuindo assim para uma discussão crítica e fundamentada que enriquecerá a compreensão sobre a evasão da resposta imune e o microambiente tumoral no câncer de próstata.

3 RESULTADOS

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CAP

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado em homens. A doença apresenta uma alta taxa de mortalidade, especialmente entre indivíduos com mais de 60 anos. A prevalência varia conforme a região, sendo mais alta nas regiões Sudeste e Sul do Brasil.

De acordo com o *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), em 2022, foram registrados 1.467.854 casos de câncer de próstata, o que representa 29,4% do total de diagnósticos. O número de óbitos alcançou 397.430, correspondendo a 7,3% da população global. No Brasil, apenas em 2021,

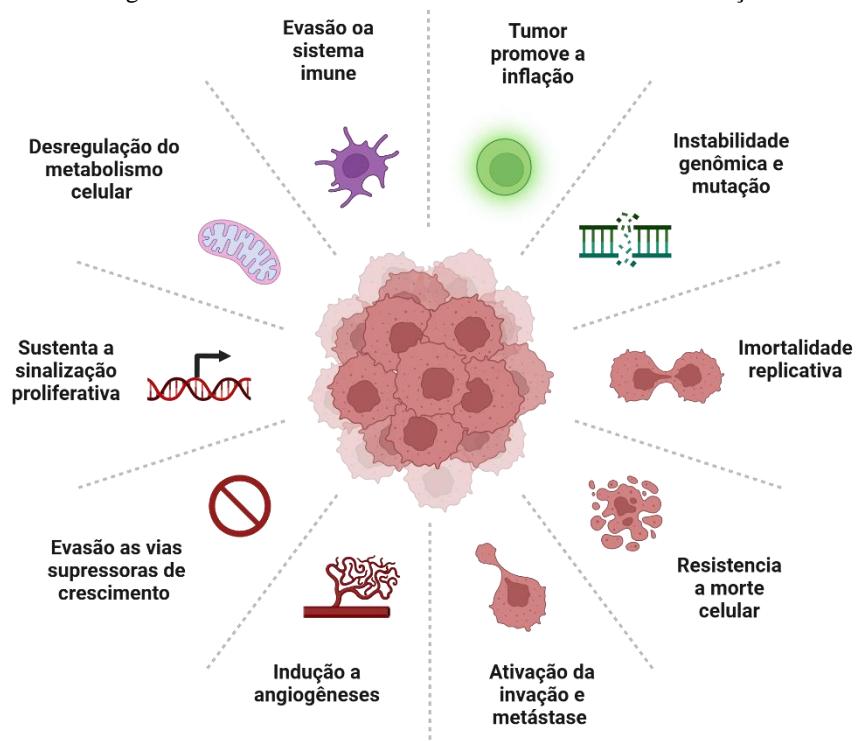
foram documentados 16.300 óbitos (13,5%), e em 2023, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) registrou 71.730 novos casos, que equivalem a 30% dos diagnósticos.

3.2 ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER

A próstata é um órgão acessório do sistema reprodutor masculino, localizado inferiormente a bexiga e anteriormente ao reto. É composta por tecido glandular que é responsável pela secreção de um fluido que, ao se misturar com o sêmen, neutraliza seu pH, garantindo a mobilidade e fertilidade do espermatozoide, estas células granulares são as que na maioria dos casos sofrem as mutações, mais 95% dos cânceres de próstata são adenocarcinoma, por ser neste tecido (Hall *et al.*, 2021; Vinay Kumar *et al.*, 2021; Wasim *et al.*, 2022; Leslie *et al.*, 2024).

As principais características que definem uma célula tumoral incluem: imortalidade replicativa; evasão do apoptose (morte celular programada); autonomia de proliferação, que permite a multiplicação sem estímulos externos; insensibilidade a sinais de inibição de crescimento; evasão da resposta imunológica, que evita sua eliminação pelo sistema imune; e angiogênese, a capacidade de formar novos vasos sanguíneos para sua sustentação (figura 1) (Hanahan *et al.*, 2022).

Figura 1 – Características do câncer e mecanismos da doença



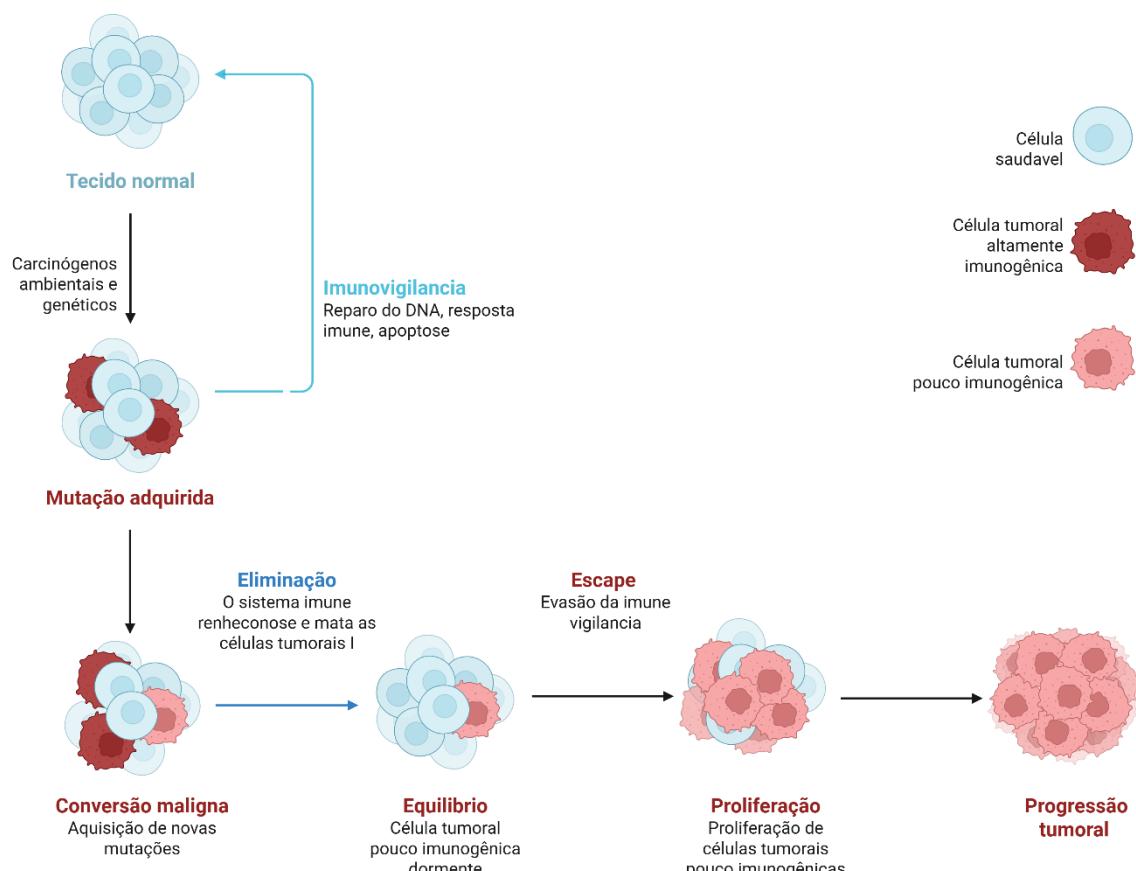
Fonte: Adaptado de Hanahan, et al., 2022. BioRender

3.3 MICROAMBIENTE TUMORAL E EVASÃO IMUNOLÓGICA NO CAP

O MAT é o espaço de interação de todos os elementos presentes no local onde se encontra o tumor (Bozyk *et al.*, 2022). A formação do câncer se inicia a partir de uma mutação molecular em uma

célula glandular da próstata. O sistema imunológico possui mecanismos de defesa que atacam as células tumorais em formação, esse processo é denominado de imuno vigilância, que, no contexto do câncer, ocorre em três fases: eliminação, equilíbrio e evasão. Na fase de eliminação, as células tumorais liberam interferons e moléculas associadas ao dano (DAMPs). As células do sistema imune inato e adaptativo trabalham para eliminar as células tumorais, além de inibir a progressão tumoral e a angiogênese, utilizando células como natural killer (NK), macrófagos, células dendríticas e células T CD4+ e CD8+. No entanto, algumas células tumorais podem não ser eliminadas pelo sistema imunológico e entrar em um estado de equilíbrio ou dormência (figura 2). A fase de equilíbrio é a mais longa, onde as células que não foram eliminadas apresentam mutações genéticas que as tornam resistentes ao sistema imunológico. Nesse estágio, ocorre a indução da imunossupressão, com a participação de células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) e Tregs, que levam as células tumorais à fase de evasão. Na fase de evasão, as células tumorais param de liberar antígenos tumorais, começam a expressar fatores de crescimento, interferons e citocinas que estimulam a angiogênese e a imunossupressão. Além disso, essas células inibem as células T CD8+ e a apoptose, conseguindo, assim, evadir o sistema imunológico (Silva *et al.*, 2021. Zitvolgen *et al.*, 2016)

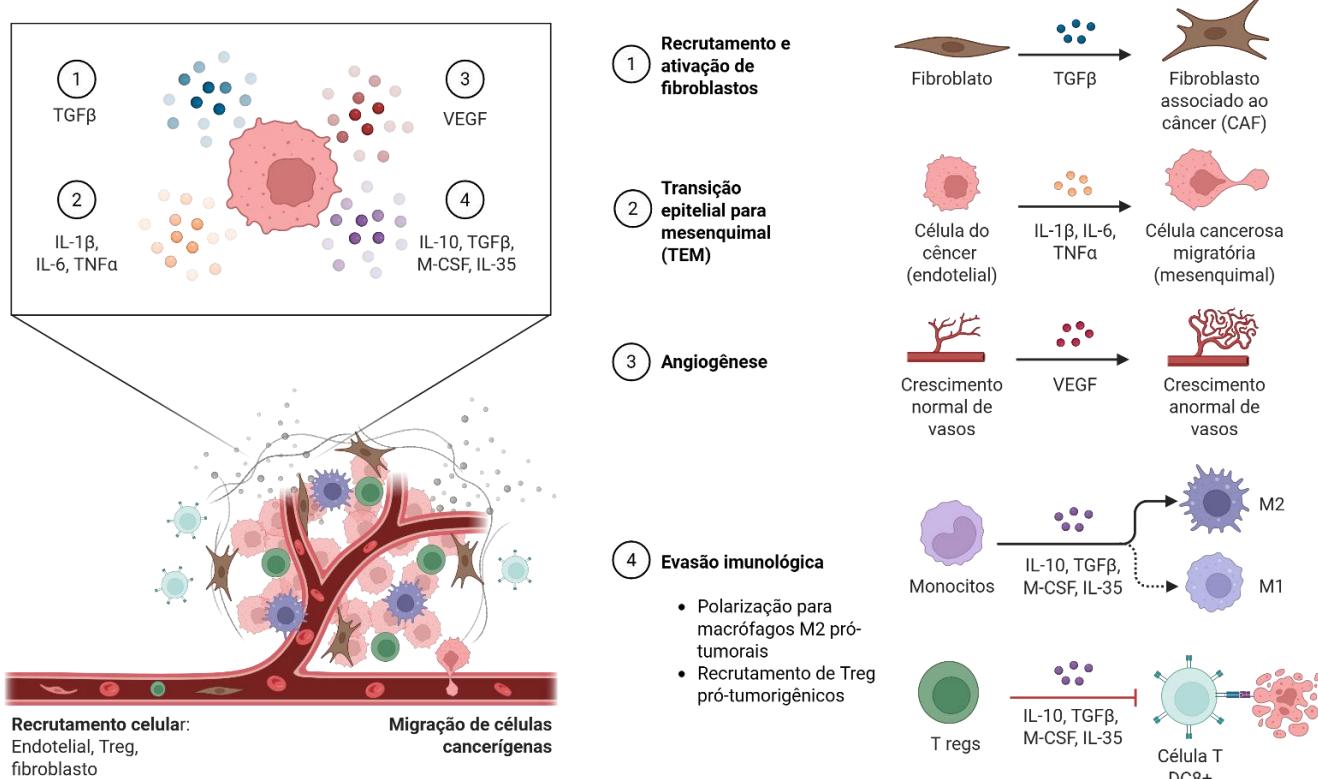
Figura 2 – Imuno vigilância do câncer e mecanismos da doença.



Fonte: Adaptado de Jimenez-Morales *et al.*, 2021. BioRender

As células tumorais reprogramam os fibroblastos presentes no local por meio de fatores de crescimento e interleucinas. Esses fibroblastos passam a ser denominados fibroblastos associados a tumor (CAFs). Os CAFs, por sua vez, secretam outros fatores de crescimento, citocinas, quimosinas, interleucinas e componentes da matriz extracelular (MEC), formando uma barreira que impede a entrada de células imunológicas indesejadas (Wang *et al.*, 2025). Essas moléculas secretadas induzem a angiogênese, estimulam a proliferação das células tumorais e o crescimento do tumor, além de recrutarem células do sistema imunológico (Novyseidlak *et al.*, 2025). O câncer de próstata (CaP) apresenta um microambiente tumoral imunossupressor, caracterizado pelo infiltrado de células e moléculas que favorecem o crescimento do câncer (De Almeida *et al.*, 2020). As células do CaP produzem fatores de crescimento e interleucinas. Dentre esses fatores, destaca-se o fator de crescimento transformante β (TGF- β). No estudo de Thompson-Elliott *et al.* (2021), no artigo *"Alterations in TGF β signaling during prostate cancer progression"*, é mencionado que, normalmente, o TGF- β inibe a proliferação descontrolada. No entanto, quando secretado pelas células tumorais, esse fator provoca o efeito contrário, uma vez que não consegue inibir a ação de proteínas intracelulares como Ski/SnoN, PTEN, Id1, c-Myc e JunD, resultando em replicação descontrolada. Outro fator de crescimento importante é o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que promove a angiogênese e a metástase (Nordby *et al.*, 2017), assim como o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), que também favorece o crescimento tumoral e a angiogênese (Giacomini *et al.*, 2021).

Figura 3 – Os fibroblastos se transformam em CAFs pelo TGF- β



Fonte: Adaptado de Herrera M., 2019; Suarez-Carmona M. et al 2017; Arce-Sillas A, et al., 2016; Liu T, et al., 2019. BioRender

Os fibroblastos transformam-se em CAFs pelo TGF- β , a células epiteliais do câncer as por meio da interleucina- β (IL-1 β) (Rébé, *et al.*, 2020) IL-6 e o TNF α promovem a inflamação pró-tumoral e levam s células edoteliais do tumor a ser mesenquimais (capasses de fazer metástase) (figura 4). A angiogênese é induzida pelo VEGF que é capas de alterar os vasos sanguíneos. A evasão imunológica ocorre pelos IL-10, TGF β , M-CSF e IL-35, os monócitos vão se diferenciar em M2 e M1 enquanto as IL-10, TGF β , M-CSF e IL-35 nas Tregs vão inibir as células TCD8+.

3.4 ELEMENTOS DA EVASÃO IMUNE

A hipóxia é uma condição de baixo oxigênio que exibe um $pO_2 \sim 0,4\%$ no CaP. Os fatores induzíveis por hipóxia (HIF) são produzidos devido ao crescimento do câncer com os metabólitos oxidativos e aos ROS liberados. Os HIFs se instalam nas células endoteliais e tumorais, que moldam o MAT, em condições hipóxicas, afetando todos os elementos presentes no MAT para o crescimento e a progressão tumoral. As células hipóxicas secretam moléculas como TGF- β e CTGF, e o HIF-1 diferencia os fibroblastos em CAFs. Estes têm um alto nível de HIF-1 α , que induz a secreção de CXCL12, promovendo a progressão do tumor. Na angiogênese, a expressão do HIF-1 aumenta a expressão de VEGF. Nas células imunes, os HIFs inibem as células T e reduzem a capacidade das células NK. No CaP, a hipóxia apresenta um pior prognóstico (Mohamed *et al.*, 2023; Xia *et al.*, 2021; Deep *et al.*, 2015).

Os MDCs são leucócitos imaturos, dividem-se em dois grupos: monócitos (Mo-MDSCs) e polimorfonucleares (PMN-MDSCs). As MDSCs induzem a imunossupressão do MAT. A IL-10, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a IL-6 e o TGF- β promovem as metástases e modulam a atividade dos macrófagos e das DCs, que, por sua vez, promovem a MEC e a angiogênese. As MDCs, por meio da atividade da arginase-1 (ARG1), do óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e dos ROS, inibem os linfócitos T CD8. Também secretam a IL-10 e o TGF- β , que recrutam as Tregs, as quais, por sua vez, inibem os linfócitos T CD8 (Sieminska *et al.*, 2022; Koinis *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021).

Os macrófagos associados ao tumor (TAM) são células mononucleadas, diferenciadas em M1, pró-inflamatórias, que induzem a produção de IL-12, IL-13, TNF- α , espécies reativas de oxigênio (ROS), iNOS, CXCL9 e CXCL10. O subtipo M1, ativado por Th1, também atrai células do tipo Th1 para o MAT. Já o subtipo M2, anti-inflamatório, sob os estímulos de IL-4, IL-2, IL-33, PGE2, hipóxia e metabólitos tumorais, no MAT, libera ROS e RNS, que induzem a mutação do DNA de células locais. Os M2 contribuem na angiogênese, imunossupressão, inibição das células T CD8+ e no recrutamento das Tregs, com a liberação de IL-8, COX-2, EDF, FGF, VEGF, PDGF, TGF- β , IL-10, IL-1 β e metaloproteinases de matriz (MMP) (Han *et al.*, 2022; Bied *et al.*, 2023; Pan *et al.*, 2020).

Enquanto os neutrófilos associados ao tumor (TAN) têm como função principal a fagocitose. Sendo pró-tumorais, são denominados TAN1 e TAN2. Eles produzem ROS, induzem mutações e danos

ao DNA celular no início da tumorogênese. O TAN1 tem uma atividade antitumoral por meio de atividade citotóxica, enquanto o TAN2 gera estresse oxidativo com a produção de TNF- α , NO e H₂O₂, contribuindo para um MAT imunossupressor. No estágio avançado da carcinogênese, os TANs produzem fatores angiogênicos e que degradam a MEC. A secreção da metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9) tem a capacidade de induzir o crescimento do tumor. Com a secreção das IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-12, induzem uma inflamação crônica. A ARG1 inibe os linfócitos T CD8+, entrando em um estado imunossupressor, favorecendo a invasão celular e metástase. A oncastatina M, produzida pelo TAN e induzida por GM-CSF tumoral, induz a produção de VEGF pelas células neoplásicas, estimulando a invasividade do tumor. Com a secreção de CCL17, estimulam as Tregs, que recrutam mais neutrófilos para o MAT (Shaul *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2024; Raskov *et al.*, 2022; Uribe-querol *et al.*, 2015).

Células dendríticas (DC), quando imaturas, são fagocíticas e são ativadas por DAMPs e PAMPs, tornando-se maduras e migrando para os órgãos linfoides para apresentar esses抗ígenos e ativar as células T CD4+ e CD8+. Quando maduras, as DCs expressam IL-2, IL-1, IL-6 e TNF- α . Com a expressão do IDO, IL-10, TGF- β e arginase, elas apresentam propriedades tolerogênicas. Com a presença do IDO, as DCs reduzem o triptofano, o que leva à expansão das Tregs. As DCs também induzem a neoangiogênese, inibem a imunidade antitumoral e induzem as células MDSCs (Katopodi *et al.*, 2022; Wylie *et al.*, 2019)

As Tregs constituem o sistema imunológico e são responsáveis pelas respostas autoimunes exacerbadas. (Goswami *et al.*, 2022). São caracterizadas, principalmente, pela expressão do fator de transcrição FOXP3, considerado um marcador específico e determinante da identidade funcional dessas células (Grover *et al.*, 2021). As Tregs exercem função imunossupressora por meio de diversos mecanismos, como a secreção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-35 e TGF- β), a expressão de moléculas inibitórias (CTLA-4 e PD-1), o consumo competitivo de IL-2 e a geração de adenosina a partir da atividade das ectonucleotidases CD39 e CD73 (Dikiy, 2023; Glodmann *et al.*, 2024). As Tregs limitam processo anti-inflamatório impedindo o desenvolvimento de doenças autoimunes, no entanto no contexto tumoral as células Tregs podem ser recrutadas e se expandir no microambiente neoplásico, passando a exercer um papel pró-tumoral ao suprimir respostas imunes antitumorais (Huang *et al.*, 2024). Esse fato é amplamente observado em tumores sólidos incluindo o câncer de próstata, onde há aumento significativo na densidade de Tregs infiltrantes no tecido tumoral (Molina *et al.*, 2024).

3.5 MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO DO CAP

Entre os métodos utilizados para diagnosticar o CaP, destacam-se o exame de antígeno prostático específico (PSA), os exames de imagem, como a ressonância magnética (RM), o exame retal digital (ERD) e a biópsia tecidual. O exame de PSA é um teste que mede os níveis dessa proteína

no sangue e é fundamental para a triagem inicial. A biópsia tecidual é classificada de várias formas com base na quantidade de células cancerosas observadas. Ela pode ser categorizada como negativa, quando não há células cancerosas; positiva, quando as células cancerosas estão presentes, ou suspeita, quando o tecido apresenta alterações que não confirmam necessariamente a presença de câncer. A classificação do risco é feita em uma escala de 1 a 10, onde 1 a 4 indicam baixo risco, 5 a 7 representam baixo a intermediário risco e 8 a 10 são considerados alto risco. A maioria dos diagnósticos é feita a partir de 3 em diante, e esse método é utilizado para confirmar a presença do câncer e determinar o grau de risco associado. O exame retal digital (ERD) é uma técnica importante para detectar a presença do tumor, classificando-o em estágios T1, T2, T3 e T4. Durante o toque retal, o médico pode palpar a próstata e identificar a localização e o tamanho do tumor (HiFU, 2025).

3.6 TRATAMENTOS E IMUNOTERAPIAS PARA O CAP

O arsenal terapêutico para o manejo do CaP expandiu-se para além das modalidades citotóxicas convencionais, como quimioterapia e radioterapia, incorporando estratégias inovadoras como a imunoterapia e as terapias-alvo moleculares. Contudo, cada classe terapêutica opera por mecanismos de ação distintos e está sujeita a limitações intrínsecas, notadamente o desenvolvimento de resistência e perfis de toxicidade específicos, que condicionam sua aplicabilidade e eficácia clínica. Uma análise crítica dessas características é, portanto, um pré-requisito para a racionalização do tratamento e para o avanço em direção à medicina personalizada. A tabela a seguir sistematiza as principais modalidades terapêuticas para o CaP, detalhando seus fundamentos mecanísticos e as barreiras clínicas associadas a cada abordagem.

Tabela 1 - Abordagens Terapêuticas no Tratamento do CAP

TRATAMENTOS	FUNCIONAMENTO	LIMITAÇÕES
Car-T	Modifica geneticamente antígenos tumorais em células T para reconhecer e destruir células cancerígenas.	Pouca infiltração das células antitumorais; risco de síndrome de liberação de citocinas; ainda em estudo clínico.
Radioterapia	Utiliza radiação ionizante para destruir o DNA das células tumorais, impedindo sua multiplicação.	Pode causar recidiva do câncer; danos a tecidos saudáveis próximos.
Quimioterapia	Inibe a divisão celular tumoral, afetando células de rápida proliferação.	Efeitos colaterais severos; tratamento prolongado e inespecífico.
Imunoterapia	Estimula o sistema imunológico a reconhecer e eliminar células tumorais.	Resposta variável entre pacientes; ainda em estudo para vários tipos tumorais.
Andrógeno (Terapia hormonal)	Reduz os níveis de testosterona para limitar o crescimento de tumores dependentes de hormônio.	Apenas retarda o crescimento tumoral; resistência a terapia pode se desenvolver com o tempo.
Inibidores do ponto de controle imunológico	Bloqueiam proteínas como PD-1, PD-L1 e CTLA-4, que inibem a resposta imune antitumoral.	Eficaz somente em tumores com mutações genéticas específicas (MSI-H, TMB-H); risco de autoimunidade.
Vacina dendríticas	Células dendríticas são expostas a抗ígenos tumorais para induzir resposta imune adaptativa.	Ainda em fase experimental; custo elevado e resposta imune limitada.

Terapia gênica	Introduz ou modifica genes nas células do paciente para corrigir mutações ou aumentar a imunidade antitumoral.	Técnica complexa; ainda em testes clínicos; risco de mutações fora do alvo.
Terapia alvo-molecular	Atua em proteínas ou vias de sinalização específicas associadas ao crescimento tumoral.	Resistência adquirida; alto custo; restrita a tumores com mutações conhecidas.
Modulação de células imunes/ esturomais	Reprograma as células associadas ao tumor como as TAM, TAN MDSCs e inibe as CAFs, diminuindo a imunossupressão	Falta de biomarcadores, mecanismo de ação complexo, ainda está em estudos clínicos
Inibidores do metabolismo	Bloqueia a vias de metabolização o MAT, restabelecendo a resposta imune	Metabolismo heterogêneo, apresando uma possível toxicidade sistêmica
Vacinas neoangenicais	Muta as células T CDD8, para uma maior infiltração e ativação no MAT	Baixa carga mutacional no CaP, ainda está na fase pré-clínica.

Fonte: Adaptado de Hawlina et al. (2023); Hawlina, Chowdhury e Zorec (2022); Wang et al., (2024); Wang et al., (2024); Liuet al., (2025).

4 CONCLUSÃO

A partir dos estudos selecionados, pode-se ressaltar a importância do microambiente tumoral na promoção do crescimento e progressão do câncer de próstata. A evasão da resposta imunológica, facilitada pelas características imunossupressoras do MAT, representa um desafio significativo para a eficácia das terapias disponíveis. Embora diversas abordagens terapêuticas estejam em investigação, a complexidade do MAT dificulta a implementação de tratamentos eficazes. Portanto, a detecção precoce do CAP é determinante para um melhor prognóstico, uma vez que isso pode impactar significativamente o desenvolvimento do tratamento. Logo, faz-se necessários a continuidade de estudos de novas terapias que possam superar as barreiras impostas pelo microambiente tumoral.

AGRADECIMENTOS

Agradecer é reconhecer que nenhuma conquista é alcançada sozinha. Cada etapa deste trabalho carrega um pouco do amor, da força e da presença de pessoas que, de diferentes formas, tornaram este sonho possível.

Aos nossos pais, **Aldenei dos Santos Barroso** e **Cílio Abel Rodríguez Saborit**, vocês foram o alicerce de cada passo, tanto na terra como no céu, o amor de vocês nos sustentou nos dias de cansaço e incerteza.

Às nossas mães, **Geiser Jasmin Romero Álvarez** e **Maria Elaini Costa Barroso**, que com amor nos ensinaram a nunca desistir, mesmo diante das maiores dificuldades.

À sobrinha, **Hannah Isabella Rodríguez Romero**, que com seu sorriso puro e inocente nos trouxe leveza.

Aos nossos **irmãos e irmãs**, agradecemos a compreensão, carinho e pelas palavras de incentivo.

A amiga que caminhou ao nosso lado nesta jornada, **Jordana Sarkis da Cunha**, uma presença que foi muito além da amizade, obrigada por acreditar, por ouvir, por permanecer.



E a nossa amiga **Palmira Távora Dourado**, pelo companheirismo, pelas risadas e pela presença nos momentos bons e ruins.

A cada um de vocês, o nosso mais profundo **obrigado**. Este trabalho é fruto não apenas de dedicação acadêmica, mas também do amor, da força e da fé que recebemos de todos que acreditaram em nós.

REFERÊNCIAS

ARCE-SILLAS, Asiel et al. Regulatory T cells: molecular actions on effector cells in immune regulation. **Journal of immunology research**, v. 2016, n. 1, p. 1720827, 2016.

ARNETH, Borros. Tumor microenvironment. **Medicina**, v. 56, n. 1, p. 15, 2019.

BOŻYK, Aleksandra et al. Tumor microenvironment—A short review of cellular and interaction diversity. **Biology**, v. 11, n. 6, p. 929, 2022.

BIED, Mathilde et al. Roles of macrophages in tumor development: a spatiotemporal perspective. **Cellular & molecular immunology**, v. 20, n. 9, p. 983-992, 2023.

DE ALMEIDA, Daniel Vargas P. et al. Immune checkpoint blockade for prostate cancer: niche role or next breakthrough? In: **American Society of Clinical Oncology Educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting**. 2020. p. 1-18.

DEEP, Gagan; PANIGRAHI, Gati K. Hypoxia-induced signaling promotes prostate cancer progression: exosomes role as messenger of hypoxic response in tumor microenvironment. **Critical Reviews™ in Oncogenesis**, v. 20, n. 5-6, 2015.

DIKIY, S. Principles of regulatory T cell function. **Trends in Immunology**, 2023. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906\(23\)00019-2](https://www.cell.com/trends/immunology/fulltext/S1471-4906(23)00019-2). Acesso em: 24 out. 2025. DOI: 10.1016/j.it.2023.01.003.

FENG, Dechao et al. Cellular landscape of tumour microenvironment in prostate cancer. **Immunology**, v. 168, n. 2, p. 199-202, 2023.

GIACOMINI, Arianna et al. The FGF/FGFR system in the physiopathology of the prostate gland. **Physiological reviews**, v. 101, n. 2, p. 569-610, 2021.

GLOBOCAN, Goblat Cancer Observatory. Prostate cancer today, 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/27-prostate-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 1 de maio de 2025.

GOSWAMI, T. K. et al. *Regulatory T cells (Tregs) and their therapeutic potential*. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 9009914, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.9009914.

GROVER, P. et al. *Regulatory T cells: Regulation of identity and function*. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 750542, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.750542.

HALL, John E. (Ed.). Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences, 2021.

HAN, Chenglin et al. The roles of tumor-associated macrophages in prostate cancer. **Journal of oncology**, v. 2022, n. 1, p. 8580043, 2022.

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer discovery**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022.

HUANG, T. et al. *Tumor-infiltrating regulatory T cell: A promising therapeutic target*. **OncoImmunology**, v. 13, n. 1, p. 11706582, 2024. DOI: 10.1080/2162402X.2024.11706582.

HUANG, Xueqin et al. Neutrophils in Cancer immunotherapy: friends or foes?. **Molecular cancer**, v. 23, n. 1, p. 107, 2024.

HAWLINA, Simon; CHOWDHURY, Helena H.; SMRKOLJ, Tomaž; ZOREC, Robert. *Dendritic cell-based vaccine prolongs survival and time to next therapy independently of the vaccine cell number*. **Biology Direct**, v. 17, n. 1, p. 5, 23 fev. 2022.

HAWLINA, S.; et al. *Potential of Personalized Dendritic Cell-Based Immunohybridoma Vaccines to Treat Prostate Cancer*. **Life**, v. 13, n. 7, p. 1498, 2023.

HERRERA, Mercedes et al. A snapshot of the tumor microenvironment in colorectal cancer: the liquid biopsy. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 23, p. 6016, 2019.

HIFU prostate, 2025. Disponível em: <https://www.hifu-prostata.com.br/cancer-de-prostata/diagnostico-e-classificacao/> Acesso em: 12 de agosto de 2025.

INCA, Institutos Nacional do Câncer. Estatísticas sobre Câncer, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 1 de maio de 2025.

JIMENEZ-MORALES, Silvia et al. Mechanisms of immunosuppressive tumor evasion: focus on acute lymphoblastic leukemia. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 737340, 2021.

KATOPODI, Theodora et al. Tumor-infiltrating dendritic cells: decisive roles in cancer immunosurveillance, immunoediting, and tumor T cell tolerance. **Cells**, v. 11, n. 20, p. 3183, 2022.

KOINIS, Filippos et al. Myeloid-derived suppressor cells in prostate cancer: present knowledge and future perspectives. **Cells**, v. 11, n. 1, p. 20, 2021.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Elsevier Health Sciences, 2021.

LESLIE SW, Soon-Sutton TL, Skelton WP. Prostate Cancer. 2024 Oct 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

LI, Kai et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 362, 2021.

LIU, et al. Reversing the “cold” tumor microenvironment: the role of neoantigen vaccines in prostate cancer. [S.l.]: [s.n.], 2025.

LIU, Tongyan et al. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. **Journal of hematology & oncology**, v. 12, n. 1, p. 86, 2019.

MELO, Camila Morais et al. The role of somatic mutations on the immune response of the tumor microenvironment in prostate cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 17, p. 9550, 2021.

MOLINA, O. E. et al. *Regulatory and memory T lymphocytes infiltrating prostate cancer tissue*. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 11180786, 2024.

MOHAMED, Osama AA et al. The role of hypoxia on prostate cancer progression and metastasis. **Molecular biology reports**, v. 50, n. 4, p. 3873-3884, 2023.

NIU, Fanglin et al. Arginase: An emerging and promising therapeutic target for cancer treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 149, p. 112840, 2022.

NORDBY, Yngve et al. High expression of PDGFR- β in prostate cancer stroma is independently associated with clinical and biochemical prostate cancer recurrence. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 43378, 2017.

NOVYSEDLAK, Rene et al. The immune microenvironment in prostate cancer: a comprehensive review. **Oncology**, v. 103, n. 6, p. 521-545, 2025.

PAN, Yueyun et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 583084, 2020.

RASKOV, Hans et al. Neutrophils and polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells: an emerging battleground in cancer therapy. **Oncogenesis**, v. 11, n. 1, p. 22, 2022.

RÉBÉ, Cédric; GHIRINGHELLI, François. Interleukin-1 β and cancer. **Cancers**, v. 12, n. 7, p. 1791, 2020.

SEKHOACHA, Mamello et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5730, 2022.

SHAUL, Merav E.; FRIDLENDER, Zvi G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 16, n. 10, p. 601-620, 2019.

SIEMIŃSKA, Izabela; BARAN, Jarek. Myeloid-derived suppressor cells as key players and promising therapy targets in prostate cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 862416, 2022.

SILVA, Estela Vieira de Souza et al. Elucidating tumor immunosurveillance and immunoediting: a comprehensive review. **Ciência Animal Brasileira**, v. 22, p. e-68544, 2021.

SUAREZ-CARMONA, Meggy et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. **Molecular oncology**, v. 11, n. 7, p. 805-823, 2017.

STULTZ, Jacob; FONG, Lawrence. How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer. **Prostate cancer and prostatic diseases**, v. 24, n. 3, p. 697-717, 2021.

TAKASUGI, Masaki; YOSHIDA, Yuya; OHTANI, Naoko. Cellular senescence and the tumour microenvironment. **Molecular oncology**, v. 16, n. 18, p. 3333-3351, 2022.

THOMPSON-ELLIOTT, Bethrice; JOHNSON, Rarnice; KHAN, Shafiq A. Alterations in TGF β signaling during prostate cancer progression. **American journal of clinical and experimental urology**, v. 9, n. 4, p. 318, 2021.

URIBE-QUEROL, Eileen; ROSALES, Carlos. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. **Journal of immunology research**, v. 2015, n. 1, p. 983698, 2015.

WANG, Yutao; CHEN, Yiming; WANG, Jianfeng. Role of Tumor Microenvironment in Prostate Cancer Immunometabolism. **Biomolecules**, v. 15, n. 6, p. 826, 2025.

WANG, Yutao; CHEN, Yiming; WANG, Jianfeng. Targeting the tumor microenvironment, a new therapeutic approach for prostate cancer. [S.1.]: [s.n.], 2024.



WASIM, Sobia; LEE, Sang-Yoon; KIM, Jaehong. Complexities of prostate cancer. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 22, p. 14257, 2022.

WYLIE, Ben et al. Dendritic cells and cancer: from biology to therapeutic intervention. *Cancers*, v. 11, n. 4, p. 521, 2019.

XIA, Haoran et al. Identification of a hypoxia-related gene signature for predicting systemic metastasis in prostate cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 696364, 2021.

ZITVOGEL, Laurence et al. Microbiome and anticancer immunosurveillance. *Cell*, v. 165, n. 2, p. 276-287, 2016.