



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Arn Migowski Rocha dos Santos

**Sobrevida e fatores prognósticos em uma coorte hospitalar de
pacientes com câncer de próstata localizado**

Rio de Janeiro

2008

Arn Migowski Rocha dos Santos

**Sobrevida e fatores prognósticos em uma coorte hospitalar de pacientes com
câncer de próstata localizado**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Gulnar Azevedo e Silva.

Rio de Janeiro

2008

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB-C

S237 Santos, Arn Migowski Rocha dos.

Sobrevida e fatores prognósticos em uma coorte hospitalar de pacientes com câncer de próstata localizado / Arn Migowski Rocha dos Santos. – 2008.

108 f.

Orientadora: Gulnar Azevedo e Silva.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Próstata – Câncer – Teses. 2. Câncer – Prognóstico – Teses. 3. Próstata – Tumores – Teses. 4. Antígenos – Teses. 5. Neoplasias da próstata. 6. Antígeno prostático específico. I. Silva, Gulnar Azevedo e. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616.65-006.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada da fonte.

Assinatura

Data

Arn Migowski Rocha dos Santos

**Sobrevida e fatores prognósticos em uma coorte hospitalar de pacientes com
câncer de próstata localizado**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 27 de março de 2008.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Gulnar Azevedo e Silva (Orientadora)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof.^a Dra. Maria Teresa Bustamante Teixeira
Instituto de Nutrição - UERJ

Prof.^a Dra. Marise Souto Rebelo
Instituto Nacional de Câncer – INCA

Prof.^a Dra. Roseli Sichieri
Instituto de Medicina Social – UERJ

Rio de Janeiro

2008

DEDICATÓRIA

A todos aqueles, que com um pouco de história de suas vidas, seu adoecer, e por vezes, suas mortes, possibilitaram que este estudo fosse realizado.

AGRADECIMENTO

A Deus, fonte de minha vida, de minha força e de minha inspiração em todas as minhas realizações.

Aos meus pais, Jorge e Lucia, pelo amor, zelo, carinho, exemplo e apoio, sem os quais não teria conseguido chegar até aqui.

À minha noiva, Christine, pelo amor, suporte e paciência infinita.

À minha irmã, Monique, por todo o carinho e amizade incondicionais.

Ao meu irmão Igor, pela amizade verdadeira e pelos apoios logístico e técnico imprescindíveis para que eu levasse este trabalho a termo.

À minha orientadora, Gulnar Azevedo e Silva, cujo incentivo, orientação e confiança, desde antes do início do mestrado, foram fundamentais para que eu abraçasse o caminho da pesquisa e da epidemiologia.

À Dra. Marise Souto Rebelo, cuja ajuda inestimável, durante estes anos de pesquisa, extrapolaram em muito, a esfera profissional, só sendo justificados por seu idealismo e amizade.

Ao Dr. Paulo Antônio Faria, que com seu entusiasmo pelo fortalecimento da pesquisa clínica no INCA, forneceu apoio decisivo para o meu aprofundamento no objeto de estudo.

Às professoras Rosely Sichieri e Teita, pelo apoio e orientações que vieram abrilhantar a versão final do trabalho.

Aos colegas da Conprev, pela boa acolhida, convivência agradável e pelo respeito profissional, que foram decisivos em minha escolha pelo mestrado.

Aos profissionais de saúde do INCA, especialmente aos médicos da Anatomia Patológica, Radioterapia e Urologia, que ao realizar seus trabalhos, forneceram informações essenciais para a realização deste estudo.

Aos funcionários do Arquivo Médico e do Registro Hospitalar de Câncer, do HC I, sem os quais não teria sido possível obter as informações indispensáveis à realização deste estudo.

À FAPERJ, ao INCA, ao CNPq e ao Ministério de Saúde pelo financiamento.

RESUMO

SANTOS, Arn Migowski Rocha dos. *Sobrevida e fatores prognósticos em uma coorte hospitalar de pacientes com câncer de próstata localizado*. 2008. 108 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2008.

O câncer de próstata é a neoplasia mais incidente entre os homens brasileiros. Atualmente, grande parte destes tumores é confinada à próstata no momento do diagnóstico. No entanto, muitos tumores clinicamente classificados como localizados não o são de fato, levando a indicações terapêuticas curativas não efetivas. Por outro lado, muitos pacientes com câncer sem significância clínica são tratados desnecessariamente em função da limitação prognóstica do estadiamento clínicos (pré-tratamento) de pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata localizado (estádidos I e II), em coorte hospitalar composta por pacientes tratados no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, matriculados entre 1990 a 1999. As funções de sobrevida foram calculadas empregando-se o estimados de Kaplan-Meier tomando-se como início a data do diagnóstico histológico e como eventos os óbitos cuja causa básica foi o câncer de próstata. Para avaliação dos fatores prognósticos clínicos foram calculadas as *hazard ratios* (HR), com intervalos de confiança de 95%, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. Foram analisadas como fatores prognósticos independentes as variáveis: idade, cor, grau de instrução, data do primeiro tratamento, grau de diferenciação celular do tumor primário biopsiado (Gleason), estadiamento clínico e PSA total pré-tratamento. O pressuposto dos riscos proporcionais foi avaliado pela análise dos resíduos de Schoenfeld e a influência de valores aberrantes pelos resíduos *martingale* e score. Foram selecionados 258 pacientes pelos critérios de elegibilidade do estudo, dos quais 46 foram a óbito durante o período de seguimento. A sobrevida global foi de 88% em 5 anos e de 71% em 10 anos. Idade maior que 80 anos, classificação de Gleason maior que 6, PSA maior que 40ng/ml, estágio B2 e cor branca foram marcadores independentes de pior prognóstico. Fatores prognósticos clássicos na literatura foram úteis na estimativa do prognóstico nesta coorte hospitalar. Os resultados mostram que para pacientes diagnosticados em fases iniciais, os fatores sócio-econômico analisados, não influenciaram o prognóstico. Outros estudos devem ser conduzidos no país para investigar as diferenças no prognóstico em relação à etnia.

Palavras-chave: Neoplasias prostáticas. Antígeno prostático específico. Prognóstico.

ABSTRACT

SANTOS, Arn Migowski Rocha dos. *Survival and prognostic factors in a hospital cohort of patients with localized prostate cancer*. 2008. 108 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2008.

Prostate cancer is the most incident malignant neoplasia among Brazilian men. Currently, great part of these tumors is confined to the prostate at the moment of the diagnosis. However, many tumors is clinically classified as local diseases, actually has already extra-prostatic extension, making the curative therapies ineffective. On the other hand, many patients with cancer without clinical significance are unnecessarily treated, because of the limited prognostic ability of the clinical stage. To determine the 5 and 10 years survival and to evaluate the clinical prognostic factors (pre-treatment) for patients with histologic diagnosis of adenocarcinoma of the prostate, in early clinical stages (I and II), in a hospital cohort of patients treated in the National Institute of Cancer, Rio de Janeiro, registered from 1990 to 1999. Kaplan-Meier survival functions were estimated, using the date of the histologic diagnosis as the initial time of follow-up and, as events, the deaths due to prostate cancer. To evaluate the prognostic factors, the hazard ratios (HR) were calculated, with confidence intervals of 95%, following the Cox's proportional hazards model. The following variables were analyzed as independent prognostic factors: age, color, degree of instruction, year of first treatment, histologic differentiation grade of the biopsy specimens (Gleason), clinical stage and pretreatment PSA. The assumption of proportionality of risks was assessed using Schoenfeld's residuals analysis and, the influence of outliers in the model fitness, was addressed using martingale and score residuals. The study's cohort included 258 patients with the study's eligibility criteria, of which 46 had died during the follow-up time. The overall survival rate was of 88% for 5 years and 71% for 10 years. Age of 80 years or more, Gleason score higher than 6, PSA levels higher than 40ng/ml, B2 stage and white race were independent makers of bad prognosis. Classics prognostic factors were useful in the estimate of the prognostic in this cohort. The study's results showed that, for patients diagnosed in early stages, the socio-economic factors analyzed did not influence the prognostic. Other studies must be carried out, in the country, in order to investigate the differences in the prognostic in relation to the ethnicity.

Keywords: Prostatic neoplasm. Prognosis. Prostate-specific antigen.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO		
Figura 1	Esquema representativo do seguimento dos pacientes na coorte ...	62
Figura 2	Curva de sobrevida estratificada por valor de PSA pré-tratamento	62
Figura 3	Curva de sobrevida estratificada pelo grau de diferenciação histológica (Gleason) pré-tratamento	63
Figura 4	Curva de sobrevida estratificada pela modalidade do tratamento inicial ...	63
TEXTO		
Figura 1	Gráfico dos resíduos de Schoenfeld para o modelo final	80
Figura 2	Resíduos de Schoenfeld, com escala <i>rank</i> para o estrato B2 da variável estágio	81
Figura 3	Resíduos de Schoenfeld, com escala de tempo default para o estrato negra/parda da variável cor	82
Figura 4	Resíduos de Schoenfeld, com escala de tempo <i>rank</i> para o estrato negra/parda da variável cor	82
Figura 5	Resíduos de Schoenfeld, com escala de tempo <i>rank</i> para o estrato negra/parda da variável cor (modelo sem <i>outliers</i>)	83
Figura 6	Resíduos <i>martingale</i> do modelo escolhido versus índice do indivíduo	84
Figura 7	Resíduos score para as variáveis do modelo escolhido	84
Figura 8	De sobrevida estratificado por índice prognóstico para avaliação do ajuste global de quatro modelos diferentes	85
Figura 9	Gráficos de sobrevida estratificado por índice prognóstico para avaliação do ajuste global de quatro modelos diferentes	86

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação dos marcadores prognósticos para câncer de próstata	29
Quadro 2	Modelos multivariados	78

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1	Características gerais dos pacientes da coorte estudada	64
Tabela 2	<i>Hazard Ratios</i> associados aos fatores prognósticos incluídos no modelo final	65

TEXTOS

Tabela 1	<i>Hazard Ratios</i> associados aos fatores prognósticos nos modelos univariados	76
Tabela 2	Análise da função desvio	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D-RTC	Radioterapia tridimensional conformal
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
CT	Tomografia Computadorizada
DRE	Toque retal
HC I	Hospital do Câncer I (INCA – Rio de Janeiro, RJ)
HPV	Vírus do papiloma Humano
HR	Hazard Ratios
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NIP	Neoplasia intra-epitelial prostática
OMS	Organização Mundial de Saúde
PSA	Antígeno prostático específico
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
TNM	Classificação de tumores malignos TNM
USTR	Ultrassonografia trans-retal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	A magnitude do câncer de próstata	12
1.2	Fatores de risco e prevenção primária	13
1.3	Rastreamento	17
1.4	Tratamento	21
1.5	Fatores prognósticos	27
1.5.1	<u>Descrição dos fatores prognósticos pré-tratamento</u>	30
1.5.2	<u>Monogramas e modelos preditivos</u>	43
1.5.3	<u>Desfechos substitutos em estudos sobre fatores prognósticos para o câncer de próstata</u>	46
2	OBJETIVOS	50
3	ARTIGO	51
4	MÉTODOS	72
4.1	Considerações sobre a qualidade das informações	72
4.2	Detalhamento dos métodos utilizados na análise de sobrevidas ...	75
4.2.1	<u>Modelos univariados</u>	76
4.2.2	<u>Modelos multivariados</u>	77
4.2.3	<u>Comparação de modelos</u>	78
4.2.4	<u>Análise de resíduos para os modelos de Cox</u>	79
4.2.5	<u>Qualidade do ajuste dos modelos</u>	85
	CONCLUSÕES	88
	REFERÊNCIAS	90
	ANEXO A – Estadiamento, classificação TNM e de Jewett-Whitemore para o câncer de próstata	96
	ANEXO B – Rastreamento: condutas após toque retal (DRE) positivo (adaptado de Babaian et al., 2005)	99

ANEXO C – Rastreamento: condutas após dosagem de PSA total (adaptado de: Babaian et al., 2005)	100
ANEXO D – Rastreamento: condutas após dosagem de PSA total com resultado entre 4 e 10ng/ml (adaptado de: Babaian et al., 2005)	101
ANEXO E – Rastreamento: condutas após dosagem de PSA total com resultado maior que 10ng/ml (adaptado de: Babaian et al., 2005)	102
ANEXO F – Diagnóstico do câncer de próstata: condutas frente aos resultados das biópsias guiadas por USTR (adaptado de: Babaian et al., 2005)	103
ANEXO G – Diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata (adaptado de: Scardino et al., 2006)	104
ANEXO H – Algoritmo de tratamento do câncer de próstata localizado (adaptado de: Scardino et al., 2006)	105
ANEXO I – Algoritmo para vigilância após o tratamento do câncer de próstata localizado (adaptado de: Scardino et al., 2006)	106
ANEXO J – Algoritmo para terapia de resgate para recorrência após prostatectomia radical (adaptado de: Scardino et al., 2006)	107
ANEXO K – Algoritmo para terapia de resgate para recorrência após radioterapia (adaptado de: Scardino et al., 2006)	108

1.1 A magnitude do câncer de próstata

O câncer de próstata (C61 da CID 10) é, atualmente, a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo e a terceira entre os homens, sendo responsável por cerca de 543.000 novos casos anualmente no mundo (Parkin et al., 2001). Mais do que qualquer outro tipo, é um câncer de idosos, com três quartos dos casos no mundo ocorrendo em homens com 65 anos ou mais. A letalidade relativamente baixa deste câncer, com uma sobrevida específica em 10 anos de 87%, em cânceres restritos à próstata (Trump et al., 1997), faz do câncer de próstata o mais prevalente dos cânceres da população masculina no mundo. Este câncer é muito freqüente na América do Norte e no Noroeste europeu, sendo menos comum na Ásia e América do Sul (American Cancer Society, 2007).

No Brasil, é a neoplasia maligna com maior incidência entre os homens em todas as regiões, excetuando-se o câncer de pele, com um número esperado de 49.530 novos casos para o ano de 2008 (Ministério da Saúde, 2007). Entre 1995 e 1999, a mortalidade específica, por câncer de próstata no país, foi a terceira maior mortalidade por câncer entre os homens, sendo superada apenas por “traquéia, brônquios e pulmões” e estômago (Ministério da Saúde, 2002). A série temporal de 1979 a 1999 revela que a mortalidade específica por câncer de próstata, no Brasil, mais do que duplicou no período, alcançando uma taxa de aproximadamente 9 óbitos por 100.000 homens. Esta tendência se mantém quando são calculadas taxas ajustadas por idade (Ministério da Saúde, 2002).

Em diversos países, as taxas de incidência do câncer de próstata têm apresentado crescimento marcante desde os anos 90. A principal razão para este comportamento foi a difusão da prostatectomia transuretral para o tratamento da hiperplasia prostática benigna e subsequente detecção de câncer latente. O rastreamento de assintomáticos, através do toque retal e da dosagem do antígeno prostático específico (PSA) acentuou ainda mais esta tendência de crescimento, à custa do diagnóstico de cânceres latentes, muitas das vezes sem significado

clínico (Parkin et al., 2001). Nos EUA, onde houve rápida difusão do rastreamento com PSA, houve um aumento rápido da incidência entre 1988 e 1992, seguido de queda abrupta entre 1992 e 1995. Desde então, as taxas de incidência neste país vêm aumentando lentamente, possivelmente devido ao rastreamento de homens com menos de 65 anos (American Cancer Society, 2007).

Seguindo esta tendência, um estudo recente demonstrou que 69,4% dos cânceres de próstata diagnosticados em serviços do SUS, no estado de São Paulo eram confinados a próstata (Nardi et al, 2005). Este cenário epidemiológico coloca diante dos gestores e médicos decisões como a implementação de rastreamento populacional, escolha da melhor opção terapêutica e definição precisa do prognóstico para estes pacientes.

1.2 – Fatores de risco e prevenção primária

Em um estudo com cerca de 45 mil pares de gêmeos, realizado em países escandinavos, 42% dos casos de câncer de próstata foram atribuídos à hereditariedade (Nelson et al, 2003). Um estudo de meta-análise demonstrou aumento de risco significativo, para o desenvolvimento deste câncer, em indivíduos história familiar positiva, sendo que o risco relativo foi maior quando o familiar afetado era o irmão (Bruner et al, 2003). Em um estudo de coorte, onde quase 500 mil homens foram acompanhados por 9 anos, foi um aumento de risco para o desenvolvimento de câncer de próstata fatal, em homens com história familiar, sendo que o risco, para indivíduos com dois ou mais casos na família, foi 3 vezes maior do que o de homens sem história familiar (Rodríguez et al, 1997). Além disso, este estudo demonstrou que casos na família onde o câncer foi diagnosticado antes do 65 anos devem ser mais valorizados.

Dois genes provavelmente envolvidos com a susceptibilidade hereditária ao câncer de próstata, o RNASEL e o MSR1, estão envolvidos com a síntese de proteínas relacionadas à resposta do hospedeiro à infecção (Nelson et al, 2003). Este fato, aliado a estudos que indicam um aumento do risco de desenvolvimento desta neoplasia em decorrência de doenças sexualmente transmissíveis,

independentemente do agente etiológico envolvido, tem fortalecido a hipótese de que processos inflamatórios também estejam relacionados à patogênese do câncer prostático. Estes estudos indicam que as prostatites sintomáticas e até mesmo assintomáticas estejam relacionadas à iniciação da carcinogênese prostática.

Em uma meta-análise, com resultados de 29 estudos caso-controle, identificou um aumento significativo do risco para o desenvolvimento de câncer de próstata para homens com história de gonorréia ou exposição ao HPV (Taylor et al, 2005). Um estudo, realizado no Brasil, apontou a promiscuidade sexual e o histórico de doenças sexualmente transmissíveis como fatores de risco para esta neoplasia (Silva et al, 2000).

A liberação de oxidantes pelas células inflamatórias seria o provável mecanismo de dano celular ou genômico. Esta hipótese pode embasar futuras estratégias de prevenção deste câncer através do consumo substâncias antioxidantes.

Diversos estudos apontam a atrofia proliferativa inflamatória como uma lesão precursora da neoplasia intra-epitelial prostática e do câncer de próstata. Estas lesões estão associadas à presença de processos inflamatórios crônicos, sendo mais freqüentemente localizadas na zona periférica da glândula, muitas das vezes adjacente à neoplasia intra-epitelial prostática ou ao câncer de próstata. Sua gênese está provavelmente associada à regeneração das células epiteliais prostáticas, em resposta ao dano causado pelos oxidantes oriundos de processos inflamatórios crônicos.

As células epiteliais, de regiões com atrofia proliferativa inflamatória, apresentam diversos sinais de estresse, como altos níveis de GSPT1, um gene que protege as células prostáticas contra carcinógenos exógenos (oriundos da dieta) e substâncias oxidantes (resultantes de processos inflamatórios), através da produção de enzimas de detoxificação. Normalmente, este gene não está expresso nas células colunares secretoras, mas apenas nas células basais. A perda deste gene parece ser a condição que define a transição de áreas com

atrofia proliferativa inflamatória para neoplasia intra-epitelial prostática (NIP) e do câncer de próstata (Nelson et al, 2003).

Outros genes possivelmente envolvidos com carcinogênese são o NKX3.1, PTEN e AR. O polimorfismo dos genes AR, CYP17 e SRD5A2, mediadores da ação androgênica, também influenciam o desenvolvimento e progressão do câncer de próstata e podem estar envolvidos na variação de risco associada à etnia (Nelson et al, 2003).

Apesar de a idade, a etnia e a história familiar serem os principais fatores de risco para o câncer de próstata, variações geográficas e resultados de estudos com migrantes indicam a existência de fatores ambientais em sua gênese (Nelson et al, 2003). Os afro-descendentes estadunidenses e jamaicanos têm as maiores taxas de incidência no mundo, destacando-se em relação à população de etnia semelhante de outras partes do mundo (American Cancer Society, 2007).

Um estudo de coorte, com mais de 51 mil indivíduos, realizado nos EUA, demonstrou que o consumo, de dietas ricas em gorduras, gordura animal e carne vermelha, está associado ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer prostático. O consumo de carne vermelha também foi apontado como fator de risco pelo *Physicians' Health Study*. Outros estudos também indicam que uma dieta, rica em gorduras saturadas, pode ser um fator de risco (American Cancer Society, 2007).

O papel da obesidade no risco de desenvolvimento de câncer de próstata é um tema muito controverso na literatura, apresentando resultados inconsistentes (Giovannucci et al, 2004). Uma possível explicação é a complexa relação entre a obesidade e diversos hormônios. É amplamente conhecido que a obesidade em homens está relacionada à diminuição da circulação de testosterona e aumento de estrógenos, o que diminuiria o risco de câncer prostático. Por outro lado, a obesidade também está relacionada ao aumento de insulina e IGF-I, bem como diminuição da concentração sérica de globulinas ligadoras de hormônios sexuais, o que poderia aumentar o risco de desenvolvimento deste câncer (Giovannucci et al, 2004). O papel da obesidade pode ainda ser diferente se o câncer de próstata tiver um componente hereditário ou se for esporádico.

Alguns estudos apontam para possíveis fatores de risco ocupacionais como exposição ao cádmio, poeiras de metais, formaldeído, fumaças de diesel, emulsão de óleos lubrificantes, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e campos eletromagnéticos (Silva et al, 2000).

Resultados do *Physicians' Health Study* indicaram que níveis séricos de licopeno, resultante da alta ingestão de tomate estão relacionados à diminuição do risco de desenvolvimento de câncer de próstata (Nelson et al, 2003). Outros estudos têm investigado o papel do consumo de licopeno no tratamento de pacientes com câncer de próstata (Kucuk et al, 2002). Dietas ricas em vegetais crucíferos também parecem ter um papel na prevenção deste câncer (Nelson et al, 2003). Ensaios clínicos randomizados utilizando suplementação de selênio e vitamina E para a prevenção primária do câncer de próstata, estão em curso (The Cancer Council Australia, 2004).

Atualmente diversos ensaios preventivos financiados pelo *National Cancer Institute*, dos EUA, focando populações de alto risco como, por exemplo, homens com NIP de alto grau, estão em progresso. Entres as intervenções testadas estão anti-androgênios, anti-estrogênios, análogos da vitamina D, inibidores seletivos da ciclo-oxigenase (COX-2) e diversos anti-oxidantes como selênio, licopenos e isoflavonas (Lieberman et al, 2001). Um ensaio clínico randomizado, também com indivíduos de alto risco, que utilizou o valor de PSA sérico como desfecho indicativo da iniciação e progressão do câncer, não demonstrou diminuição sustentada deste marcador com a suplementação com licopeno (Bunker et al, 2007).

O PCPT, um ensaio clínico randomizado para a quimioprevenção deste câncer, com o uso da finasterase, um inibidor da 5-alfa-redutase, demonstrou que houve redução da incidência de câncer prostático. Porém, como esta redução se deu à custa de efeitos colaterais consideráveis e do aumento da incidência de cânceres menos diferenciados, a quimioprevenção não está recomendada (The Cancer Council Australia, 2004).

1.3- Rastreamento

A instituição de um rastreamento populacional, isto é, a pesquisa de determinada doença ou fator de risco em uma população de assintomáticos, é uma decisão complexa de saúde pública, que envolve a prevalência do agravo na população, a existência de testes diagnósticos com sensibilidade e especificidade suficientemente boas para evitar falsos negativos e falsos positivos. Necessita também que a doença em questão possua uma forma pré-clínica detectável, período de latência suficientemente longo e a existência de tratamento eficaz, e ainda que todos os recursos e logística para a execução do programa de rastreamento, seguimento, tratamento e toda a assistência integral dos pacientes seja realizada. Apenas nestas condições, a efetividade de um programa de rastreamento estará garantida e sua instituição será viável.

Em geral o câncer de próstata é uma doença assintomática; os sintomas mais comuns (obstrução urinária, dor perineal, disfunção sexual erétil de instalação súbita e hematúria) aparecem apenas em estágios avançados da doença ou mesmo como consequência de metástase (dor óssea e síndrome consumptiva) (Trump et al, 1997).

A longa história natural da maioria dos casos de câncer prostático, a sua alta prevalência, bem como a possibilidade de detecção de formas precoces com o toque retal, tornaram o câncer de próstata um alvo preferencial para ações ou programas de detecção precoce. Esta tendência incorporou-se definitivamente na prática clínica na primeira metade dos anos noventa, quando vários estudos apontavam o valor do PSA no rastreamento de assintomáticos e como auxílio ao toque retal na detecção precoce. Porém até hoje, nenhum estudo comprovou a eficácia, do rastreamento do câncer de próstata, populacional ou oportunístico, em reduzir a mortalidade específica por esta neoplasia (Ilic et al, 2007; World Health Organization, 2002; The Cancer Council Australia, 2004; Denis et al, 2004).

Dois grandes ensaios de randomizados, sobre o rastreamento populacional do câncer de próstata, um realizado no Canadá e outro na Suécia, não conseguiram demonstrar redução significativa da mortalidade no grupo de

intervenção com relação ao grupo controle, mesmo após, respectivamente, 11 e 15 anos de seguimento (Ilic et al, 2007). Estão em curso atualmente dois ensaios randomizados multicêntricos: o PLCO, nos EUA e o ERSPC, na Europa, iniciados respectivamente em 1993 e 1991. Todavia, resultados sobre desfechos relevantes como redução da mortalidade ainda não estão disponíveis (Ilic et al, 2007).

A ineficácia do rastreamento deve-se, em parte, a multicentricidade e heterogeneidade do câncer de próstata, que dificultam seu diagnóstico. Nem o PSA e o toque retal em conjunto têm acurácia perfeita para a detecção do câncer de próstata, sendo necessária a complementação da investigação com a ultrassonografia trans-retal (USTR) e biópsia em sextante com agulha, um procedimento que possui complicações como infecção e sangramento (The Cancer Council Australia, 2004).

Não existem pontos de corte ideais para separar valores séricos indicativos de hiperplasia prostática benigna e câncer, sendo que a maioria dos pacientes com PSA entre 2 e 10 ng/ml tem hiperplasia e não câncer (Brassell et al., 2005). Além disso, valores baixos de PSA não excluem, com segurança, o diagnóstico de neoplasia maligna, como demonstrou um estudo com 9.459 homens, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2004, onde, do total de homens com valores de PSA muito baixos (menores do que 4,0 ng/ml), submetidos à biópsias por agulha, 15% tinha câncer de próstata, 15% dos quais com pontuação de Gleason de 7 ou mais (Thompson, 2004).

Outra explicação para a ineficácia do programa de rastreamento reside na falta de fatores prognósticos que permitam prever com precisão quais, entre os cânceres diagnosticados, irão evoluir para doença invasiva e quais permanecerão latentes. Este fato faz com que pesquisas, sobre fatores prognósticos clínicos, tornem-se fundamentais para a construção da viabilidade do rastreamento. A descoberta de marcadores mais específicos na análise histológica das amostras de biópsia é necessária para determinar mais precisamente a agressividade do câncer e, portanto, diminuir a possibilidade de tratamento desnecessário (Denis et al, 2004).

No Brasil, o INCA, conjuntamente com as sociedades de urologia e radioterapia, elaborou, em 2002, um consenso sobre o câncer de próstata. Neste consenso o rastreamento populacional foi contra-indicado, sendo defendido o rastreamento oportunístico, através do esclarecimento sobre os riscos e benefícios do rastreamento, para homens com idade entre 50 e 70 anos que procurarem os serviços de saúde (Ministério da Saúde, 2002b).

Estudos em séries de autópsias mostraram a presença de pequenos cânceres de próstata em 29% dos homens na faixa etária de 30 a 40 anos e 64% na faixa de 60 a 70 anos (Nelson et al, 2003). A maior parte destes cânceres permaneceu assintomática durante toda a vida destes indivíduos. Estes dados permitem estimar a magnitude dos custos, em termos financeiros e de saúde, decorrente do rastreamento populacional sem que haja evolução dos fatores prognósticos existentes e do melhor conhecimento da história natural da doença.

A seguir serão descritos os principais métodos diagnósticos utilizados no rastreamento do câncer de próstata. O algoritmo da detecção precoce está ilustrado nos anexos 2, 3, 4 e 5.

Toque retal

O toque retal é fundamental tanto para o diagnóstico quanto para o estadiamento e rastreamento do câncer de próstata, sendo critério de indicação de biópsia.

Como, apenas a porção lateral e posterior da próstata são palpadas, a sensibilidade do toque retal é de apenas 55 a 68% e seu valor preditivo positivo de 25 a 28% (Ministério da Saúde, 2002b). A utilização deste exame associado à dosagem de PSA total aumenta a sensibilidade da investigação diagnóstica.

Dosagem de PSA total

Muitos estudos apontam que, valores de PSA acima de 4 ng/ml, aumentam a chance detectar câncer prostático, por biópsia, em 30 a 35% (Scardino et al., 2006). O exame deve ser realizado 48 depois de eventos que aumentam o PSA sérico, como o toque retal e a ejaculação. Grandes programas, de detecção

precoce do câncer de próstata, têm demonstrado que 70% dos cânceres são detectados com este ponto de corte (Scardino et al, 2006). Apesar disso, muitos pesquisadores têm investigado o valor preditivo de avaliar homens com valores de PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml, enquanto outros têm pesquisado pontos de corte específicos por faixa etária e etnia. O valor de 10 ng/ml é um ponto de corte utilizado para a indicação de biópsia (Ministério da Saúde, 2002b), embora muitos sugiram pontos de corte mais baixos. Considerando o ponto de corte, para indicação de biópsia, de 4,0 ng/ml e, tendo em vista que seu valor preditivo positivo estimado é de 28%, 72% dos pacientes biopsiados estariam realizando este exame desnecessariamente (Ministério da Saúde, 2002b). O acompanhamento anual, com toque retal e dosagem de PSA, tem sido indicado para indivíduos que tiveram estes dois exames negativos em uma primeira abordagem e que estejam na faixa etária de 50 a 70 anos.

Velocidade de PSA

Alguns autores têm recomendado o acompanhamento da taxa anual de aumento do PSA sérico, como forma de aumentar a especificidade da detecção precoce com PSA (Scardino et al, 2006). Este marcador seria especialmente importante para evitar biópsias desnecessárias, em pacientes jovens, que pretendem acompanhar seus valores de PSA por muitos anos.

As avaliações devem ser feitas em um intervalo mínimo de 18 meses, com pelo menos três dosagens. Velocidades de aumento, iguais ou maiores do que 0,75 ng/ml/ano, têm sido utilizadas, para indicar biópsia em homens com níveis de PSA abaixo de 10ng/ml, desde um estudo publicado por Carter et al. em 1992 (Scardino et al, 2006).

PSA livre

O PSA livre é a forma molecular de PSA, encontrada no sangue, que não está ligada a outras moléculas. Muitos estudos têm demonstrado que o percentual de PSA livre é significativamente menor em homens com câncer de próstata do que em indivíduos sem a doença (Babaian et al, 2005).

Recentemente, o *Food and Drug Administration*, dos EUA, aprovou a utilização do percentual de PSA livre, na indicação de biópsias para a detecção precoce do câncer prostático, em indivíduos com valores de PSA total entre 4 e 10 ng/ml. O estudo multicêntrico que demonstrou a utilidade deste teste, evidenciou que um ponto de corte de 25% de PSA livre é capaz de detectar 95% dos cânceres e, ao mesmo tempo, evitar 20% das biópsias desnecessárias (Babaian et al, 2005).

PSA complexado

É o PSA sérico ligado a outras moléculas. Recentemente um estudo multicêntrico demonstrou que a dosagem de PSA complexado foi superior à dosagem de PSA total, apresentando maior sensibilidade e, portanto, diminuindo a indicação de biópsias desnecessárias (Scardino et al, 2006).

Densidade de PSA

O cálculo da densidade de PSA, pré-tratamento, é feito dividindo-se o valor de PSA total, em ng/ml, pelo volume da próstata, em centímetros cúbicos, medido pela USTR. Utilizado inicialmente para diferenciar câncer de hiperplasia prostática benigna, este indicador foi usado por alguns anos, com o ponto de corte de 0,15 mg/ml/cm³, para a indicação de biópsia (Scardino et al, 2006). Porém, em função da limitada acurácia do volume medido pela USTR, a densidade de PSA tem perdido lugar para a velocidade de PSA e percentual de PSA livre.

1.4- Tratamento

Existem, na atualidade, diversas abordagens terapêuticas curativas para o câncer de próstata localizado. As opções de tratamento disponíveis são: conduta expectante, prostatectomia radical retropúbica, perineal e laparoscópica, radioterapia de feixe externo, radioterapia tridimensional conformal, braquiterapia, feixe de prótons e neutrões, criocirurgia e ultra-som focalizado de alta intensidade (Denis et al, 2004). Além destas alternativas, existem ainda as terapias

combinadas como a associação de radioterapia de feixe externo, a radioterapia adjuvante após prostatectomia e a braquiterapia ou da hormônioterapia adjuvante ou neo-adjuvante com a prostatectomia ou radioterapia.

As controvérsias a cerca do melhor tratamento para o câncer de próstata localizado estão entre as questões mais debatidas da medicina atual. Estas controvérsias originam-se do fato de que existem poucos ensaios clínicos comparando diferentes modalidades de tratamento, da fraqueza metodológica dos ensaios existentes, com desbalanceamento entre grupos e utilização de técnicas ultrapassadas, e da grande diversidade de desfechos utilizados por diferentes estudos (Jani et al, 2003).

Outra dificuldade em se comparar a abordagem radioterápica com a cirúrgica é a diferença na definição de recorrência bioquímica para as duas modalidades terapêuticas. Como a recorrência bioquímica é o desfecho mais comumente utilizado em estudos sobre o tema, a comparabilidade dos resultados de estudos fica comprometida não se torna simples a diferenciação entre as definições de recorrência bioquímica.

Além disso, diferenças no prognóstico de pacientes, tratados de formas diversas, podem refletir critérios de seleção distintos. Um exemplo é o fato que em geral pacientes tratados com radioterapia são mais velhos e possuem doença mais avançada do que pacientes tratados com prostatectomia, enquanto pacientes tratados com braquiterapia costumam ter melhores condições clínicas do que ambos (Jani et al, 2003).

Conduta expectante

A conduta expectante tem como princípio evitar efeitos colaterais de tratamentos que provavelmente não teriam impacto positivo na sobrevida ou na qualidade de vida do paciente com câncer de próstata localizado. Para a sua instituição, os riscos e benefícios do tratamento curativo e da conduta expectante devem ser discutidos com os pacientes, com a ajuda de nomogramas ou classificações de risco.

A conduta expectante pressupõe o seguimento do paciente com exames periódicos e a subsequente intervenção no caso de surgimento de sintomas ou evolução da doença. Para pacientes com expectativa de vida de menos de dez anos a avaliação clínica com toque retal e dosagem de PSA, deve ser feita a cada seis a doze meses. Para os pacientes com expectativa de vida de dez anos ou mais, está recomendada a dosagem de PSA e realização de toque retal a cada seis meses, além da repetição da biópsia prostática no primeiro ano (anexo 9).

Atualmente, este tipo de abordagem terapêutica está praticamente reservado apenas para pacientes com sobrevida esperada de menos de 10 anos (anexo 8). Dois importantes estudos contribuíram para o estabelecimento desta conduta. O primeiro é um estudo de coorte realizado na Suécia, com um período médio de observação de 21 anos, formada por pacientes com diagnóstico inicial de câncer de próstata localizado, e tratados com conduta expectante. Após 15 anos de acompanhamento, as taxas de mortalidade específica, progressão local e metástase tiveram aumento significativo (Johansson et al, 2004). O outro estudo determinante foi o ensaio clínico comparando a prostatectomia radical com a conduta expectante, envolvendo centro de três países escandinavos (Suécia, Finlândia e Islândia). Após 10 anos de seguimento, o estudo conseguiu demonstrar que o grupo, tratado com prostatectomia radical, apresentou redução no risco de morte e de desenvolver metástase e progressão local (Axelson et al., 2005).

Todavia, o aconselhamento dos pacientes e a decisão clínica a respeito da adoção da conduta expectante, ainda não estão reservados apenas para pacientes com pequena sobrevida, em função de questões metodológicas dos dois estudos citados. No ensaio clínico a redução da mortalidade específica observada foi pequena, com redução do risco absoluto de 5,3% e risco relativo de 0,53, ambos estatisticamente significantes ao nível de significância de 0,05. Na coorte sueca, os pacientes pertenciam à “era pré-PSA”, o que determina uma história natural da doença diferenciada com relação a séries atuais de pacientes. O tempo de latência indeterminado, de cânceres detectados pelo rastreamento com PSA, poderia levar a sobrevidas aparentemente maiores do que as de

pacientes diagnosticados na presença de nódulos prostáticos ou sintomas, o que fortaleceria ainda mais a estratégia da conduta expectante.

Como, em função do rastreamento com PSA, o estágio clínico T1c é extremamente comum na atualidade, a decisão sobre instituir tratamento curativo ou observar estes pacientes é de grande importância na prática clínica. Por esta razão, pesquisadores desenvolveram critérios para definir o tratamento destes pacientes, com o objetivo de identificar quais deles teriam doença insignificante. Esta *guideline*, criada em 1994, é conhecida como Critério de Epstein, e apresenta critérios definidores de doença clinicamente insignificante, com base em informações da dosagem de PSA pré-tratamento e da biópsia por agulha. Segundo o Critério de Epstein, que foi revalidado recentemente (Bastian et al, 2004), os pacientes T1c com doença insignificante seriam aqueles com densidade menor do que 0,15 ng/ml, ausência de achados patológicos adversos na biópsia (Gleason menor ou igual a 6; presença de câncer em menos de 3 dos 6 fragmentos; e menos de 50% de envolvimento por câncer em todos os fragmentos). No entanto, o critério de Epstein não deve ser utilizado isoladamente para a escolha entre o tratamento curativo e a conduta expectante, mais em conjunto com a expectativa de vida e preferências do paciente (Bastian et al, 2004).

Prostatectomia radical

As duas principais técnicas utilizadas são a prostatectomia retropúbica e a trans-perineal. A abordagem retropúbica tem a vantagem de propiciar a retirada da próstata e a dissecação de linfonodos, quando necessário, com apenas uma incisão. Técnicas minimamente invasivas como a prostatectomia laparoscópica ainda não são de uso muito difundido.

Suas principais vantagens são: possibilidade de análise patológica da peça cirúrgica; recorrência bioquímica de mais fácil interpretação; possibilidade de realização de radioterapia "salvadora" em caso de recorrência (Jani et al, 2003).

As principais desvantagens são: desenvolvimento de incontinência urinária relativamente comum, em função da necessidade de anastomose da bexiga com o

restante da uretra; ocorrência de disfunção sexual erétil (complicação que têm diminuído com tem instituição de técnicas poupadoras de feixes nervosos) e o risco cirúrgico (Jani et al, 2003). Em um estudo observacional em que pacientes tratados com radioterapia foram comparados com um grupo tratado com prostatectomia, o percentual de pacientes com disfunção sexual erétil e incontinência urinária em cinco anos foi significativamente maior nos pacientes tratados com cirurgia, respectivamente 80% contra 60% e 45% contra 4% (Potosky et al, 2004).

Radioterapia com feixe externo

Esta modalidade de tratamento envolve terapia diária durante sete a oito semanas. É um tratamento não invasivo, não envolvendo risco cirúrgico, como a prostatectomia ou a braquiterapia. A preservação da função sexual é de cerca de 50% na maioria das séries, apresentando resultados melhores do que as técnicas cirúrgicas que preservam a inervação (Jani et al, 2003). No entanto, complicações intestinais, como dores, diarreia, sangramentos e presença de hemorroidas dolorosas são mais frequentes nos pacientes tratados com radioterapia, mesmo após 5 anos de seguimento (Potosky et al, 2004).

Apresentou muitos avanços nos últimos anos como o advento da radioterapia conformal tridimensional, que possibilita a utilização de doses mais altas do que os tratamentos com campos prostáticos convencionais, em função de sua precisão e conseqüente menor toxicidade retal e vesical. Muitos estudos, envolvendo protocolos com doses escalonadas têm sido testados. Nestes protocolos, as doses mais altas, que podem chegar até doses totais elevadas como 81Gy em função de uso de campos conformais tridimensionais, são reservadas à pacientes com pior prognóstico (Ferreira et al, 2007).

O tratamento com prostatectomia “salvadora” ou “de resgate” após recorrência em pacientes previamente tratados com radioterapia, não funciona bem em função da fibrose decorrente do irradiação.

Braquiterapia

A Braquiterapia envolve a colocação de fontes radioativas no região de interesse, através da via transperineal, com auxílio de ultrassonografia trans-retal (USTR). Pacientes tratados com esta técnica possuem sobrevida comparável àqueles tratados com radioterapia externa ou prostatectomia (Jani et al, 2003).

Como a radiação é mais localizada do que na radioterapia externa, a incidência de complicações retais e neurovasculares, como impotência, é menor nos pacientes tratados com braquiterapia (Jani et al, 2003).

Suas desvantagens incluem, dificuldade de seguimento com PSA e efeitos tóxicos urinários.

Hormônioterapia

O termo hormônioterapia abrange diversas técnicas utilizadas no tratamento dos pacientes com câncer prostático: castração cirúrgica (orquiectomia) e química (agonista do LHRH) diminuindo a testosterona sérica; terapia anti-androgênica na qual o receptor para testosterona é competitivamente inativado por drogas esteróides ou não esteróides.

Além de sua indicação clássica, como tratamento de primeira linha para pacientes com doença avançada e metástase, a hormônioterapia tem sido cada vez mais usada como terapia neo-adjuvante antes da radioterapia em pacientes com tumores localmente avançados ou como terapia de resgate após recidiva bioquímica de pacientes tratados inicialmente com radioterapia (Ferreira et al, 2007).

Outras opções terapêuticas para o câncer de próstata localizado

A crioterapia utiliza temperaturas abaixo de zero para destruir o tecido prostático, com a inserção de sondas criogênicas através do períneo, com orientação do ultra-som transretal na próstata. O ultrassom focalizado de alta intensidade, é outra opção terapêutica, destruindo tecido através da aplicação de calor em pontos específicos. Futuramente estas duas técnicas poderão ser

indicadas em caso de cânceres resistentes à radiação e na destruição de pontos específicos na próstata (Denis et al, 2004).

Decisão terapêutica

Em função da falta de evidência científica ou consenso na definição do melhor tratamento, a decisão sobre a modalidade terapêutica a ser utilizada deve basear-se em diversos fatores relativos tanto à doença, quanto ao paciente. Os fatores relacionados à doença são abordados através de grupos de risco ou nomogramas, com o uso do valor de fatores prognósticos, e podem ser utilizados, por exemplo, na extensão da técnica cirúrgica para a ressecção de linfonodos. Com relação ao paciente, fatores como idade, comorbidades (risco cirúrgico), presença de patologias prévias que podem ser agravadas por determinado tratamento e o valor que o paciente dá aos efeitos adversos dos vários tratamentos disponíveis devem ser considerados. A indicação de terapia adjuvante, como radioterapia subsequente à prostatectomia, é feita após a constatação de presença de margens cirúrgicas positivas. O critério da instituição de terapia salvadora ou de resgate, em geral é a presença de recorrência bioquímica.

1.5 – Fatores prognósticos

Existem dois aspectos importantes para a definição do prognóstico do câncer de próstata localizado. O primeiro é a necessidade de se definir se o câncer é realmente restrito ao órgão, tendo em vista que apenas a doença localizada é passível de cura com as terapias radicais disponíveis. O segundo aspecto é a necessidade de se identificar os cânceres latentes, que não devem ser tratados.

A maior parte dos marcadores prognósticos pesquisados atualmente são oriundos da análise de espécies de prostatectomia radical. O ideal seria utilizar estes marcadores nas peças biopsiadas, antes da decisão terapêutica. Porém, em

função da natureza heterogênea e multifocal do câncer de próstata, conseguir amostras representativas através de biópsias é muito difícil e a maioria destas técnicas ainda deve ser alvo de mais estudos (Buhmeida et al, 2006).

Em 1999 em uma conferência envolvendo clínicos, patologistas e estatísticos, reunidos pelo *College of American Pathologists* e pela Organização Mundial de Saúde, foi elaborado um documento de consenso sobre fatores prognóstico no câncer de próstata (Monttironi, 2001; Bostwick et al, 2000). Neste consenso os marcadores existentes são divididos nos grupos I, II ou III, de acordo com sua relevância clínica, segundo a evidência científica disponível (Quadro 1).

Serão abordados somente os fatores prognósticos clínicos (pré-tratamento), relativos ao câncer de próstata localizado.

Quadro 1 – Classificação dos marcadores prognósticos para o câncer de próstata.

Categoria I - Fatores que provaram seu valor prognóstico e no manejo do paciente na prática clínica.	• Níveis séricos, pré-tratamento, de PSA.
	• Estadiamento patológico TNM.
	• Gradação Histológica pela classificação de Gleason.
	• Status da Margem cirúrgica.
Categoria II - Fatores extensivamente estudados biológica e clinicamente que, no entanto, necessitam de validação em estudos estatisticamente robustos.	• Volume tumoral (em fragmentos de biópsia ou em peças de prostatectomia).
	• Sub-tipo histológico.
	• Ploidia de DNA.
Categoria III - Todos os outros fatores ainda não estudados suficientemente para demonstrar seu valor prognóstico.	• Invasão perineural.
	• Densidade de microvasos.
	• Derivados do PSA.
	• Fatores cariométricos.
	• Marcadores de proliferação celular.
	• Oncogenes e genes de supressão tumoral.

Fonte: Bostwick et al., 2000.

1.5.1. Descrição dos fatores prognósticos pré-tratamento

Estádio clínico

O estadiamento é uma etapa essencial para a definição do prognóstico e instituição da terapêutica adequada para cada paciente, em qualquer tipo de câncer. Embora, no caso específico do câncer de próstata, onde o estadiamento clínico é baseado, em grande parte, no toque retal, o estágio clínico possua importantes limitações, incluindo um percentual elevado de sub-estadiamentos, ele permanece como importante fator prognóstico e como avaliação indispensável para todos os pacientes com diagnóstico de câncer prostático.

O sistema Jewett-Whitmore encontra-se em progressivo desuso desde o final dos anos noventa, sendo, porém, ainda bastante utilizado por urologistas. Nele, os estágios A e B representam cânceres localizados e com possibilidade de receber tratamento curativo. Para cada letra da classificação existem sub-grupos com números para melhor especificar o prognóstico e estado atual da doença (anexo 1). Existe uma equivalência aproximada entre o sistema de Jewett e o TNM (anexo 1), que é a classificação mais utilizada na literatura científica.

A sigla que dá nome ao sistema TNM representa os três grandes grupos que são avaliados no estadiamento: o tumor, os linfonodos e metástases à distância (anexo 1). A classificação de Gleason já está incorporada ao TNM, auxiliando no agrupamento por estádios (anexo 1).

Na série de pacientes do Hospital do Câncer I (INCA-RJ), de 1990 a 94, a sobrevida geral, em 5 anos, foi de mais de 80% em pacientes com câncer de próstata localizado (estádios A e B) e de cerca de 40% em pacientes com metástase à distância (estádio D2) (Rebello et al, 2002).

Raça/etnia

Nos EUA, onde o câncer de próstata é a principal causa de morte por neoplasias malignas em homens, os afro-descendentes apresentam mortalidade mais de duas vezes maior do que os caucasianos, embora as taxas de mortalidade estejam em queda para ambos desde o início dos anos noventa

(American Cancer Society, 2007). Não é possível, no entanto, inferir com base nestes dados, que a etnia é um fator prognóstico para indivíduos com câncer de próstata, uma vez que fatores sócio-econômicos, culturais, ambientais e de acesso aos serviços de saúde podem estar envolvidos.

Em um estudo retrospectivo realizado em uma unidade de saúde, com atendimento referenciado e de igual acesso nos EUA, os afro-descendentes tiveram níveis de PSA pré-tratamento mais altos, bem como peças, de prostatectomia radical, com maior volume, quando comparados com o conjunto dos pacientes caucasianos. Porém nem o estágio e a gradação histológica pré-tratamento, nem a gradação e estágio patológicos foram diferentes entre os dois grupos (Kang et al, 2004). Outro estudo em pacientes com câncer de próstata localizado submetidos à prostatectomia radical, também demonstrou que apesar de terem níveis médios de PSA maiores do que os caucasianos, os afro-descendentes não tiveram diferença estatisticamente significativa com relação à idade, volume prostático, estágio clínico, classificação de Gleason de fragmentos biopsiados, estágio patológico, ou taxa de recorrência bioquímica (Esthan et al, 2000). Um estudo comparando caucasóides estadunidenses com os chamados hispânicos, população geralmente descendente de povos pré-colombianos da América Central e espanhóis, não demonstrou diferença entre estes dois grupos com relação aos fatores prognósticos conhecidos (Lam et al, 2003).

Em um estudo realizado no hospital Johns Hopkins, nos EUA, a “raça negra”, apesar de estar mais associada com a obesidade e fatores clínicos adversos, não foi um fator prognóstico independente para desfechos patológicos adversos ou para recorrência bioquímica (Nielsen et al, 2006). Os autores especulam que a maior prevalência de obesidade na população negra dos EUA poderia ser uma explicação para o resultado de estudos que mostram uma relação entre a etnia e o prognóstico em câncer de próstata, funcionando como um fator de confusão. O pior acesso aos serviços de saúde para os afro-descendentes também poderia explicar o pior prognóstico desta população em alguns estudos, já que os resultados de pesquisas em centros de referência nos EUA, cujo acesso

independia da renda, não apontaram para a “raça” como um fator prognóstico independente (Nielsen et al, 2006).

Obesidade

O papel da obesidade como fator prognóstico no câncer de próstata é um tema controverso na literatura científica. Segundo a *American Cancer Society* existe, atualmente, alguma evidência de que indivíduos obesos tenham maior risco de morrer de câncer de próstata (American Cancer Society, 2007). Além disso, alguns estudos apontam que quanto mais grave a obesidade, maior é o risco de desenvolvimento de formas mais agressivas de câncer de próstata (Kane et al, 2005).

Um recente estudo de coorte prospectivo, com 526 pacientes, com tempo médio de seguimento de 54 meses, demonstrou o papel da obesidade (IMC) ou da história de aumento de peso como fatores prognósticos independentes para recorrência bioquímica, em pacientes tratados com prostatectomia radical (Strom et al, 2005). Outro estudo longitudinal, com 2131 pacientes oriundos de diversos centros dos EUA e tempo médio de seguimento de 23 meses, demonstrou que a obesidade é um fator prognóstico independente para a recorrência bioquímica (Basset et al, 2005). Porém, em outro estudo de coorte com 2210 pacientes e tempo de seguimento de 26 meses, onde o IMC foi incluído em um modelo multivariado, conjuntamente com variáveis de valor prognóstico já consagrado, com o objetivo de prever a sobrevida livre de doença, a associação, desta variável com o desfecho, foi fraca e não houve contribuição significativa para o modelo pré-existente com sua adição (Mallah et al, 2005).

É possível que, quando resultados de estudos com maior tempo de seguimento e com avaliação de outros desfechos clinicamente relevantes forem divulgados, respostas mais robustas possam ser encontradas.

A presença de comorbidades, muitas das quais estão associadas à obesidade, também parece ter efeito negativo no prognóstico de pacientes com câncer de próstata localizado (Post et al, 2001).

Idade

Em séries com estudos anteriores a era do PSA e com tratamento radioterápico, onde o estágio mais comum era o localmente avançado, os pacientes mais jovens apresentaram em geral doença mais agressiva. Porém, em séries mais recentes, a idade no diagnóstico não tem sido apontada como um fator prognóstico relevante (Parker et al, 2001). Em um estudo brasileiro com 556 pacientes, o grupo de pacientes com menos de 60 anos apresentou valores médios de fatores prognósticos clínicos, como estágio, Gleason da biópsia e PSA, mais favoráveis quando comparado ao grupo de pacientes com 60 anos e mais. No entanto, não foi encontrada relação entre a idade e desfechos de interesse prognóstico, tampouco houve relação entre esta variável e a recorrência bioquímica, quando controlados pelos fatores prognósticos tradicionais (Antunes et al, 2006).

Ano de tratamento

Um estudo envolvendo 4.537 pacientes com adenocarcinoma de próstata localizado, tratados com radioterapia, demonstrou que pacientes tratados antes da era do PSA (década de 80 e início de 90), têm um pior prognóstico do que o grupo de pacientes tratados mais recentemente (Kupelian et al, 2005). Neste estudo o ano de tratamento foi um fator prognóstico independente para a recorrência bioquímica, mesmo quando controlados outros fatores prognósticos e variáveis relacionadas ao tratamento. Uma combinação de fatores poderia explicar estes achados como precocidade no diagnóstico, estadiamento clínico mais agressivo, mudanças sutis no tratamento e, até mesmo, mudanças na biologia do tumor.

Antígeno Prostático Específico (PSA)

O Antígeno Prostático Específico, mais conhecido pela sigla PSA, derivada da língua inglesa, é uma kallicreína, sendo um dos principais componentes do líquido seminal. O PSA pode ser dosado no sangue, sendo órgão específico, não sendo, contudo, específico para câncer prostático, podendo estar elevado na

prostatite, hiperplasia prostática benigna, após ejaculação e na manipulação prostática, como ocorre no toque retal.

Utilizado inicialmente como método diagnóstico e indicador de recorrência de doença, além de muito difundido como teste de rastreamento, a dosagem do PSA sérico possui, atualmente, um valor prognóstico amplamente aceito, sendo considerado como categoria I, no consenso do *College of American Pathologists*.

O PSA pré-tratamento de 20 ng/ml ou mais, tem valor preditivo para a sobrevida de pacientes com câncer de próstata localizado (Buhmeida, 2006). Porém, o valor prognóstico deste marcador para a sobrevida em longo prazo ainda não está bem determinado, ao contrário do que ocorre com a classificação de Gleason, status patológico dos linfonodos e estágio tumoral.

Outros estudos defendem o ponto de corte de 40 ng/ml ou mais, como tendo importância prognóstica. Já as tabelas de Partin, o nomograma mais utilizados atualmente, os níveis de PSA são divididos em: 0 a 2,5; 2,6 a 4,0; 4,1 a 6,0; 6,1 à 10,0 e maior do que 10 ng/ml (Partin *et al*, 2001).

O uso da densidade de PSA como marcador prognóstico clínico, em substituição ao PSA total, é um tema controverso na literatura, com estudos indicando sua superioridade (Freedland *et al*, 2002) e outros apresentando resultados diametralmente opostos (Brassell *et al*, 2005). No estudo de Freedland *et al.*, os resultados apontaram a densidade de PSA como forte marcador prognóstico pré-tratamento para achados patológicos e para recorrência de PSA. A estratificação de risco, utilizando este marcador e o Gleason de fragmentos biopsiados, foi superior àquela que utilizou o PSA e Gleason de biópsia. A densidade de PSA foi calculada dividindo-se o valor prévio de PSA (ng/ml) pelo peso da próstata retirada na cirurgia (mg).

A velocidade de PSA e o percentual de PSA livre são outros derivados do PSA pesquisados que apresentam alguns achados favoráveis ao seu papel como fatores prognósticos. A velocidade de aumento do PSA, maior do que 2 ng/ml no ano anterior à prostatectomia, foi recentemente apontada como um marcador de maior risco de morte (D'Amico *et al* 2004). Porém todos os marcadores derivados

do PSA foram considerados como categoria III, no consenso do *College of American Pathologists* (Quadro 1).

O PSA pós-prostatectomia também tem sido utilizado como fator prognóstico, além de seu reconhecido papel como desfecho em estudos de fatores prognósticos. O nadir do PSA após a cirurgia correlaciona-se com a probabilidade de biópsias positivas. Já o tempo de duplicação do PSA correlaciona-se com a sobrevida livre de metástases (Ferreira et al, 2007).

Uma das maiores dificuldades no uso do PSA como fator prognóstico, consiste na existência de diversos métodos de dosagem, que devem ser padronizados e ter sua equivalência comprovada, para não comprometer a comparabilidade das medidas. É importante, portanto, identificar qual o kit diagnóstico foi utilizado para a dosagem do PSA sérico, bem como mudanças deste durante o estudo (Bostwick et al, 2000).

Velocidades de aumento do PSA maiores do que 2ng/ml no ano anterior à prostatectomia, também já foram apontadas como fator prognóstico, indicando maior risco de mortalidade por câncer de próstata (D'Amico et al, 2004).

Classificação de Gleason

O sistema de gradação histopatológica de Gleason foi criada por Donald F. Gleason em 1966 e aperfeiçoada na década seguinte, baseada na análise de séries de pacientes com câncer de próstata das décadas de 60 e 70. É, atualmente, a classificação oficial da OMS e do *College of American Pathologists*, já estando incluído na classificação TNM e sendo considerado como fator prognóstico pertencente à categoria I (Quadro 1). O Gleason obtido de fragmentos biopsiados é, ao lado do PSA sérico e do estágio clínico, o principal fator prognóstico clínico no câncer de próstata, assim como o Gleason de peças de prostatectomia radical é um importante fator prognóstico após a instituição do tratamento definitivo.

A escala de graduação do câncer da próstata baseia-se totalmente no padrão morfológico do tumor, variando de 1 a 5, com o grau 1 sendo a forma menos agressiva, seguindo o seguinte padrão (Ministério da Saúde, 2002b):

Grau 1 – As células são, geralmente, uniformes e pequenas e formam glândulas regulares, com pouca variação de tamanho e forma, com bordos bem definidos, densamente agrupadas, distribuídas homoganeamente e com muito pouco estroma entre si.

Grau 2 – As células variam mais em tamanho e forma e as glândulas, ainda uniformes, mostram-se frouxamente agrupadas e com bordos irregulares.

Grau 3 – As células variam ainda mais em tamanho e forma, constituindo glândulas muito pequenas, uniformes, anguladas ou alongadas, individualizadas e anarquicamente espalhadas pelo estroma. Podem formar também massas fusiformes ou papilíferas, com bordas lisas.

Grau 4 - Muitas das células estão fusionadas em grandes massas amorfas ou formando glândulas irregulares, que são distribuídas anarquicamente, exibindo infiltração irregular e invadindo os tecidos adjacentes. As glândulas podem apresentar, ainda, células pálidas e grandes, com padrão hipernefróide.

Grau 5 – Tumor anaplásico. A maioria das células está agrupada em grandes massas, que invadem os órgãos e tecidos vizinhos. As massas de células podem exibir necrose central, com padrão de comedocarcinoma. Muitas vezes, a diferenciação glandular pode não existir.

O cálculo da classificação de Gleason, que varia de 2 a 10, é feito por médico patologista, o qual gradua, de 1 a 5, as duas áreas mais frequentes do tumor, e soma os resultados (padrão primário e secundário). Quanto mais baixa é a pontuação, melhor será o prognóstico do paciente. Pontuações entre 2 e 4 significam que o câncer provavelmente terá um crescimento lento, com uma probabilidade cerca de 25% de o câncer disseminar-se para fora do órgão, em 10 anos. Pontuações intermediárias, entre 5 e 7, podem significar um câncer de crescimento lento ou rápido, com uma probabilidade de cerca de 50% de disseminação para fora da próstata em 10 anos. Escores do final da escala, entre 8 e 10, significam um câncer de crescimento muito rápido, com probabilidade de cerca de 75% de disseminação para fora da próstata em 10 anos (Ministério da Saúde, 2002b).

Atualmente a pontuação "7" tem sido mais valorizada, tanto por ter se tornado mais comum, quanto por sinalizar a presença de um padrão 4 ou 5, o que tem grande impacto no prognóstico. Em função destes dados o *College of American Pathologists* recomenda, que, quando agrupado em análises estatísticas, seja subdividido da seguinte forma: 2-5, 6, 7, 8-10 ou 2-6, 7, 8-10 (Bostwick, 2000). Nas Tabelas de Partin a pontuação de Gleason está estratificado da seguinte forma: 2 a 4, 5 a 6, 7 (3 + 4), 7 (4+ 3) ou 8 (Partin et al, 2001).

Em 2005 a *International Society of Urological Pathology* atualizou, em consenso, a classificação de Gleason. Diversos pontos foram atualizados para adequar-se às características da prática atual, como o rastreamento com PSA, a existência de biópsia por agulha fina, biópsia em sextante, métodos de imunohistoquímica, entre outros. Entre as mudanças estão alterações no padrão de arquitetural da gradação, o registro do padrão terciário em peças de prostatectomia radical, entre outras recomendações (Epstein et al, 2005 e 2006). Uma mudança significativa é a recomendação, é a adição da pontuação de mais alto grau (Gleason 4 e 5) na soma com o padrão mais comum, em vez de realizar a soma com o segundo padrão mais comum (Epstein et al, 2005 e 2006).

Em um recente estudo brasileiro a concordância, em diversos aspectos da escala de Gleason, foi testada, comparando-se a classificação tradicional com a atualizada, ambas em fragmentos biopsiados. O aspecto que demonstrou pior concordância foi a definição do padrão secundário com apenas 63,37% de concordância (Billis, 2006). Como a pontuação do padrão secundário faz parte do cálculo final do Gleason, este assunto terá que ser mais aprofundado, pois terá impacto direto nos nomogramas atualmente utilizados.

Invasão perineural

Classicamente considerada, por patologistas, como um indicador de mau prognóstico, a invasão perineural foi classificada apenas como categoria III, no consenso do *College of American Pathologists* (Quadro 1). O consenso enfatiza a

necessidade de novos estudos, que poderiam elevar este marcador para a categoria II.

Uma recente revisão sistemática, sobre o papel prognóstico da invasão perineural, indicou que é provável que a sua presença, em fragmentos de biópsia, tenha um papel importante no estabelecimento do prognóstico em pacientes com câncer de próstata localizado (Harnden, 2007). Conclui, porém, que estudos metodologicamente mais robustos ainda precisam ser realizados. Se confirmado seu valor prognóstico, este indicador poderá contribuir para a decisão terapêutica inicial entre tratamento curativo e conduta expectante.

Zona de origem

Cânceres detectados acidentalmente por USTR são geralmente originários da zona de transição da próstata, enquanto cânceres palpáveis por toque retal são, em geral, originários da zona periférica do órgão. Estima-se que 65% dos cânceres prostáticos de pequeno tamanho originem-se da zona periférica, 24% da zona de transição e 8% da zona central (Buhmeida, 2006).

Estudos recentes demonstraram que a zona de origem (periférica, ou de transição) é um promissor fator prognóstico pré-operatório. Os tumores com origem na zona periférica têm maior potencial maligno (Buhmeida, 2006). Se for provado que os tumores com origem na zona de transição têm características biológicas distintas, estratégias para a sua identificação pré-tratamento e instituição de terapêuticas mais conservadoras devem ser instituídas.

Tipo histológico (morfologia).

Quase todos os cânceres de próstata são adenocarcinomas. A maior parte das variações histológicas no adenocarcinoma de próstata descritas por patologistas ainda não possui designação específica ou implicações prognósticas conhecidas, não sendo incorporadas na classificação de Gleason.

Os subtipos de adenocarcinoma de próstata descritos são: adenocarcinoma ductal, carcinoma mucinoso, carcinoma com célula em anel de sinete, carcinoma pseudo-hiperplásico, adenocarcinoma com características atróficas, carcinoma de

glândula espumosa, adenocarcinoma com morfologia semelhante ao carcinóide, adenocarcinoma com células semelhantes às células de Paneth (Grignon, 2004).

Os subtipos histológicos do adenocarcinoma de próstata foram considerados marcadores prognósticos categoria II, no consenso do *College of American Pathologists* (Quadro 1), que também recomendou que esta avaliação passasse a ser rotina nos laudos histopatológicos.

Apesar de ser reconhecido com um indicador de mau prognóstico no câncer de próstata, o carcinoma intra-ductal ainda não foi muito estudado como fator prognóstico clínico em fragmentos de biópsia. Estudos patológicos indicam que a presença de carcinoma intra-ductal na biópsia está relacionada a apresentações patológicas desfavoráveis (Guo et al, 2006). Porém, este tema tem sido tratado apenas no âmbito dos estudos patológicos descritivos.

Volume tumoral

O volume tumoral, em fragmentos de biópsia por agulha, é um marcador prognóstico pré-tratamento, considerado na categoria II do consenso do *College of American Pathologists* (Quadro 1).

Tem sido abordado de diferentes formas, entre elas: números de fragmentos positivos, percentual de fragmentos positivos, extensão total do tumor (mm) em todos os fragmentos, extensão máxima do tumor em um fragmento e o percentual total da biópsias envolvidas com câncer (área). Este último é, segundo o consenso, a forma mais prática de apresentar o volume tumoral e a mais provável de ser adotada como conduta na clínica (Bostwick et al, 2000).

Em um estudo retrospectivo com 190 pacientes submetidos a tratamento exclusivo com prostatectomia radical, as peças de biópsias foram analisadas três indicadores relacionados ao volume tumoral: número e percentual de fragmentos com câncer e percentual total de tecido envolvido com câncer, determinado pela medida linear dos fragmentos cumulativos (Freedland et al, 2002). Além destes, outros fatores prognósticos clínicos foram pesquisados nos fragmentos biopsiados: classificação de Gleason, invasão perineural, percentual total de tecido com câncer com grau 4 e 5 de Gleason. Também foram analisados para

cada paciente e adicionados como variáveis explicativas, tanto em modelos estatísticos univariados quanto multivariados, para predição de desfechos patológicos desfavoráveis (margens cirúrgicas positivas, doença não confinada ao órgão e invasão das vesículas seminais) e recorrência bioquímica. Os resultados demonstraram que o percentual de tecido biopsiado com câncer foi, ao lado do PSA, o único preditor de doença não restrita à próstata no modelo multivariado. Foi também, o mais forte preditor de invasão das vesículas seminais e do tempo para recorrência bioquímica, nos modelos multivariados. Os autores sustentam que o percentual de tecido biopsiado com câncer seja reportado, por patologistas, em todos os resultados de biópsia por agulha.

Em um estudo multicêntrico recente, com 459 pacientes envolvidos, o valor do percentual de tecido biopsiado com câncer como preditor de recorrência bioquímica também foi testado (Freedland et al, 2004). Pontos de corte para este indicador, para os níveis de PSA sérico e para a classificação de Gleason foram criados, com o objetivo de criar um novo modelo preditor de recorrência bioquímica nos dois anos subsequentes à prostatectomia radical. Na análise multivariada o PSA sérico, a classificação de Gleason e o percentual de tecido biopsiado com câncer, foram os únicos fatores prognósticos clínicos capazes de prever o desfecho estudado. O resultado final foi a construção de um modelo com quatro grupos de risco bem definido, que poderia ser utilizado, por exemplo, para selecionar pacientes para ensaios clínicos com terapia neoadjuvante. Neste estudo o percentual de biópsias positivas também foi superado pelo percentual de tecido biopsiado com câncer.

O volume do câncer na peça de prostatectomia radical é um fator patológico (pós-tratamento) classificado na categoria II do consenso do *College of American Pathologists*. Segundo este documento, o volume do câncer deve ser descrito como o percentual de câncer na peça cirúrgica.

Características morfométricas

Diversos parâmetros morfológicos, obtidos na análise histológica dos núcleos de células de câncer de próstata, têm sido estudados como fatores

prognósticos para esta neoplasia. Alguns estudos têm apontado a forma elíptica nuclear como o melhor parâmetro para fins prognósticos (Buhmeida et al, 2006). O consenso do *College of American Pathologists* classifica a análise de características morfométricas como pertencente à categoria III de marcadores prognósticos, em função de apenas resultados de pequenos estudos estarem disponíveis (Bostwick et al, 2000).

Outros marcadores biológicos

Outros marcadores biológicos, além do PSA e seus derivados, tem sido muito pesquisados nos últimos anos com relação à sua capacidade prognóstica no câncer de próstata. Seu uso, em geral, ainda é restrito à pesquisas e carecem de padronização das técnicas de testagem utilizadas em estudos, para que resultados mais significativos possam ser encontrados. Em seguida serão abordados os mais conhecidos.

P53

O gene de supressão tumoral Tp53, localizado no cromossomo 17, codifica uma proteína (p53) que regula a inibição do ciclo celular e a apoptose em resposta ao dano celular. Esta proteína induz a paralisação do ciclo celular em G1, para que ocorra reparo do DNA, impedindo a replicação de células com danos genéticos. Mutações em Tp53 levando a superexpressão de formas mutantes de p53 estão entre as alterações mais comumente encontradas em tumores sólidos. A maioria das mutações de Tp53 ocorre nos exons 5 à 8, áreas com importante papel funcional (Burton et al, 2000).

A proteína p53 selvagem, por ter meia vida curta, geralmente não é detectada pelo método padrão de imuno-histoquímica. Portanto, a positividade neste método é utilizada como evidência de mutação no tp53. A incidência de p53 detectado em cânceres de próstata é muito variável entre estudos em função de diferenças técnicas de amostragem tecidual, de pontuação da coloração do núcleo e citoplasma e do clone de anticorpo utilizado. Em um estudo brasileiro com 150 peças de prostatectomia radical, 30% dos casos tiveram coloração positiva para

p53 (Fonseca et al, 2004). Neste estudo a expressão de p53 foi correlacionada com uma maior extensão tumoral. Em outro estudo, com a análise de 175 peças de prostatectomia conservadas em parafina, a expressão de p53, demonstrada por imuno-histoquímica foi considerada fator prognóstico independente para a recorrência bioquímica (Bauer et al, 1996). Theodorescu et al também analisaram a expressão de p53 por imuno-histoquímica em peças de prostatectomia radical, demonstrando o valor deste marcador como preditor independente da sobrevida específica e sua superioridade com relação aos clássicos marcadores patológicos. No estudo de Stackhouse et al, 1999, onde a expressão de p53 foi examinada tanto em peças de prostatectomia radical, quanto em fragmentos de biópsia, a expressão de p53 também foi relacionada à maior probabilidade de recorrência bioquímica, porém esta associação não foi encontrada na análise de peças biopsiadas, colocando em dúvida a utilidade clínica deste marcador prognóstico.

Bcl2

O gene *bcl2*, localizado no cromossomo 18, é um proto-oncogene que codifica uma proteína responsável por prolongar a vida da célula e inibir a apoptose. A expressão de *Bcl2* não tem sido correlacionada com a gradação histológica, estadiamento ou progressão tumoral. No estudo de Fonseca *et al.* (2004), 23% das peças de prostatectomia radical estudadas tiveram coloração considerada positiva para *Bcl2*.

Ploidia do DNA

Estudos têm mostrado que pacientes com câncer de próstata com DNA diplóide têm maior sobrevida livre de doença em relação aos não diplóides (tetraplóides, aneuplóides). Esta característica também parece estar relacionada com a extensão da doença, estadiamento patológico, prognóstico à longo prazo e ocorrência de metástases (Buhmeida et al, 2006).

Foi um dos poucos marcadores prognósticos incluídos na categoria II do consenso do "College of American Pathologists", sendo reconhecida, portanto, a extensa literatura sobre o tema (Quadro 1).

Considerada por alguns como um possível substituto da classificação de Gleason, por ser uma medida mais objetiva, a ploidia do DNA, assim como a gradação histológica, está sujeita a variações em um mesmo câncer em função da multicentricidade e heterogeneidade desta neoplasia (Koss 2005; Albertsen 2005).

Outra limitação ao uso deste marcador é a falta de padronização dos métodos de análise utilizados (Bostwick et al, 2000).

1.5.2. Nomogramas e modelos preditivos

Predizer o prognóstico, de um paciente com câncer de próstata localizado, é essencial para a definição do tratamento inicial e do tratamento adjuvante, para o aconselhamento do paciente, modificações na técnica terapêutica como remoção cirúrgica ou irradiação de linfonodos ou vesículas seminais, utilização de métodos de imagem no estadiamento, entre muitas outras decisões clínicas relevantes.

Em função das limitações de se avaliar separadamente o estágio clínico, o PSA e a classificação de Gleason na indicação do prognóstico e tratamento adequado para cada paciente com câncer de próstata clinicamente localizado, surgiu a necessidade da construção de ferramenteas que permitissem combinar todos estes marcadores visando o conhecimento do risco de desfechos clínicos importantes como o de invasão de linfonodos e vesículas seminais, o risco de ocorrer metástase ou de o paciente vir a óbito como consequência do câncer.

Uma forma de combinação de diversos fatores prognóstico, muito difundida é a estratificação em grupos de risco. Uma classificação bastante aceita é categoriza os pacientes com câncer clinicamente localizado em baixo, intermediário e alto risco. Os pacientes de baixo risco são aqueles com T1-T2a e Gleason 2 a 6 e PSA menor do que 10 ng/ml (todas variáveis pré-tratamento). São considerados como de risco intermediário aqueles com T2b-T2c ou Gleason de 7 ou PSA de 10 a 20 ng/ml. Os pacientes são classificados como de alto risco quando apresentarem mais de um dos critérios de "risco intermediário" ou

possuírem tumor T3a ou Gleason de 8 a 10 ou PSA maior do que 20 ng/mL (Scadino et al, 2006).

Embora os grupos de risco sejam utilizados na prática clínica com a finalidade de aperfeiçoar a capacidade preditora do estadiamento, existem algoritmos mais precisos e capazes de fornecer um prognóstico mais individualizado: os nomogramas. Os nomogramas, utilizados para predição, são instrumentos gráficos de cálculo, baseados em modelos matemáticos multivariados capazes de prever as probabilidades de ocorrência associadas a determinados desfechos. Estas probabilidades são calculadas a partir da combinação de informações provindas dos valores contínuos de diversas variáveis (fatores prognósticos), individualizando os resultados para cada paciente.

Enquanto nos grupos de risco, o resultado de apenas uma variável é utilizado para a estratificação do risco, nos nomogramas, variáveis prognósticas discordantes são incorporadas no cálculo do risco individual de cada paciente.

O nomograma mais amplamente difundido na prática clínica é um algoritmo que combina o estágio clínico, classificação de Gleason da biópsia, e níveis pré-operatórios de PSA, para predizer, com intervalo de confiança de 95%, o estágio patológico. Os valores de cada uma das três variáveis clínicas para cada paciente, são combinados, por regressão logística, fornecendo probabilidades de ocorrência de cada um dos seguintes desfechos patológicos: câncer confinado ao órgão, extensão extra-capsular, invasão das vesículas seminais e metástase para linfonodos.

Este nomograma é conhecido como tabelas de Partin, tendo sido desenvolvido no início dos anos 90, pelos urologistas Alan W. Partin e Patrick C. Walsh. Com o atrativo de utilizar variáveis clínicas que estão, via de regra, disponíveis para todos os pacientes em um momento anterior à instituição de um tratamento primário, as tabelas de Partin difundiram-se rapidamente, tendo sido validadas por um estudo multi-institucional, com mais de 4000 pacientes e por pesquisadores externos (Khan et al, 2003b).

Recentemente as Tabelas de Partin foram atualizadas com o objetivo de adequar-se a coorte atual de homens com diagnóstico de câncer de próstata,

onde predomina o câncer localizado, não palpável, moderadamente diferenciado e com nível de PSA menor do que 10 ng/ml (Partin et al, 2001). Como na versão anterior, foram estudados apenas pacientes com câncer localizado e tratados com prostatectomia radical como monoterapia.

Para cada estadiamento clínico há uma tabela com grupos de valores de PSA (0-2,5; 2,6-4,0; 4,1-6,0; 6,1-10 e > do que 10 ng/ml) e grupos de valores da classificação de Gleason clínica (2-4; 5-6; 3+4=7; 4+3=7 e 8-10). Com relação à versão anterior do nomograma, os valores de PSA foram sub-estratificados, com o objetivo de distinguir os pacientes com PSA de 4,1 daqueles com 10 ng/ml. Outra alteração importante foi a separação dos Gleason 7 com padrão primário quatro, daqueles com soma 7, porém com o padrão primário igual a 3, em função das diferenças do prognóstico dos dois grupos (Partin et al, 2001).

A predição do estágio patológico é importante na opção por tratamentos mais agressivos como a radioterapia conformal tridimensional de alta dose, em vez da radioterapia de baixa dose, ou modificar a técnica cirúrgica a fim de ressecar um feixe neuro-muscular ou linfonodos. Mas o estágio patológico é apenas um *proxy* do prognóstico, não refletindo necessariamente o sucesso de dado tratamento, assim como ocorre com a recorrência bioquímica. Porém, poucos nomogramas prevêem desfechos como metástases e mortalidade específica, em função do longo tempo de observação necessário e da existência de causas de morte competitivas (D'Amico et al, 2004; Kattan et al, 2003).

Outros nomogramas já foram desenvolvidos para contemplar outras modalidades de tratamento que não a prostatectomia. É o caso do nomograma de D'Amico e do nomograma de Kattan (D'Amico et al, 2004; Kattan et al, 2003).

Atualmente, as Tabelas de Partin encontram-se disponíveis no *site* do Instituto de Urologia da Johns Hopkins, sendo apenas necessário assinalar alguns campos, para que as probabilidades sejam fornecidas pelo computador. O nomograma desenvolvido por Kattan apresenta a vantagem de possuir um método simplificado de cálculo, possibilitando que o médico assistente obtenha a probabilidade do desfecho, sem a necessidade do uso do computador (Kattan et al, 2003).

A validação de nomogramas em populações diferentes daquelas inicialmente estudadas também é um tema freqüente de pesquisas. A utilização das tabelas de Partin em indivíduos de etnias distintas à dos pacientes da coorte estudada (caucasóides dos EUA), como, por exemplo, afro-descendentes ainda precisa ser validada em outros estudos. Os nomogramas de Kattan e D'Amico, originalmente estudados em coortes estadunidenses, já foram validados na Alemanha (Graefen et al, 2002). As tabelas originais de Partin também foram validadas em pacientes coreanos (Song et al, 2005).

Pesquisadores brasileiros, da UNIFESP, também desenvolveram um nomograma semelhante ao de Partin (Crippa et al, 2006). Neste estudo, uma coorte retrospectiva de pacientes submetidos à prostatectomia radical, foi analisada com relação ao valor prognóstico do Gleason, PSA pré-tratamento e percentual de fragmentos com câncer.

Como visto anteriormente, o percentual de tecido com câncer, marcador prognóstico reconhecidamente superior ao percentual de fragmentos com câncer (Freedland et al, 2002; Bostwick et al, 2000), utilizado neste estudo. Porém a adição de um marcador do volume tumoral de fácil aferição representou um mérito inegável do nomograma desenvolvido pelos pesquisadores da UNIFESP.

1.5.3. Desfechos substitutos em estudos sobre fatores prognósticos para o câncer de próstata.

A recorrência bioquímica e o estadiamento patológico (pTNM) são os desfechos mais utilizados em estudos sobre fatores prognósticos clínicos em câncer de próstata. A seguir serão descritas suas definições, e discutidas a sua validade como representantes de desfechos clinicamente relevantes como o óbito e o desenvolvimento de metástases.

Recorrência bioquímica

A detecção de PSA sérico após tratamento curativo com prostatectomia radical ou radioterapia, também chamada de recorrência bioquímica, tem sido o desfecho mais comumente considerado em estudos de fatores prognósticos do câncer de próstata localizado. A facilidade de seu uso em estudos, vem do fato de ser um marcador incorporado à prática clínica, sendo acompanhado periodicamente (anexo 9) após o tratamento curativo com vistas à instituição de terapêutica para recaída (Scardino et al., 2006).

A recorrência bioquímica é definida de formas diferentes para recorrência pós radioterapia e pós- prostatectomia. Para recorrência pós-radioterapia o critério definido pela *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) é como três aumentos consecutivos de PSA, em um intervalo mínimo de 3 meses. Para este grupo de pacientes o tempo, até a recorrência bioquímica, corresponde ao meio do período entre o nadir de PSA pós-irradiação e a data da primeira das três elevações (Scardino et al, 2006). O intervalo mediano para que o PSA atinja o nadir após a radioterapia é de 18 meses ou mais (Ferreira et al, 2007). Uma outra definição usada é o chamado “critério de Houston”, onde falha bioquímica é caracterizada por qualquer elevação maior do que 2 ng/ml acima do nadir (Ferreira et al, 2007).

A recorrência bioquímica após cirurgia é definida como a persistência de qualquer nível de PSA detectável após a cirurgia. Há ainda o critério de persistência de PSA acima de 0,3 ng/ml em três medidas seguidas após a cirurgia, que é utilizado como indicação de procura mais intensiva por metástase. O nadir do PSA sérico, após a cirurgia ocorre em cerca de 6 semanas após o tratamento, variando de acordo com os níveis séricos pré-tratamento (Ferreira et al, 2007). Também é usual a utilização do PSA pós-tratamento para distinguir falha local de falha distante, sendo uma elevação rápida do PSA, ou persistência deste logo após a cirurgia, considerada um sinal da existência de doença sistêmica (Ferreira et al, 2007).

Recentemente, um estudo de coorte com 1136 homens com diagnóstico de câncer de próstata localizado, tratados com prostatectomia ou radioterapia, com

ou sem hormônioterapia, demonstrou a existência de associação entre recorrência bioquímica e a mortalidade específica pelo câncer de próstata (Albertsen et al, 2004). Os resultados deste estudo permitiram, também, distinguir dois grupos de risco de morte pela doença em até 10 anos depois do diagnóstico: pacientes com um tempo de duplicação dos níveis de PSA pós-tratamento maior e menor do que um ano.

Um tema bastante discutido na literatura é o nível de PSA sérico definidor de recorrência bioquímica após a prostatectomia. Alguns estudos têm considerado qualquer nível de PSA sérico detectável ou níveis baixos como 0,2 ng/ml como recorrência bioquímica, embora já se tenha sugerido que o ponto ideal de corte é o de 0,4 ng/ml (Moul, 2002).

Apesar de muito utilizado como desfecho em estudos prognósticos, o tempo entre a recorrência bioquímica e evento clinicamente relevantes, como o desenvolvimento de metástase e morte por câncer, ainda não está muito bem estabelecido. Em um grande estudo, 1997 pacientes, submetidos à monoterapia com prostatectomia e sem tratamento após recorrência bioquímica, foram seguidos por até 15 anos para a determinação da história natural após a recorrência bioquímica (Pound et al, 1999). Neste estudo o tempo médio entre a recorrência bioquímica e o desenvolvimento de metástases foi de oito anos e de cinco anos entre o diagnóstico de doença metastática e o óbito. O tempo até a recorrência bioquímica, a classificação de Gleason e o tempo de duplicação de PSA foram as variáveis capazes de prever a probabilidade e o tempo para o desenvolvimento de metástase.

Estadiamento patológico

Refere-se ao reestadiamento do tumor após à cirurgia, baseando-se na classificação pTNM. É realizado mediante a análise patológica de todas as peças cirúrgicas, incluindo próstata, vesículas seminais e linfonodos pélvicos. As categorias pT,pN e pM, são idênticas às categorias T,N,M, com exceção da categoria T1, que não existe na pTNM (Brasil. Ministério da Saúde, 2000).

A classificação utilizada como desfecho, em diversos estudos de fatores prognósticos, incluindo o nomograma de Partin, utiliza a seguinte caracterização: “confinado ao órgão”, se todo o câncer estiver confinado à próstata; “extensão, após extra-prostática”, se o câncer tiver extensão para além da próstata, mas não houver metástase para linfonodos, vesículas seminais ou à distância; “envolvimento das vesículas seminais” se o tumor invadir a parede muscular das vesículas seminais, sem comprometimento de linfonodos e, por fim, “envolvimento de linfonodos”, se os linfonodos pélvicos estiverem envolvidos pelo câncer (Partin et al, 2001).

A utilização do estadiamento patológico como desfecho de estudos prognósticos com pacientes tratados cirurgicamente, possui o conveniente de auxiliar na tomada da decisão na conduta clínica, como indicação de biópsia de linfonodos, extensão da técnica cirúrgica ou irradiação pélvica.

O estadiamento cirúrgico é mais confiável que o clínico, que frequentemente sub-estadia os pacientes. Além disso, é considerado um fator prognóstico “categoria I” pelo *College of American Pathologists* e pela Organização Mundial de Saúde (Bostwick et al, 2000). Além de sua importância como desfecho em estudos com fatores prognósticos clínicos, a tendência é que seja, cada vez mais, incorporado à nomogramas voltados para a resolução de dilemas clínicos pós-tratamento, como a instituição de terapia adjuvante.

2. Objetivos

Objetivo geral

Estimar a sobrevida em cinco e dez anos e determinar fatores prognósticos clínicos (pré-tratamento) para os pacientes com adenocarcinoma de próstata localizado dentro dos limites da próstata nos pacientes assistidos pelo Hospital de Câncer I do INCA entre 1990 e 1999.

Objetivos específicos (artigo)

- 1) Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes da coorte de estudo.
- 2) Determinar a sobrevida de 5 e 10 anos dos pacientes da coorte estudada.
- 3) Avaliar fatores clínicos, morfológicos, laboratoriais e epidemiológicos, associados ao prognóstico dos pacientes da coorte estudada.

3. Artigo

**Sobrevida e Fatores Prognósticos em uma Coorte Hospitalar
de Pacientes com Câncer de Próstata Localizado**

Sobrevida e Fatores Prognósticos em uma Coorte Hospitalar de Pacientes com Câncer de Próstata Localizado

Resumo

Objetivos: Determinar a sobrevida em 5 e 10 anos e avaliar os fatores prognósticos clínicos (pré-tratamento) de pacientes com adenocarcinoma de próstata localizado, em coorte hospitalar composta por pacientes matriculados no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, de 1990 a 1999. **Métodos:** As funções de sobrevida foram calculadas empregando-se o estimador de Kaplan-Meier, tomando-se como início da observação a data do diagnóstico histológico e como eventos os óbitos cuja causa básica foi o câncer de próstata. Para avaliação dos fatores prognósticos clínicos foram calculados as hazard ratios (HR), com intervalos de confiança de 95%, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. Foram analisadas como fatores prognósticos independentes as variáveis: idade, cor, grau de instrução, data do primeiro tratamento, grau de diferenciação celular do tumor primário biopsiado (Gleason), estadiamento clínico e PSA total pré-tratamento. O pressuposto dos riscos proporcionais foi avaliado pela análise dos resíduos de Schoenfeld e a influência de valores aberrantes pelos resíduos *martingale* e score. **Resultados:** Foram selecionados 258 pacientes pelos critérios de elegibilidade do estudo, dos quais 46 foram a óbito durante o período de seguimento. A sobrevida global foi de 88% em 5 anos e de 71% em 10 anos. Idade maior que 80 anos, classificação de Gleason maior que 6, PSA maior que 40ng/ml, estágio B2 e cor branca foram marcadores independentes de pior prognóstico. **Conclusões:** Fatores prognósticos clássicos na literatura foram úteis na estimativa do prognóstico nesta coorte hospitalar. Os resultados mostram que para pacientes diagnosticados em fases iniciais, os fatores sócio-econômicos analisados não influenciaram o prognóstico. Outros estudos devem ser conduzidos no país para investigar as diferenças no prognóstico em relação à etnia.

Descritores: Neoplasias Prostáticas; Antígeno Prostático Específico; Prognóstico.

Survival and prognostic factors in a hospital cohort of patients with clinically localized prostate cancer

ABSTRACT

Objective: To determine the 5 and 10 years survival and to evaluate the clinical prognostic factors (pre-treatment) for patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate, in a hospital cohort of patients registered in the National Institute of Cancer, Rio de Janeiro, from 1990 to 1999. **Methods:** Kaplan-Meier survival functions were estimated, using the date of the histologic diagnosis as the initial time of follow-up and, as events, the deaths due to prostate cancer. To evaluate the prognostic factors, the hazard ratios (HR) were calculated, with confidence intervals of 95%, following the Cox's proportional hazards model. The following variables were analyzed as independent prognostic factors: age, color, degree of instruction, year of the first treatment, histologic differentiation grade of the biopsy specimens (Gleason), clinical stage and pretreatment PSA. The assumption of proportionality of risks was assessed using Schoenfeld's residuals analysis and, the influence of outliers in the model fitness, was addressed using martingale and score residuals. **Results:** The study's cohort included 258 patients, with the study's eligibility criteria, of which 46 had died during the follow-up time. The overall survival rate was of 88% for 5 years and 71% for 10 years. Age of 80 years or more, Gleason score higher than 6, PSA levels higher than 40ng/ml, B2 stage and white race were independent markers of bad prognosis. **Conclusions:** Classics prognostic factors were useful in the estimate of the prognostic in this cohort. The study's results showed that, for patients diagnosed in early stages, the socio-economic factors analyzed did not influence the prognostic. Other studies must be carried out, in the country, in order to investigate the differences in the prognostic in relation to the ethnicity.

Keywords: Prostatic Neoplasms; Prognosis; Prostate-Specific Antigen.

Introdução

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais incidente entre os homens brasileiros, excetuando-se pele não-melanoma, tendo o número esperado de 49.530 novos casos para o ano de 2008¹. Atualmente, grande parte destes tumores é confinada à próstata no momento do diagnóstico, representando 69,4% dos cânceres de próstata diagnosticados em serviços do SUS, no estado de São Paulo².

No entanto, muitos tumores clinicamente classificados como localizados não o são de fato, levando a indicações terapêuticas curativas não efetivas³. Por outro lado, muitos pacientes com câncer sem significância clínica são tratados desnecessariamente em função da limitação atual da classificação prognóstica⁴.

A imprecisão na definição, do prognóstico pré-tratamento, é um grave problema de saúde pública, tendo em vista a alta morbidade associada às opções de tratamento mais comumente utilizadas para o câncer de próstata localizado, como a disfunção sexual erétil que, mesmo 5 anos após o tratamento, chega a acometer 80% e 50% dos pacientes submetidos, respectivamente, à prostatectomia radical e à radioterapia externa⁵.

Tendo em vista esta limitação do estadiamento clínico, novos fatores prognósticos clínicos têm sido intensamente estudados. Os fatores prognósticos clínicos são aqueles obtidos anteriormente ao tratamento e norteiam de forma fundamental a escolha da melhor opção terapêutica para cada paciente⁶. Os mais importantes marcadores prognósticos clínicos disponíveis atualmente são os níveis de PSA pré-tratamento e o grau de diferenciação histológica dos fragmentos tumorais biopsiados, pela classificação de Gleason. Extensa literatura respalda a evidência sobre a utilidade clínica destes fatores prognósticos⁷.

Apesar da sua importância, tanto a classificação de Gleason, quanto o PSA total, não definem perfeitamente o prognóstico dos pacientes com câncer clinicamente localizado. Foi observado que uma pontuação na classificação de Gleason de 6 ou menos, 70% dos pacientes possuem doença localiza no estadiamento patológico. Este percentual desce para 34% quando a classificação

de Gleason é maior ou igual a 7⁶. Estima-se que a sensibilidade do PSA para detectar doença restrita ao órgão, com uma especificidade de 100%, seja de apenas 14%³.

Com o objetivo de combinar a informação de diversos fatores prognóstico, e assim possibilitar predições individualizadas e mais acuradas do que as clássicas classificações em grupos de risco, muitos pesquisadores têm criado nomogramas baseados em resultados de modelos multivariados, onde variáveis prognósticas discordantes são incorporadas no cálculo do risco individual de cada paciente⁹.

O nomograma mais amplamente difundido na prática clínica, conhecido como Tabelas de Partin, é um algoritmo que combina o estágio clínico, classificação de Gleason da biópsia, e níveis pré-operatórios de PSA, para prever, com intervalo de confiança de 95%, o estágio patológico¹⁰. Pesquisadores brasileiros também desenvolveram um nomograma para prever o estágio patológico, com base na classificação de Gleason, PSA pré-tratamento e percentual de fragmentos biopsiados com câncer¹¹. Outros nomogramas já foram desenvolvidos para contemplar outras modalidades de tratamento que não a prostatectomia, como o nomograma de D'Amico e o de Kattan^{12,9}.

A recorrência bioquímica e o estadiamento patológico (pTNM) são os desfechos mais utilizados em estudos sobre fatores prognósticos clínicos em câncer de próstata. Desfechos importantes como desenvolvimento de metástases e mortalidade específica não são muito utilizados em função do longo tempo seguimento necessário¹³.

O presente estudo tem como objetivos principais a determinação da sobrevida específica em 5 e 10 anos e a avaliação dos fatores prognósticos clínicos para pacientes com câncer de próstata localizado.

Métodos

A coorte do estudo foi composta por todos os pacientes assistidos no Hospital de Câncer I (HCI) do Instituto Nacional de Câncer (INCA), localizado no município do Rio de Janeiro, matriculados no período de janeiro de 1990 a

dezembro de 1999, com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata (C61, 8140/3 da CID-O) localizado dentro dos limites da próstata, ou seja, nos estádios I ou II da classificação TNM ou A1, A2, B1 ou B2 da classificação de Jewett-Whittmore, com diagnóstico confirmado por histologia.

Foram excluídos os pacientes sem informação sobre o estadiamento clínico do tumor e os casos com data do primeiro diagnóstico anterior ou posterior a mais de seis meses do período de entrada do estudo e aqueles que, embora matriculados no INCA, não realizaram o primeiro tratamento e seguimento no HCI.

Para a obtenção dos dados secundários necessários foi realizada uma seleção de casos no banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer I (RHC-HC I), segundo os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente, incluindo os casos sem informação sobre estadiamento (529), os quais foram submetidos à revisão de prontuário. Foram buscados dados nos prontuários do Arquivo Médico do HC I, do HC IV (hospital do INCA especializado em cuidados paliativos) e no Arquivo Morto. Em seguida, foi feita, através do aplicativo disponível na intranet do INCA, busca no Sistema de Informação sobre Mortalidade da SES-RJ, a fim de resgatar as datas de óbito e causa básica do óbito dos indivíduos da coorte estudada.

O banco do SIM utilizado possuía cobertura apenas para óbitos ocorridos no estado do Rio de Janeiro de 1991 a 2006, quando qualquer campo estivesse preenchido com um código relativo a qualquer neoplasia. Informações, sobre causa básica da morte, foram buscadas, também, nos prontuários, sendo classificadas pelo próprio pesquisador quando não explicitadas, seguindo os seguintes critérios: para todos os pacientes procurou-se identificar a origem dos eventos clínicos que levaram à internação e culminaram com a morte do paciente. Pacientes com causa básica da morte desconhecida, mas que apresentavam câncer de próstata metastático, foram considerados como óbito por este câncer, aqueles pacientes que recebiam cuidados paliativos domiciliares.

Dados adicionais sobre classificação de Gleason e dosagens de PSA foram obtidos através de busca por laudos de anatomia patológica e patologia clínica no “módulo clínico” disponível na intranet do INCA. Os dados de cada paciente foram

registrados em fichas elaboradas especialmente para o estudo e posteriormente digitadas em questionário criado no *software* Epi-info versão 6.04.

Para a análise de sobrevida, foram considerados como evento os óbitos (data do óbito) em decorrência do câncer de próstata ou consequência direta do tratamento. Todos os pacientes vivos, ao término do seguimento, foram censurados na última data registrada no prontuário médico. Os pacientes perdidos de seguimento contribuíram até a data que constava no último registro do prontuário médico. Os pacientes que foram a óbito por causas não relacionadas ao câncer de próstata ou ao seu tratamento foram censurados na data do óbito. Foi definido como o tempo de início de observação para cada indivíduo (T_0), a data do diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata. A data de início de observação limite para a entrada de novos casos na coorte foi o último dia de 1999 e os pacientes foram seguidos até o ano de 2007.

As funções de sobrevida foram calculadas empregando-se o método de Kaplan-Meier onde as curvas foram estimadas agrupando-se os pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo¹⁴. O teste Log-rank foi empregado para comparação das funções de sobrevida para cada variável¹⁵.

Foram analisadas como fatores prognósticos independentes as variáveis: idade, cor, grau de instrução, data do primeiro tratamento, grau de diferenciação celular do tumor primário biopsiado (Gleason), estadiamento clínico e PSA total pré-tratamento. Para estratificação das variáveis foram utilizados como critérios, a existência de pontos de corte consagrados na literatura e o resultado do teste log-rank para as curvas de Kaplan-Meier estratificadas por cada variável. Para avaliação, dos fatores prognósticos associados ao desfecho escolhido, foram calculadas as *hazard ratios* (HR) com intervalos de confiança de 95%, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. Apenas as variáveis que apresentaram HR brutas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) foram incluídas, com exceção do estágio, que foi mantido no modelo por sua importância na prática clínica. A variável faixa etária foi mantida em todos os modelos para ajuste. As outras variáveis foram adicionadas uma a uma de acordo com sua relevância na literatura, sendo mantidas apenas aquelas com efeitos estatisticamente

significantes. A comparação dos modelos multivariados foi realizada pela análise da função desvio (*deviance*) para modelos aninhados e sem valor ignorado (*missing*) em nenhuma variável selecionada¹⁶. O modelo escolhido foi o que combinava as variáveis: faixa etária, PSA, Gleason, estágio e cor.

O pressuposto dos riscos proporcionais do modelo de Cox foi avaliado pela análise dos resíduos de Schoenfeld e a influência de valores aberrantes pelos resíduos *martingale* e *escore*¹⁶. Nenhuma das variáveis selecionadas para o modelo final apresentou padrão característico de associação de seu efeito com o tempo, na análise gráfica dos resíduos de Schoenfeld, com o uso da escala de tempo rank, considerando-se, portanto, que não houve violação da assunção dos riscos proporcionais do modelo de Cox. O ajuste global do modelo escolhido foi avaliado pelo poder explicativo (R^2 do modelo escolhido/ R^2 do modelo saturado) e pela análise gráfica da sobrevida por índice de prognóstico¹⁶. O poder explicativo do modelo escolhido foi de 26,69% ($R^2= 0,221$; máximo possível= 0,828), o que pode ser considerado como um bom ajuste para modelos de sobrevida. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa R, versão 2.4.0.

A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer.

Resultados

Dos 1364 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata atendidos no HCl no período, 258 foram selecionados para o estudo pelos critérios de elegibilidade. As razões para não incluir os pacientes na coorte estudada foram as seguintes: 718 pacientes não terminaram o estadiamento ou tratamento na instituição ou não fizeram o tratamento inicial no INCA; 81 foram classificados como estágio III (ou estágio C) e 275 como estágio IV (ou estágio D); em 30 casos não foi possível recuperar nenhuma informação sobre o estágio clínico nos prontuários; dois prontuários não foram localizados.

Após o término do seguimento (2007), 46 pacientes haviam sofrido o evento, 27 foram censurados em função da evolução para óbito por outras causas básicas (5 delas por causa indeterminada) e 67 pacientes estavam vivos no final do seguimento (figura 1). Houve 118 perdas de seguimento, 107 delas com menos de 10 anos de acompanhamento (41,5% da população de estudo). Entre estas 107 perdas, 49 pacientes (45,8%) foram acompanhadas por período superior a quatro anos. Como todos os pacientes, foram procurados no banco do SIM-RJ, a principal hipótese para as perdas é a de que os pacientes estivessem vivos até o final de 2006. Outras hipóteses para as perdas são: óbitos ocorridos em outros estados da federação, ausência de informação sobre neoplasia em qualquer campo das declarações de óbito (por erro de preenchimento ou pela insignificância clínica do câncer prostático), ou ainda, existência de erros nos campos de identificação no banco do SIM-RJ.

A idade mediana da população de estudo foi de 66 anos, sendo a idade mínima de 50 anos e máxima de 87 anos. As principais modalidades de tratamento inicial foram a radioterapia externa (132 pacientes) e a prostatectomia radical retropúbica (103), excluindo os pacientes submetidos à hormonioterapia neo-adjuvante ou adjuvante (13). Seis pacientes não receberam nenhum tratamento inicial. Nenhum paciente foi tratado com braquiterapia na instituição durante o período. A idade mediana para os pacientes tratados com radioterapia foi 72 anos e para os tratados com cirurgia foi de 63 anos.

Todos os pacientes apresentavam diagnóstico histológico de adenocarcinoma prostático. Informações sobre a classificação de Gleason detalhada não foram encontradas para 98 pacientes, sendo que 10 pacientes não apresentavam qualquer informação sobre o grau de diferenciação histológica dos fragmentos biopsiados. Os pacientes, sem nenhuma informação nos prontuários sobre o estágio pela classificação de Jewett ou TNM, totalizaram 61. Dos 258 pacientes da coorte estudada, apenas 6 pacientes foram classificados pela TNM: um paciente T1b, dois T1c, dois T2a e um T2b.

A sobrevida em 5 anos foi de 87,8% (IC 95%: 83,3% a 92,5%) e de 71,1% (IC 95%: 63,2% a 80,0%) em 10 anos. O tempo mediano de seguimento foi de 6,4 anos e o tempo máximo de 14,2 anos.

Para pacientes com valores, de PSA pré-tratamento, menores do que 40ng/ml, a sobrevida em 5 anos foi de 91,2%, enquanto para pacientes, com valores de PSA de 40ng/ml ou maiores, a sobrevida em 5 anos foi de 70,1% (Figura 2).

Não houve nenhum óbito durante todo o tempo de seguimento para pacientes com escore de Gleason entre 2 e 4. Para os pacientes, com escore de 5 ou 6, a sobrevida em 5 anos foi de 87,3% (Figura 3). A diferença entre as curvas de sobrevida estratificadas, pelo grau de Gleason primário, também foi significativa (log-rank, $P < 0,05$).

Dos quatro pacientes com estágio A2, dois foram a óbito durante o tempo de seguimento, um na metade do quarto ano e outro no princípio do sexto ano. A sobrevida em 5 anos, dos pacientes com tumor B1, foi de 98,1%, sendo de 81,7 % para os pacientes com estágio B2.

Os pacientes tratados com radioterapia apresentaram uma curva de sobrevida pior do que a daqueles tratados com prostatectomia radical, com sobrevidas de 5 e 10 anos de 79,8% e 53,9%, comparadas com sobrevidas de, respectivamente, 96,5% e 76,9%, para os pacientes cirúrgicos (Figura 4).

Com relação à cor da pele, as curvas de sobrevida também foram estatisticamente diferentes (log-rank, $p < 0,05$) com sobrevidas em 5 anos de 96,1% para negros e pardos e de 84,6% para brancos. Os pacientes analfabetos ou com primeiro grau incompleto tiveram sobrevidas piores do que indivíduos com maior escolaridade (log-rank, $p < 0,05$). Entre pacientes com cor da pele negra ou parda, verificou-se maior percentual de analfabetos ou com 1º grau incompleto (qui-quadrado: $p = 0,04$). As curvas de sobrevida estratificadas pelo ano de início do tratamento (1990-94 ou 1995-99) não apresentaram diferenças com significância estatística com o teste log-rank.

Na análise univariada, indivíduos com primeiro grau completo, segundo grau ou superior, tiveram um risco 50% menor de ir a óbito por câncer de próstata

para cada ano de seguimento (IC 95%: 0,28 a 0,96), quando comparados aos pacientes analfabetos e com primeiro grau incompleto. Porém, quando ajustados por faixa etária, valor de PSA e pontuação de Gleason, esta diferença perde a significância estatística, indicando que a escolaridade não acrescentou informação na predição do prognóstico, quando estas variáveis são incluídas na análise.

Não houve nenhum óbito entre os pacientes na faixa etária de 50 a 54 anos e a faixa etária com pior prognóstico foi a de 70 anos ou mais, na qual os pacientes tiveram um risco, de morrer pelo câncer, quase quatro vezes maior (*IC 95%: 1,244 a 10.9) do que os pacientes com idades entre 50 e 59 anos.

Pacientes cujo tratamento inicial foi a radioterapia apresentaram, na análise univariada, um risco quase quatro vezes maior de ir a óbito por câncer de próstata para cada ano de seguimento (IC 95%: 1,83 a 7,64) comparado aos que fizeram cirurgia. Todavia, este efeito atribuído ao tratamento perde a significância, quando ajustado por faixa etária, valor de PSA, pontuação de Gleason, estágio e cor, mostrando que a diferença atribuída aos tratamentos, deve-se, na verdade, a uma diferença no risco basal dos pacientes, que é explicado por diferenças nas outras variáveis.

O ano de tratamento não mostrou efeito significativo na análise univariada (IC 95%: 0,40 a 1,38), indicando que as modificações nas técnicas terapêuticas utilizadas, ao longo da década de 1990, não tiveram um impacto na sobrevivência na coorte estudada.

O estadiamento, pela classificação de Jewett, não apresentou significância estatística na análise univariada (tabela 2), em virtude do pequeno número de indivíduos classificados como A2. Porém, na análise multivariada, o efeito do estadiamento B2 passa a ser significativo, indicando um risco quase três vezes maior de morrer por câncer de próstata para cada ano de seguimento, quando comparados a indivíduos com tumores classificados como B1 (tabela 2).

Outras categorias que apresentaram efeito estatisticamente significativo na análise multivariada foram: cor negra ou parda, grau moderado de diferenciação histológica do tumor primário e PSA pré-tratamento de 40 ng/ml ou mais. Indivíduos com cor negra ou parda apresentaram um risco, de morrer por câncer

de próstata, 60% menor do que indivíduos de cor branca, para cada ano de seguimento (tabela 2). Pacientes com tumores moderadamente diferenciados tiveram um risco de morrer, por câncer de próstata, 58 % menor, quando comparados a pacientes com tumores pouco diferenciados à apresentação. Já os pacientes com PSA pré-tratamento de 40 ng/ml ou mais, tiveram risco quase quatro vezes maior do que os pacientes com valores menores deste marcador (tabela 2).

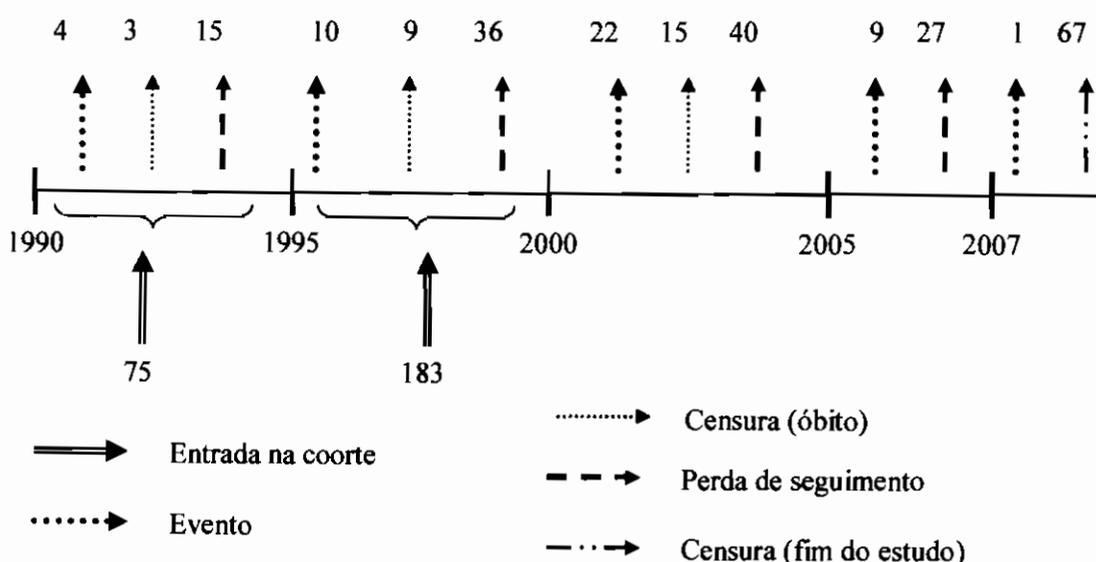


Figura 1- Esquema representativo do seguimento dos pacientes na coorte.

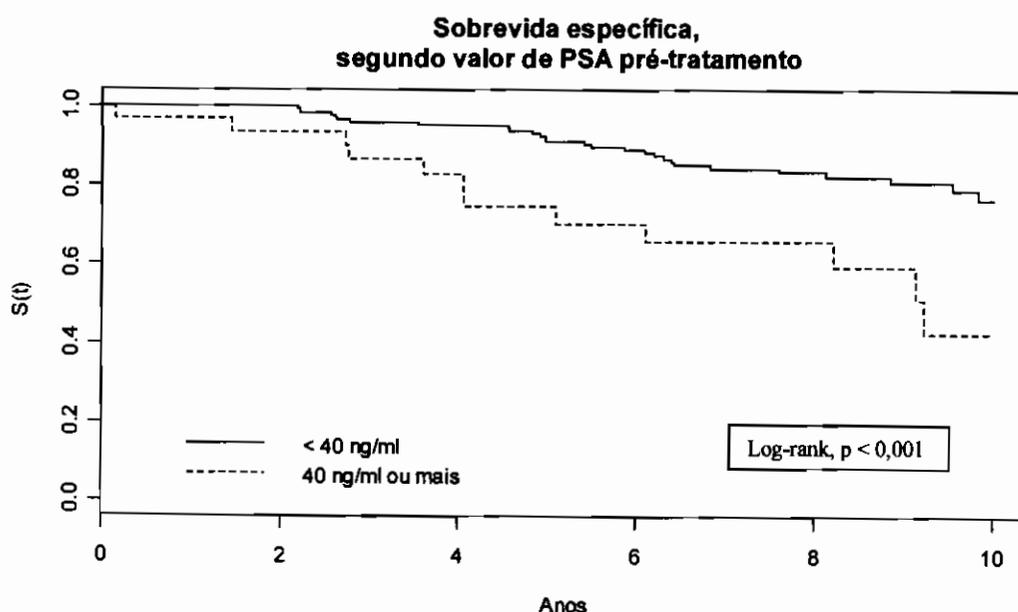


Figura 2- Curva de sobrevida estratificada por valor de PSA pré-tratamento.

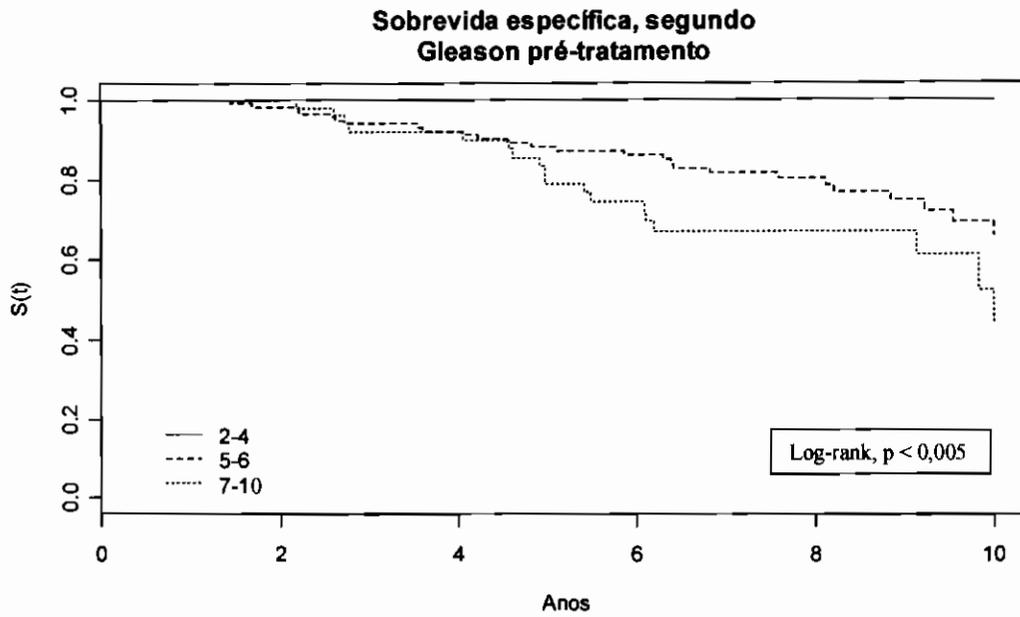


Figura 3- Curva de sobrevida estratificada pelo grau de diferenciação histológica (Gleason) pré-tratamento.

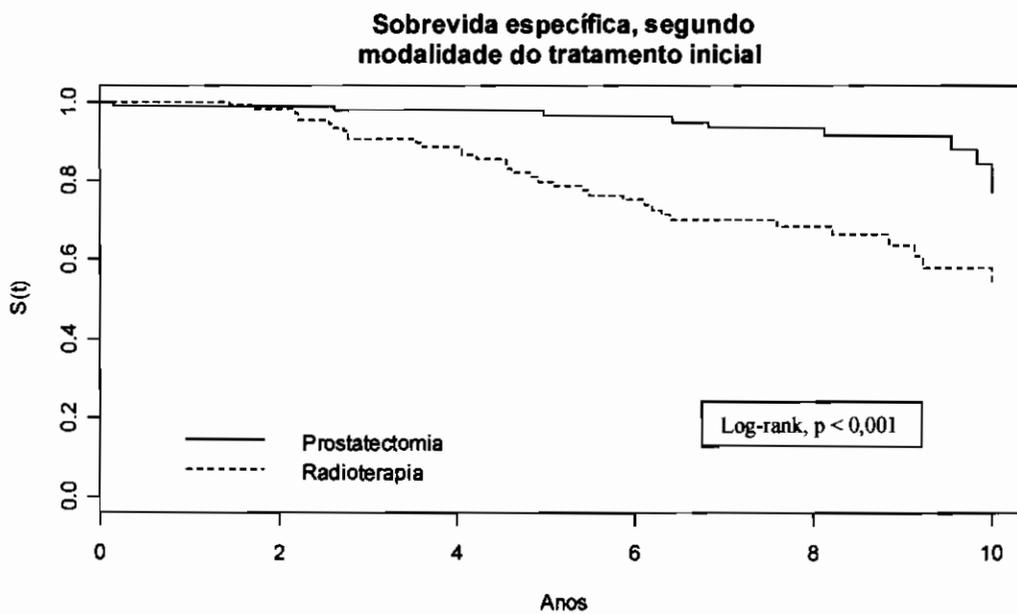


Figura 4- Curva de sobrevida estratificada pela modalidade do tratamento inicial.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes da coorte estudada.

Variável	N	% *	Óbito (N)**	%
Faixa etária				
50 a 59	40	15,5	4	8,7
60 a 69	125	48,4	20	43,5
70 a 79	80	31,0	19	41,3
80 ou mais	13	5,0	3	6,5
Cor				
Branca	194	75,2	39	84,8
Negra	16	6,2	1	2,2
Parda	48	18,6	6	13,0
Nacionalidade				
Brasileira	237	91,9	42	91,3
Portuguesa	13	5,0	3	6,5
Outras	8	3,1	1	2,2
Município de Residência				
Rio de Janeiro	149	57,8	26	56,5
Outros	109	42,2	20	43,5
Grau de Instrução				
Analfabeto	8	3,2	2	4,5
1o grau incompleto	101	40,2	26	59,1
1o grau completo	52	20,7	7	15,9
2o grau completo	52	20,7	5	11,4
Superior	38	15,1	4	9,1
PSA (em ng/ml)				
4 ou menor	24	9,8	3	7,0
Entre 4,1 e 10	80	32,5	12	27,9
Entre 10,1 e 20	69	28,0	9	20,9
Entre 20,1 e 40	40	16,3	6	14,0
Maior que 40	33	13,4	13	30,2
Estádio Clínico Jewett-Withmore				
A2	4	2,0	2	5,3
B1	76	38,6	10	26,3
B2	117	59,4	26	68,4
Grau de diferenciação histológica				
Bem Diferenciado	42	16,9	0	0,0
Moderadamente Diferenciado	144	58,1	26	59,1
Pouco Diferenciado	62	25,0	18	40,9
Classificação de Gleason				
2 a 4	29	18,1	0	0,0
5 a 6	79	49,4	11	45,8
7	34	21,3	8	33,3
8 a 10	18	11,3	5	20,8
Gleason Primário				
1 a 3	125	80,1	15	68,2
4 ou 5	31	19,9	7	31,8
Modalidade do primeiro tratamento				
Radioterapia Externa	132	51,2	34	73,9
Prostatectomia Radical Retropúbica	103	39,9	10	21,7
Outros	23	8,9	2	4,3
Ano do início do tratamento				
1990-1994	75	29,1	17	37,0
1995-1999	183	70,9	29	63,0

* Excluindo os pacientes sem informação para cada variável

** Apenas óbitos cuja causa básica foi o câncer de próstata

Tabela 2 - Hazard Ratios associados aos fatores prognósticos incluídos no modelo final.

Variável	HR*	IC 95%	HR**	IC 95%
PSA (em ng/ml)				
Menor que 40	1		1	
Maior ou igual a 40	2,99	(1,56 - 5,74)	3,75	(1,68 - 8,37)
Grau de diferenciação histológica				
Pouco Diferenciado (Gleason 7-10)	1		1	
Moderadamente Diferenciado (Gleason 5 e 6)	0,58	(0,32 - 1,07)	0,42	(0,19 - 0,92)
Bem Diferenciado (Gleason de 2-4)***	0,73 x 10 ⁻⁸	(0 - Inf)	0,29 x 10 ⁻⁸	(0 - Inf)
Estádio Clínico Jewett-Withmore				
B1	1		1	
B2	2,08	(1,00 - 4,31)	2,96	(1,27 - 6,89)
A2	4,28	(0,93 - 19,68)	2,35	(0,43 - 12,72)
Cor				
Branca	1		1	
Negra ou Parda	0,44	(0,20 - 0,98)	0,4	(0,16 - 0,98)

* HR: Hazard ratio bruto

**HR: Hazard ratio ajustada por todas as variáveis da tabela e por faixa etária

***Categoria onde não houve nenhum evento durante o seguimento

Discussão

O número elevado de perdas, especialmente quando considerado a sobrevida em 10 anos, certamente gera imprecisão nas estimativas para tempos de seguimento mais longos. No entanto, para estudar a mortalidade específica de uma doença com sobrevida longa e que acomete indivíduos em faixas etárias, em que a presença de comorbidades e de causas de morte competitivas são muito comuns, foi decidido que as fontes de informação seriam exclusivamente médicas, para não enviesar as estimativas em função de má classificação da causa básica da morte.

Em um estudo de coorte, realizado na Suécia, onde todos os pacientes foram acompanhados pela conduta expectante, sem receber nenhum tratamento inicial, a sobrevida em 15 anos de pacientes, com tumor palpável ao diagnóstico, foi de 80,3%, sendo, portanto, superior à sobrevida em 10 anos da coorte estudada⁶. Grande parte desta diferença deve ser explicada pela maior prevalência de tumores bem diferenciados, no momento do diagnóstico, naquela

coorte (66%), em comparação à coorte estudada, onde apenas 17% dos tumores eram bem diferenciados, percentual semelhante à de outra coorte nacional¹⁷. Na coorte sueca a sobrevida, em 15 anos, foi de 88,9%, 64,5 e 28,6%, respectivamente para pacientes com tumores bem, moderadamente e pouco diferenciados, não sendo muito diferentes das sobrevidas em 10 anos, segundo o grau histológico, na coorte estudada, respectivamente 100%, 66% e 44%. Estudos do *Survival Epidemiology and End Results Program*, nos Estados Unidos, também mostraram uma sobrevida extremamente favorável para pacientes com tumores bem diferenciados, apresentando sobrevida relativa de 100% em 5 anos, para este grupo de pacientes.

Um estudo, com pacientes com cânceres clinicamente localizados submetidos à radioterapia externa em um centro nos EUA, demonstrou sobrevidas específicas em 10 anos de 100%, 94% e 55%, respectivamente para os grupos de baixo, médio e alto risco, segundo fatores prognósticos clínicos¹². Em um estudo conduzido no Uruguai com pacientes tratados com radioterapia de resgate em função de recorrência bioquímica pós-prostatectomia, a sobrevida específica em cinco anos foi de 90%¹⁸. Outro estudo, realizado no mesmo centro, apresentou uma sobrevida específica de 88% em nove anos para 560 pacientes com câncer de próstata localizado, tratados com radioterapia conformal entre 1993 e 2001¹⁹.

Os achados do presente estudo não suportam a teoria de que pacientes mais jovens teriam cânceres mais agressivos e piores sobrevidas, confirmando os achados de estudos mais recentes^{17,20}. É possível que esta idéia se baseasse na existência de viés de diagnóstico entre jovens no passado quando apenas casos sintomáticos eram diagnosticados, o que aumentava o risco de detecção de tumores mais agressivos.

A boa distinção, do prognóstico dos tumores B1 e B2 (tabela 2), demonstra a importância do toque retal, no estadiamento e no manejo dos pacientes com câncer localizado. Embora o pequeno número de pacientes não permita comparar o HR dos pacientes com tumor A2 com os outros grupos, o estudo apresenta fortes indícios da inadequação desta classificação como marcador de bom

prognóstico. A própria definição do estágio A2, ou seja, tumores não palpáveis, com células moderadamente ou pouco diferenciadas, presentes em diversas partes do órgão, já aponta para a falha desta classificação: desprezar o poder prognóstico do grau de diferenciação histológica. A própria classificação TNM 6ª edição, já inclui o grau histológico de tumores moderadamente ou pouco diferenciados como critério de exclusão da categoria de melhor prognóstico (estádio I). Portanto, a melhor regra para a conversão da classificação de Jewett-Whitmore para a TNM seria a classificação dos tumores A2 como "T1a N0 M0 G2, 3-4", ou estágio II.

Não foi possível calcular uma estimativa pontual precisa para a HR, para pacientes com tumores bem diferenciados à biópsia, em virtude de não ter ocorrido nenhum óbito por câncer de próstata nesta categoria. No entanto, como existiam 42 pacientes neste grupo, a não ocorrência de óbitos é um forte indício da excelente capacidade prognóstica desta classificação. A importância deste marcador prognóstico na coorte estudada está em consonância com a literatura científica internacional, que o coloca entre os melhores marcadores existentes^{4,7,9,10}.

Embora o valor de PSA pré-tratamento tenha confirmado ser um valioso preditor do prognóstico de pacientes com câncer clinicamente localizado, os pontos de corte de 4 e 10 ng/ml, utilizados por diversos estudos no exterior, incluindo o de elaboração do nomograma de Partin¹⁰, não tiveram bons resultados na coorte estudada. Uma provável explicação seria a grande difusão do rastreamento com PSA nos EUA, o que diminuiria os valores médios de PSA ao diagnóstico. A mesma diferença é encontrada, quando comparamos a população estudada com a coorte de pacientes tratados com prostatectomia entre 1988 e 2002 em São Paulo, onde o estágio predominante foi o T1c (praticamente 50% dos casos) e apenas 7%, dos valores de PSA pré-tratamento, foi superior à 20ng/ml¹¹.

Os resultados mostram que para pacientes diagnosticados em fases iniciais, os fatores sócio-econômicos analisados não influenciaram o prognóstico. A cor da pele negra ou parda, que poderia funcionar como um *proxy* para variáveis

sócio-econômicas, apresentou efeito contrário ao esperado, apresentando-se como um marcador de bom prognóstico (tabela 2). A HR, do modelo ajustado para a variável cor da pele, indica que esta variável é um preditor independente da sobrevida específica por câncer de próstata, ao contrário do que estudos conduzidos nos EUA têm sugerido^{21,22,23}. Uma hipótese explicativa seria a existência de comportamento biológico mais agressivo, em tumores de indivíduos de cor branca em nossa população, embora a maior proporção de tumores bem diferenciados em negros e pardos (21% contra 14% em brancos) não tenha sido estatisticamente significativa (qui-quadrado: $p=0,21$). Outros estudos devem ser conduzidos, no país, para investigar as diferenças no prognóstico em relação à etnia, bem como suas possíveis causas. Da mesma forma, deve ser incentivada a realização de estudos multicêntricos que possam analisar com maior detalhamento e em diferentes regiões, a evolução clínica dos pacientes com câncer de próstata no Brasil. Assim, seria possível não só avaliar a qualidade do atendimento oferecido pelo Sistema Único de Saúde como também fornecer subsídios para o planejamento de políticas públicas para o controle da doença.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência a Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
2. Nardi AC, Zequi SC, Rios AS et al. Perfil do câncer de próstata no Estado de São Paulo: estudo epidemiológico, setembro de 2004 a setembro de 2005. São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia; 2005.

3. Haese A, Becker C, Noldus J, et al. Human glandular kalikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus nonorgan confined growth of prostate cancer. *J Urol*, 2000; 163: 1491-97.
4. Andrén O, Fall K, Franzén L, et al. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year follow-up in a population based cohort in Sweden. *J Urol*, 2006; 175: 1337-40.
5. Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision making. *Lancet*, 2003; 361: 1045-53.
6. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*, 2004; 219: 2713-19.
7. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond MEH, et al. Prognostic Factors in Prostate Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, 2000; 124: 995-1000.
8. Narayan P, Gajendran V, Taylor S et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995; 46: 205-12.
9. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2003; 24: 4568-71.

10. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58: 843-48.
11. Crippa A, Srougi M, Dall'Oglio MF. A new nomogram to predict pathologic outcome following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2006; 32: 155-64.
12. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M et al. Determinants of Prostate Cancer-Specific Survival After Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer *J Clin Oncol* 2002; 20:4567-4573.
13. Scardino PT et al. Clinical Practice guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 2. 2005. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2006.
14. Armitage P, Berry G. Survival Analysis. In: Armitage P., Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 2a ed. Oxford: Oxford Scientific Publications, 1987.
15. Kleinbaum DG. *Survival Analysis – a Self-Learning Text*. New York: Sorunger-Verlag, 1997.
16. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT et al. *Análise de sobrevivida: teoria e aplicações em saúde*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2005.
17. Antunes AA, Crippa A, Dall'Oglio MF et al.. Age impact in clinicopathologic presentation and the clinical evolution of prostate cancer in patients submitted to radical prostatectomy. *International Braz J Urol* 2006; 32(1): 48-55.
18. Leborgne F, Aguiar S, Mezerra J, Leborgne JH. Irradiación posprostatectomía radical. Confirmación de resultados preliminares previos. *Rev Med Urug* 2006; 22 (4): 293-8

19. Leborgne F, Ortega B, Leborgne F et al. Cáncer localizado de próstata: experiencia de diez años con radioterapia conformal tridimensional. *Rev Med Urug* 2004; 20(3):193-201.
20. Parker CC, Gospodarowicz M, Warde P. Does age influence the behaviour of localized prostate cancer? *BJU International*, 2001; 87: 629–37.
21. Estham JA, Kattan MW. Disease recurrence in black and white men undergoing radical prostatectomy for clinical stage T1-T2 prostate cancer. *J Urol*, 2000; 163(1): 143-5.
22. Kang JS, Maygarden SJ, Mohler JL, Pruthi RS. Comparison of clinical and pathological features in african-american and caucasian patients with localized prostate cancer. *BJU International*, 2004; 93: 1207–10.
23. Nielsen ME, Han M, Mangold L, Humphreys E, Walsh PC, Partin AW, Freedland SJ. Black race does not independently predict adverse outcome following radical retropubic prostatectomy at a tertiary referral center. *J Urol*, 2006; 176: 515-9.

4. Métodos

4.1. Considerações sobre a qualidade das informações

Para melhor compreensão da informação utilizada neste estudo, neste item são feitos alguns comentários a respeito da qualidade das principais variáveis incluídas nas análises.

Classificação de Gleason

Todos os fragmentos de biópsia de pacientes do Instituto Nacional de Câncer são analisados pelos médicos patologistas do departamento de anatomia patológica do próprio INCA (DIPAT). Como grande parte dos pacientes já chega ao INCA com diagnóstico histopatológico, a revisão das peças pelos patologistas da DIPAT é uma conduta de rotina.

Nos casos em que um mesmo paciente apresentava informações sobre a classificação de Gleason do laudo externo e do laudo da DIPAT, era dada preferência à este último. Nos casos em que a classificação de Gleason não foi informada pelo laudo da DIPAT, a classificação do laudo externo foi aceita.

Para 98 pacientes não foi possível encontrar a informação sobre a classificação de Gleason dos fragmentos biopsiados, em nenhum dos dois laudos.

Como os pontos de corte do escore de Gleason que melhor identificaram os grupos prognósticos foram os mesmos utilizados pela Classificação TNM 6ª edição para agrupamento dos tumores em grau de diferenciação, esta informação foi utilizada como substituto da classificação de Gleason, para pacientes sem informação sobre este escore.

PSA pré-tratamento

Foi selecionado, para cada paciente, o valor de PSA dosado em data mais próxima ao tratamento inicial.

Na existência de diversas dosagens em datas semelhantes, foi escolhida aquela obtida a partir de teste feito no próprio INCA ou, na ausência desta, aquela feita pelo mesmo método utilizado pelo INCA.

Pacientes, que realizaram hormônioterapia neoadjuvante anterior à dosagem de PSA, não tiveram estes valores de PSA considerados para o estudo.

O radioimunoensaio era o método utilizado nos primeiros anos da década de 1990 para a dosagem de PSA no INCA, sendo substituído posteriormente pela quimioluminescência. Na coorte estudada, verificou-se que 62 pacientes tiveram seu PSA pré-tratamento dosado através de radioimunoensaio e 76 através de quimioluminescência. Para 88 pacientes não foi possível recuperar a informação sobre o método utilizado na dosagem.

Como não foi encontrado na literatura, nenhum estudo comparando os dois métodos, as seguintes evidências foram utilizadas para embasar a unificação dos resultados de ambos: os dois métodos apresentavam o mesmo ponto de corte sugerido pelos laboratórios para classificação de normalidade; durante o período de transição entre os dois métodos observou-se que os médicos da instituição solicitavam dosagens por ambos, em datas semelhantes, e que o valor destas eram semelhantes.

Cor

Foi dada preferência à informação sobre cor da pele registrada pelo médico que acompanhava o paciente, em sua maioria urologistas ou radio-oncologistas. No caso de ausência desta informação, o registro da informação feito por outro médico era aceito. Na ausência da informação registrada por médicos, foi aceita a classificação fornecida pelos profissionais responsáveis pelo cadastro do paciente no hospital. A classificação utilizada no estudo (branca, negra, parda, amarela ou indígena) era padronizada na instituição e não foi preciso re-classificar nenhum paciente.

Causa básica da morte

O conceito, de causa básica da morte, utilizado foi o de “doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte, ou as circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal” (Brasil. Ministério da Saúde, CFM, CBCD, 2007).

As informações sobre a causa básica da morte foram obtidas nos prontuários dos pacientes no HC I e HC IV (unidade do INCA especializada em cuidados paliativos) e no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Estas mesmas fontes foram utilizadas para a obtenção da data da morte.

O banco do SIM utilizado possuía cobertura apenas para óbitos ocorridos no estado do Rio de Janeiro, de 1991 a 2006 quando qualquer campo estivesse preenchido com um código relativo a qualquer neoplasia. Informações, sobre causa básica da morte, foram buscadas, também, nos prontuários, sendo classificadas pelo próprio pesquisador, seguindo os seguintes critérios: para todos os pacientes procurou-se identificar a origem dos eventos clínicos que levaram à internação e culminaram com a morte do paciente. Pacientes com causa básica da morte desconhecida, mas que apresentavam câncer de próstata metastático, foram considerados como óbito por este câncer, bem como aqueles pacientes que recebiam cuidados paliativos domiciliares.

4.2. Detalhamento dos métodos utilizados na análise de sobrevida

Em virtude de sua grande flexibilidade, não necessitando de suposições sobre a distribuição estatística para o tempo de sobrevida, e como o principal objetivo era a estimação do efeito das covariáveis, o modelo semiparamétrico de riscos proporcionais de Cox foi escolhido.

Primeiramente foram criados modelos univariados. Optou-se por não estratificar os modelos por tipo de tratamento, em função do “n” relativamente pequeno de cada grupo terapêutico.

Os valores de cada variável foram coletados com o máximo de precisão possível, deixando as categorizações somente para o momento das análises. As categorias escolhidas, para cada variável, foram baseadas em pontos de corte clássicos na literatura, bem como na análise das diferenças nas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier estratificadas, verificadas pelo teste log-rank, selecionando-se as categorias que melhor separavam os grupos de risco.

Como critério para seleção das categorias de base para cada variável foi escolhido, quando possível, a categoria de menor risco. Nos casos em que não houve eventos na categoria de menor risco ou quando o número de indivíduos nestas categorias era muito pequeno, optou-se pela escolha de outra categoria como base, a fim de se obter estimativas mais precisas dos efeitos das demais categorias da mesma variável. A seguir são mostrados os detalhes sobre as *hazard ratios* (HR) brutas de cada categoria das variáveis estudadas, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

4.2.1. Modelos univariados

Abaixo (tabela 1), estão apresentadas de forma detalhada as HR brutas referente a cada estrato das variáveis analisadas no estudo.

Tabela 1 - *Hazard Ratios* associados aos fatores prognósticos nos modelos univariados.

Variável / Categoria	Hazard Ratio	Intervalo de Confiança
Faixa Etária		
50-59 anos	Categoria de base	
60-64 anos	2,06	(0,64 - 6,60)
65-69 anos	1,78	(0,55 - 5,69)
70-74 anos	2,74	(0,83 - 9,07)
75-79 anos	4,3	(1,33 - 13,90)
80 anos e mais	8,55	(1,84 - 39,64)
Idade (contínua)	1,08	(1,03 - 1,13)
Grau de Instrução		
Analfabeto/1º Grau incompleto	Categoria de base	
1o/2o Grau ou Superior	0,518	(0,279 - 0,96)
Raça/Cor		
Branca	Categoria de base	
Negra ou Parda	0,44	(0,197 - 0,984)
PSA		
PSA < 40 ng/ml	Categoria de base	
PSA >= 40 ng/ml	2,99	(1,56 - 5,74)
Grau de diferenciação		
Pouco diferenciado	Categoria de base	
Moderadamente diferenciado	0,58	(0,32 - 1,07)
Bem diferenciado*	0,73 x 10 ⁻⁸	(0 - Inf)
Gleason Primário		
1 a 3	Categoria de base	
4 ou 5	2,44	(0,992 - 6,01)
Estádio Clínico		
B1	Categoria de base	
B2	2,08	(0,998 - 4,31)
A2	4,28	(0,933 - 19,68)
Modalidade de Tratamento		
Prostatectomia	Categoria de base	
Radioterapia	3,74	(1,83 - 7,64)
Ano do Início do Tratamento		
1990 - 1994	Categoria de base	
1995 - 1999	0,741	(0,398 - 1,38)

*Categoria onde não houve nenhum evento durante o seguimento.

4.2.2. Modelos multivariados

Para seleção de variáveis para os modelos multivariados foram utilizados dois critérios: a relevância do valor prognóstico da variável na literatura e a significância estatística das HR brutas de cada variável nos modelos univariados.

A variável faixa etária foi mantida em todos os modelos para ajuste. As outras variáveis foram adicionada uma a uma, sendo mantidas apenas aquelas com efeito estatisticamente significativo.

As categorias utilizadas foram as seguintes:

Faixa etária: 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80 anos e mais.

PSA: menor do que 40ng/ml e maior ou igual a 40ng/ml.

Gleason: bem diferenciado (Gleason de 2 a 4); moderadamente diferenciado (Gleason de 5 ou 6) e pouco diferenciado (Gleason de 7 a 10).

Escolaridade: analfabeto ou 1º grau incompleto; 1º grau, 2º grau ou superior completos.

Estádio Clínico: A2, B1 e B2.

Cor: negra ou parda e branca.

A partir da definição de variáveis para compor o modelo final, a inclusão de cada uma delas deu-se na ordem explicitada no Quadro 2.

Quadro 2 - modelos multivariados

Modelo 1: faixa etária

Modelo 2: faixa etária + PSA

Modelo 3: faixa etária + PSA + Gleason

Modelo 4: faixa etária + PSA + Gleason + escolaridade

Modelo 5: faixa etária + PSA + Gleason + Estádio Clínico

Modelo 6 (final): faixa etária + PSA + Gleason + Estádio Clínico + Cor

Modelo 7: faixa etária + PSA + Gleason + Estádio Clínico + Cor + Tratamento

O efeito prognóstico da escolaridade não teve significância estatística no modelo com as variáveis faixa etária, Gleason e PSA, sendo excluída dos modelos seguintes.

O modelo 6 foi o escolhido. Este modelo apresentava 180 pacientes, em virtude dos valores *missing* nas diversas variáveis excluídas.

Quando a variável "modalidade de tratamento" foi adicionada ao modelo 6, esta não teve mais um efeito estatisticamente significativo.

4.2.3. Comparação de modelos.

Para a comparação dos modelos multivariados foi realizada a análise da função desvio (*deviance*) para modelos aninhados e sem valor ignorado em nenhuma variável selecionada. Portanto, os mesmos 180 pacientes foram incluídos em todos os modelos comparados. Os modelos comparados foram os modelos 1, 2, 3, 5 e 6 (Quadro 2).

A tabela 2 descreve as principais saídas do R, na comparação dos modelos. Observa-se que o modelo 5 (que adicionava a variável estádio), não foi significativamente melhor do que o modelo anterior, sem esta variável ($p=0,086$). Optou-se, no entanto, em manter esta variável no modelo final, em virtude de sua relevância clínica. Além disso, o fato de a categoria A2 ter apenas 4 indivíduos teve influência neste resultado. Esta categoria não foi agrupada à categoria imediatamente superior (B1), pois apresentou indícios de representar um prognóstico muito pior, já que 50% destes pacientes foram a óbito em função do câncer de próstata no período de seguimento.

Tabela 2 – Análise da função desvio

Modelo	Df *	Deviance	P(> Chi)
2	1	7.493	0.006
3	2	16.011	0.0003336
5	2	4.900	0.086
6	1	4.449	0.035

* Graus de Liberdade.

4.2.4. Análise de resíduos para os modelos de Cox

Para a utilização do modelo de Cox, o pressuposto da proporcionalidade do efeito (HR) de cada variável ao longo do tempo deve ser observado (pressuposto da proporcionalidade dos riscos). Isto é, deve-se ter evidências da constância do efeito das covariáveis ao longo de todo o tempo de segmento. Caso haja associação do efeito de alguma covariável com o tempo, este pressuposto é violado.

Para investigação deste pressuposto, para cada uma das variáveis independentes incluídas no modelo final (modelo 6), foi realizada a análise gráfica dos resíduos de Schoenfeld (figura1).

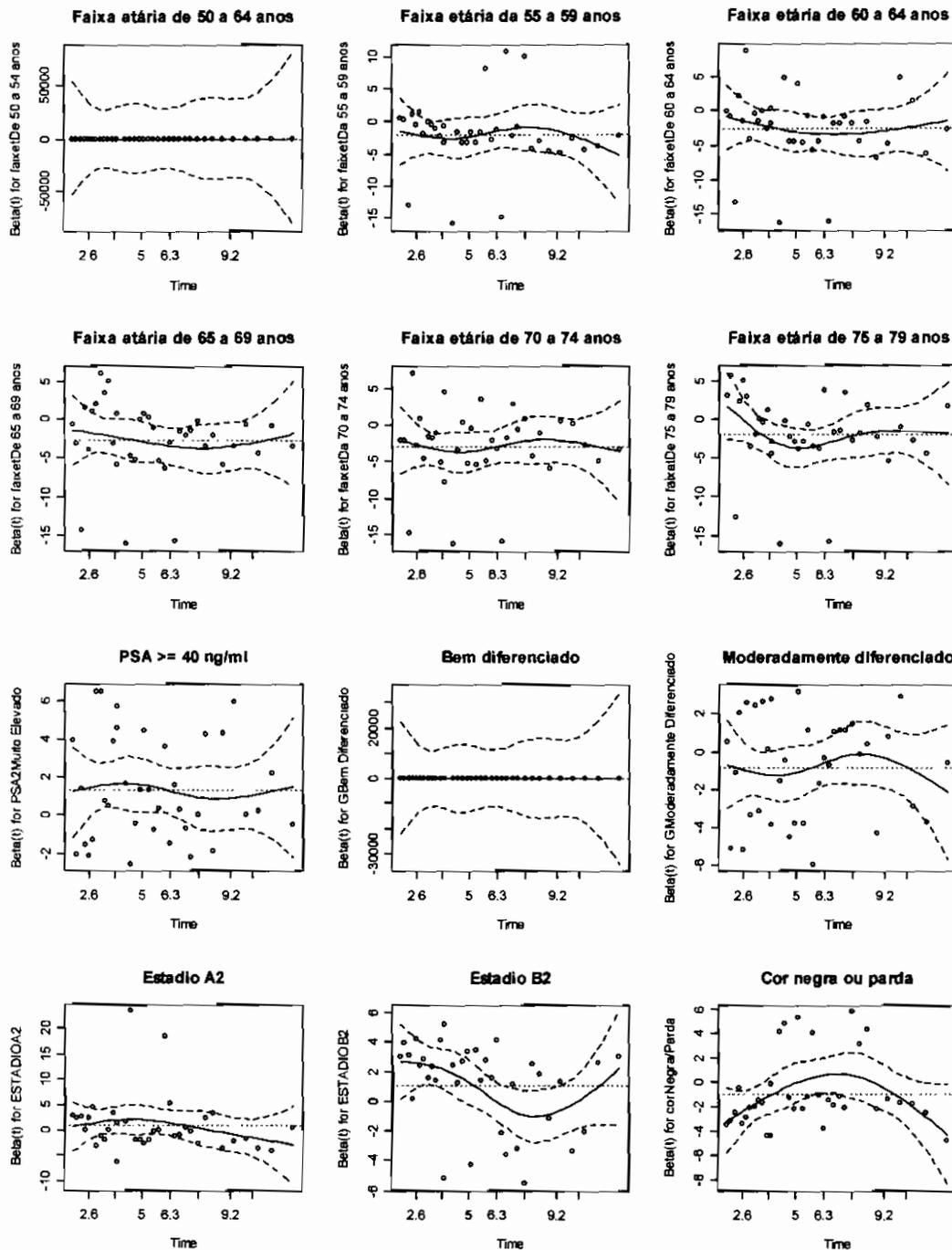


Figura 1- Gráficos dos resíduos de Schoenfeld para o modelo final*.

* Foi utilizada a escala de tempo *default* do R (complementar da função de sobrevivência do estimador de Kaplan-Meier).

Enquanto, o aspecto oscilatório (em torno da linha horizontal pontilhada) da maioria dos gráficos de resíduos, indica a ausência de associação do efeito das covariáveis com o tempo, os gráficos das variáveis cor da pele e estádio sugerem uma relação quadrática do efeito destas covariáveis com o tempo (Figura 1).

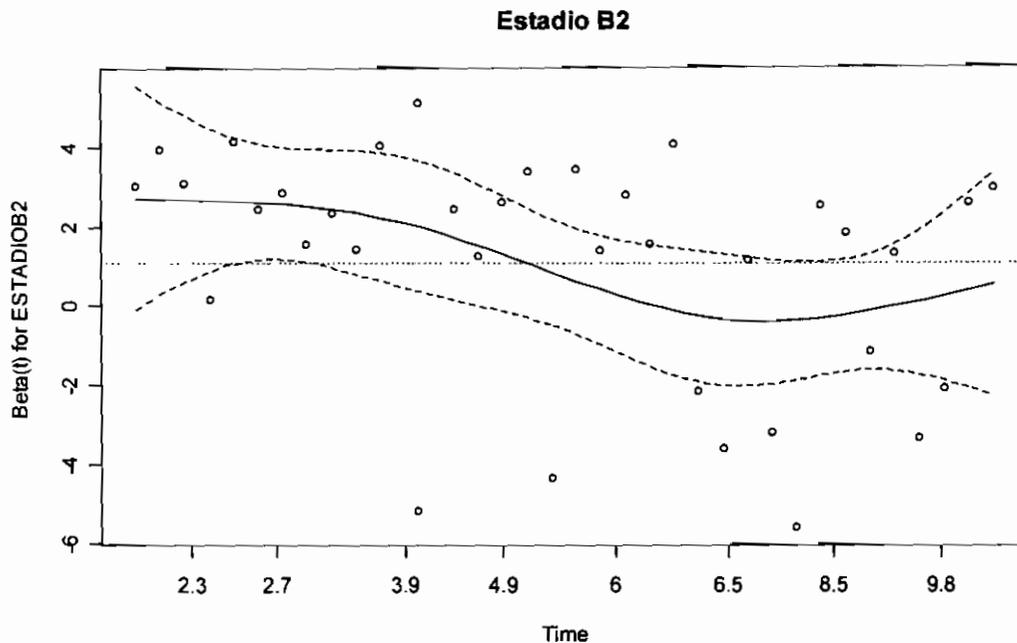


Figura 2 - Resíduos de Schoenfeld, com a escala rank para o estrato B2 da variável estádio

O padrão de associação com o tempo para estádio e cor da pele, que aparecia na escala *default* (figuras 1 e 3) foi substancialmente modificado com o uso da escala *rank* para a representação gráfica do tempo de seguimento (figuras 2 e 4). A escala *rank* facilita a análise gráfica dos Resíduos de Schoenfeld quando os tempos de ocorrência do evento são muito dispersos (relativamente poucos eventos são observados) com sobrevidas muito longas.

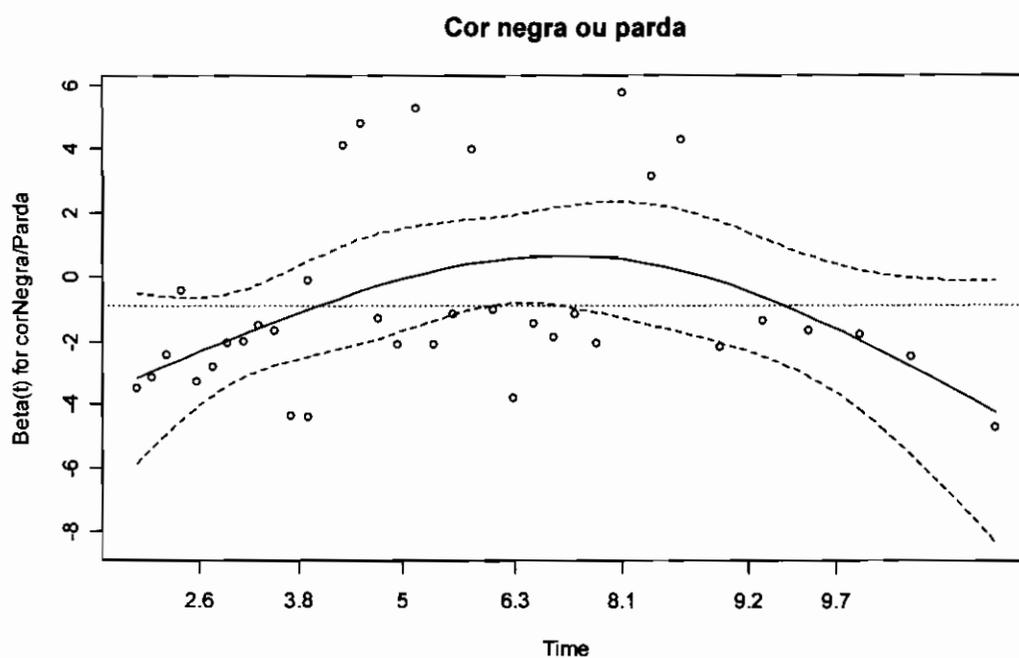


Figura 3 – Resíduos de Schoenfeld com escala de tempo *default* para o estrato negra/parda da variável cor.

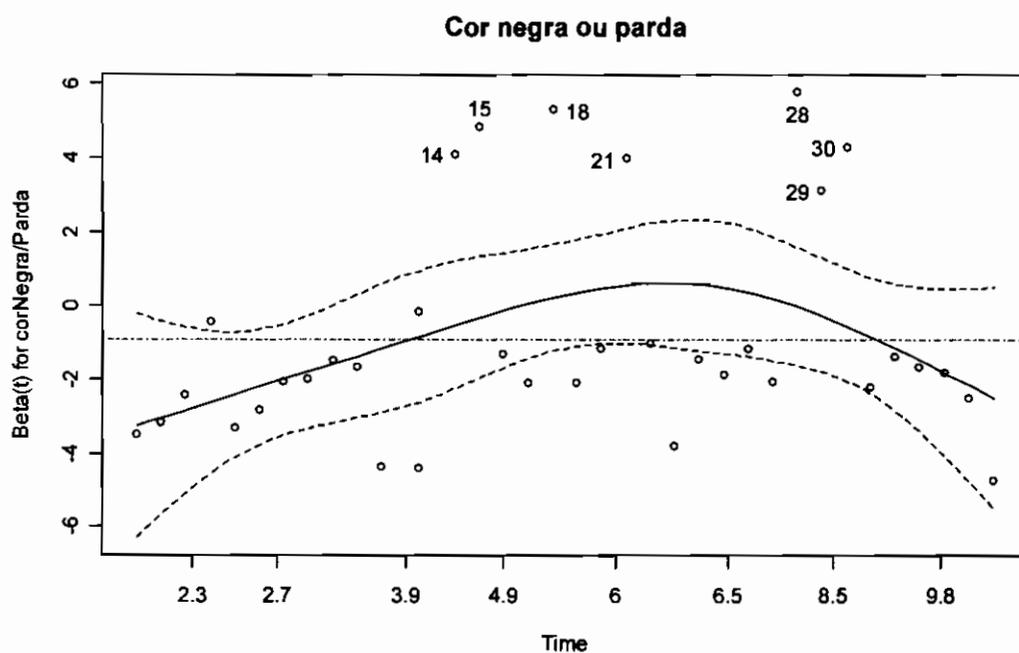


Figura 4 – Resíduos de Schoenfeld com escala de tempo *rank* para o estrato negra/parda da variável cor (*outliers* assinalados).

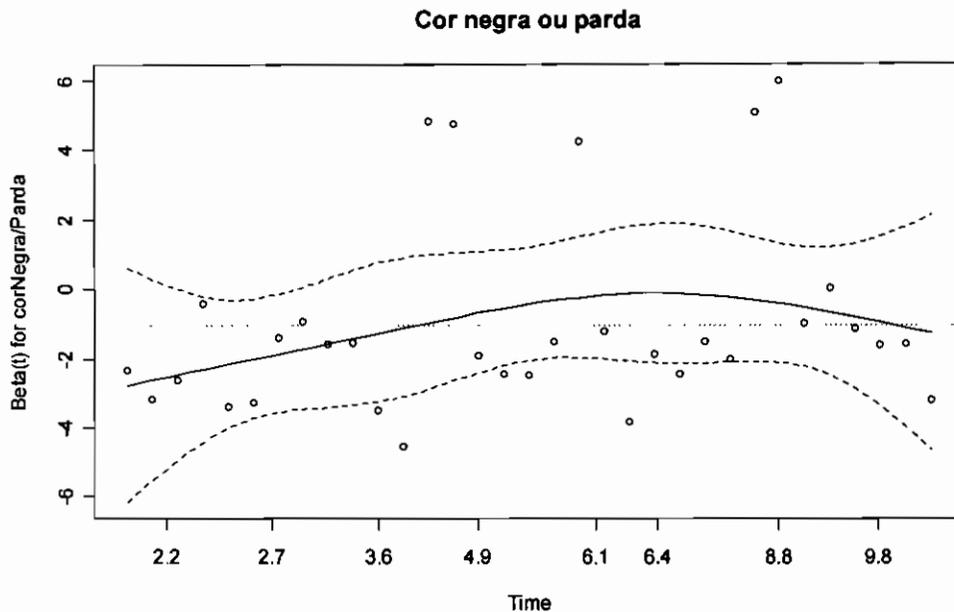


Figura 5 – Resíduos de Schoenfeld com escala de tempo rank para o estrato negra/parda da variável cor (modelo sem *outliers*).

Com o uso da escala rank o aspecto da curva fica menos sugestivo de quebra do princípio dos riscos proporcionais do modelo de Cox, para a categoria “Negro/Pardo” da variável cor da pele (figuras 3 e 4). Mesmo assim, a curva tem um aspecto que deixa dúvidas sobre a existência de uma associação quadrática do efeito da covariável com o tempo, provavelmente pela influência dos sete pontos assinalados na figura 4. Esta influência é ratificada pela análise dos resíduos de Schoenfeld para o modelo com exclusão dos indivíduos considerados como *outliers* (figura 5), identificados através dos pontos influentes evidenciados na análise dos resíduos *martingale* e *score*. É importante ressaltar, também, que a estimativa pontual está dentro dos intervalos de confiança do alisamento *lowess* dos resíduos, representados pelas linhas pontilhadas de cor preta na figura 4 e 5.

Avaliação do efeito de pontos aberrantes (pontos influentes ou *outliers*)

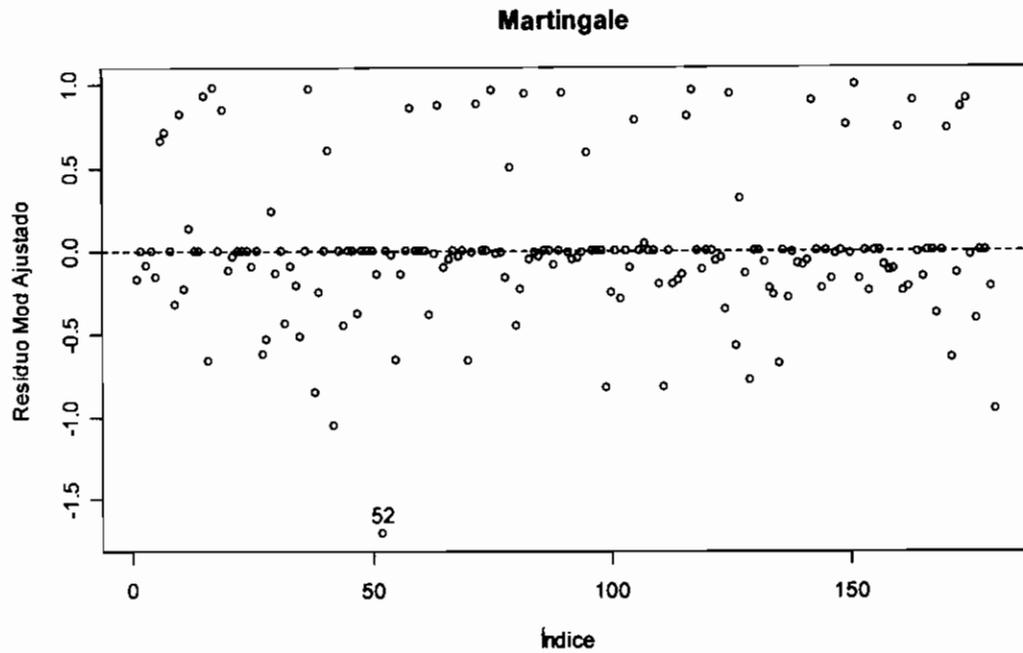


Figura 6 – Resíduos *martingale* do modelo escolhido versus índice do indivíduo.

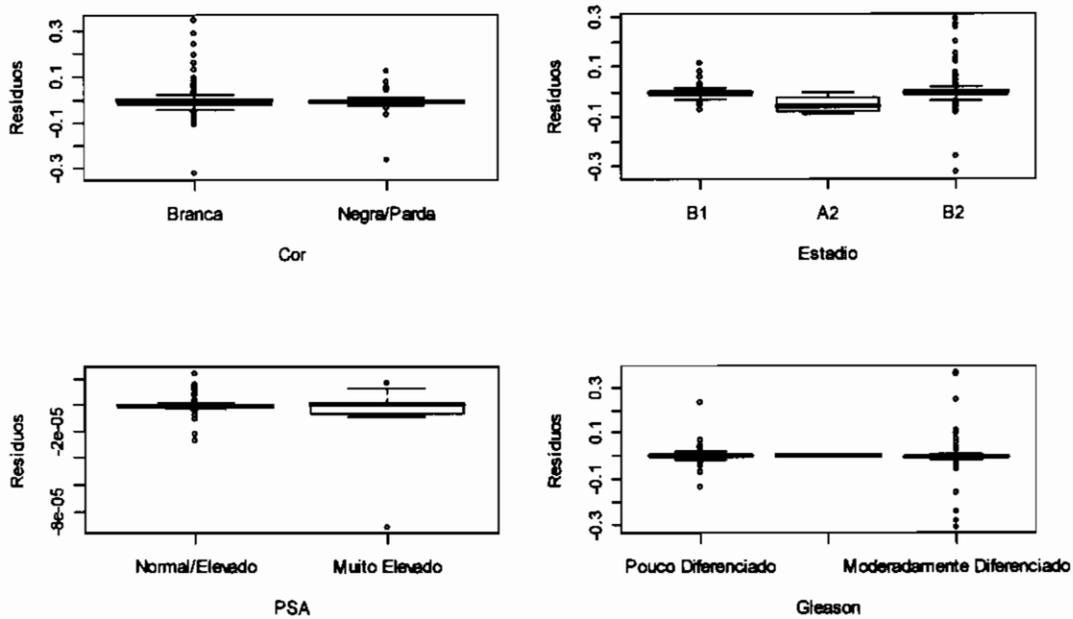


Figura 7 – Resíduos *score* para as variáveis do modelo escolhido.

4.2.5. Qualidade do ajuste dos modelos

Poder explicativo (R^2)

O poder explicativo do modelo escolhido foi de 26,69% ($R^2= 0,221$; máximo possível= 0,828), que pode ser considerado como um bom ajuste para modelos de sobrevida, onde os longos tempos de seguimento e as variações não explicadas entre os tempos de sobrevida dos indivíduos limitam o poder explicativo de qualquer modelo estatístico. Ajustando-se um modelo sem os *outliers*, apontados pelos resíduos *escore* e *martingale*, o poder explicativo do modelo escolhido foi de 32,54% ($R^2=0,262$; máximo possível= 0,805).

Análise gráfica pela sobrevida por índice prognóstico

* A linha sólida representa o modelo ajustado e a linha pontilhada a estimativa de Kaplan-Meier

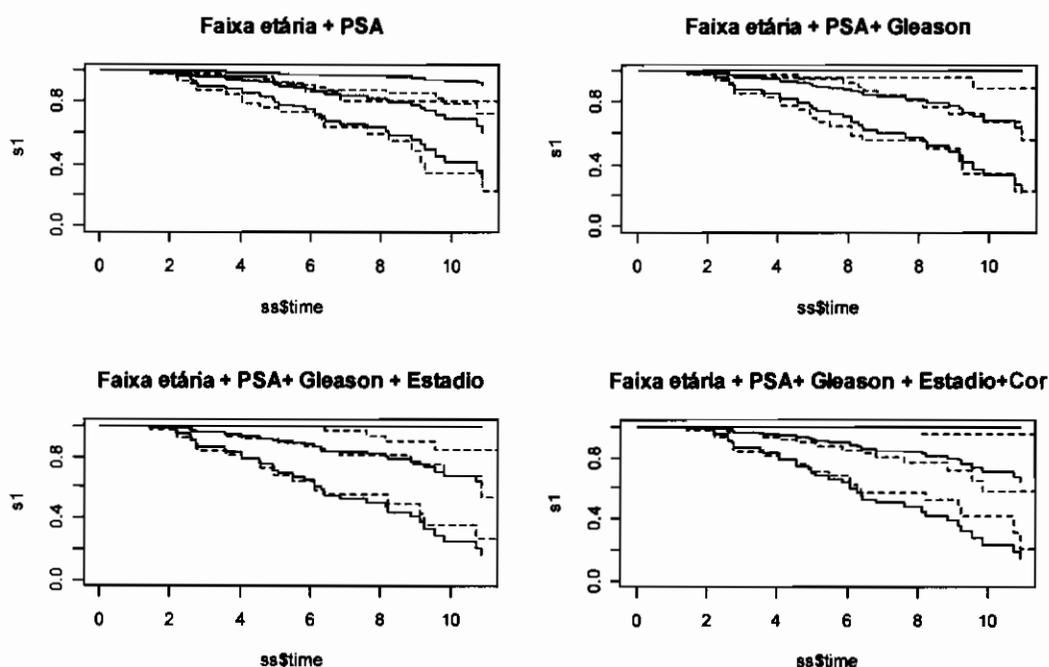


Figura 8 - Gráficos de sobrevida estratificado por índice prognóstico para avaliação do ajuste global de quatro modelos diferentes*

O índice de prognóstico (IP) foi criado para cada indivíduo do estudo através da soma de cada covariável multiplicadas pelos coeficientes de regressão do modelo ajustado (Carvalho et al, 2005). Posteriormente, todos os indivíduos foram estratificados em grupos de tamanhos semelhantes (alto, médio e baixo risco) de acordo com o valor de seu IP. O modelo de Cox melhor ajustado é aquele que melhor separa as curvas dos três grupos prognósticos. Além disso, as três curvas geradas pelo modelo devem estar sobrepostas às curvas geradas pelo estimador de Kaplan-Meier.

A análise gráfica revela que o modelo final produz um ajuste melhor do que os anteriores (figura 8). Este modelo diferencia bem os três grupos criados pelo valor do IP. Outro sinal de bom ajuste global é a grande sobreposição das linhas pontilhadas (estimativa de Kaplan-Meier) com as linhas sólidas (modelo ajustado).

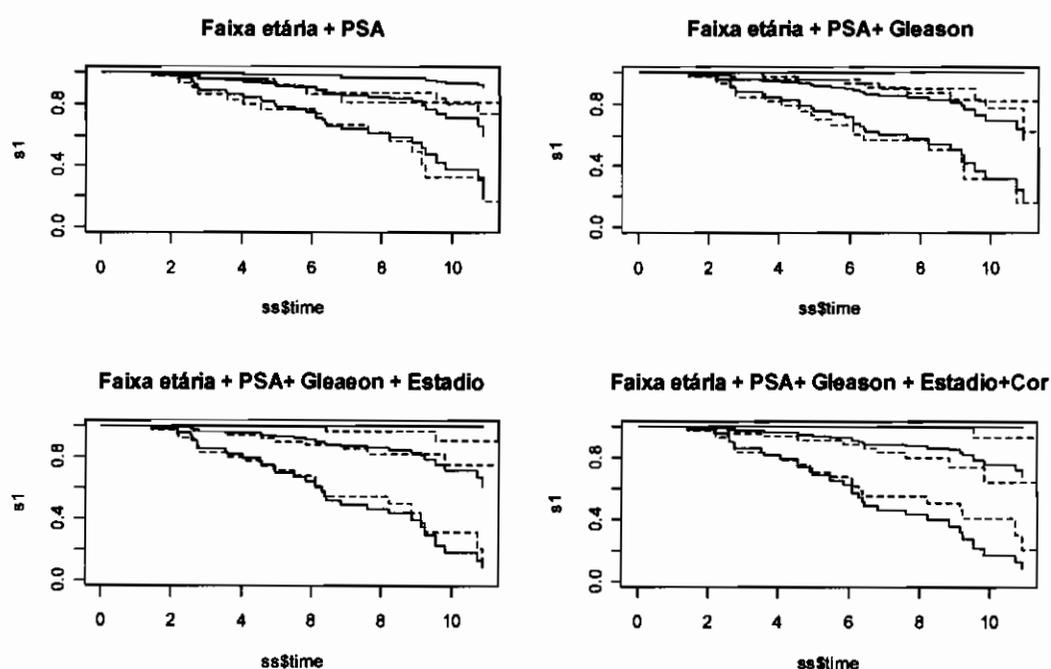


Figura 9 - Gráficos de sobrevida estratificado por índice prognóstico para avaliação do ajuste global de quatro modelos diferentes (modelos sem os outliers)

Os gráficos de sobrevivência, estratificados por IP dos modelos sem *outliers* (figura 9), não revelam grandes mudanças no ajuste global, em relação aos gráficos dos modelos com *outliers* (figura 8). Optou-se, então, por não retirar estes *outliers* do modelo final escolhido.

5. Conclusões

Os resultados do presente estudo corroboram a importância do toque retal na avaliação prognóstica do paciente com câncer de próstata, diferenciando nódulos localizados (estádio B1) de acometimentos mais extensos do órgão (estádio B2). Já os tumores impalpáveis devem ser classificados de acordo com seu grau de diferenciação histológica, não sendo adequado classificar tumores moderadamente ou pouco diferenciados como estágio I, ou em grupos de melhor prognóstico.

As diferenças, entre os resultados de sobrevida específica após radioterapia externa e prostatectomia radical, devem-se a diferenças nos riscos de base destes dois grupos de pacientes, desfavorecendo os pacientes tratados com radioterapia. Apenas com ensaios clínicos aleatorizados, bem conduzidos, onde as melhores técnicas atuais fossem utilizadas para ambas as modalidades terapêuticas, seria possível concluir qual é o tratamento mais adequado para pacientes sem contra-indicações para ambos.

A diferença dos valores de PSA, da coorte estuda com relação aos encontrados em estudos conduzidos em outros centros no Brasil e no exterior, pode ter dificultado à utilização de alguns pontos de corte de valor prognóstico utilizado nestes estudos. Estas diferenças são indícios da necessidade de se conhecer as características dos pacientes de cada hospital, antes de se aplicar nomogramas construídos a partir de outras populações e da importância dos estudos de validação de nomogramas em diferentes populações.

A classificação de Gleason confirmou seu papel fundamental na avaliação pré-tratamento dos pacientes com câncer localizado. Porém, devido ao seu elevado grau de subjetividade, a classificação de Gleason deve ser alvo constante de treinamentos para médicos patologistas em nosso sistema de saúde de forma a garantir sua validade. Além disso, novos marcadores como o percentual do tecido biopsiado acometido pelo câncer, são de fácil execução e de comprovado valor prognóstico e devem ser incorporados à rotina dos serviços de anatomia patológica do país.

Os achados do presente estudo não corroboram com a hipótese de que pacientes mais jovens teriam cânceres mais agressivos e piores sobrevidas, confirmando os achados de estudos mais recentes. Possivelmente esta teoria se baseasse na existência de viés de diagnóstico entre os pacientes mais jovens, ocorrido no passado quando a maioria dos casos era diagnosticada em virtude de apresentarem sintomas, o que aumentava o risco de detecção de tumores mais agressivos. Enquanto, para pacientes mais idosos, o achado de cânceres incidentais em peças de ressecção transuretral da próstata (tratamento para hiperplasia benigna prostática) e a submissão mais freqüente ao exame pelo toque retal, propiciavam diagnósticos mais precoces, levando a uma falsa impressão sobre o papel da idade como marcador prognóstico independente.

A antiga teoria de que indivíduos de cor negra possuíam pior prognóstico, no câncer de próstata localizado, quando comparados aos de cor branca, tem sido questionada por estudos feitos em centros de acesso eqüitativo, nos EUA, que mostram não haver diferença significativa no prognóstico, quando outros fatores conhecidos são controlados. Todavia, o presente estudo evidenciou a existência de um melhor prognóstico para pacientes de cor negra e parda, quando comparados aos de cor branca. Estas diferenças devem ser melhor investigadas em outros estudos nacionais, tanto do ponto de vista de confirmação destes achados, quanto da exploração de possíveis mecanismos causais.

Apesar de se conhecer a relevância dos fatores prognósticos no manejo dos pacientes com câncer de próstata localizado, faltam estudos de validação ou construção de nomogramas para estimativa do prognóstico de pacientes diagnosticado em fases iniciais no Brasil. Estudos conduzidos em populações mais específicas, com estratificação por tipo de tratamento e realizados em diferentes centros de tratamento, poderão gerar classificações mais adequadas ao perfil dos pacientes brasileiros e com grande aplicabilidade para a prática clínica.

6. Referências

Antunes AA, Crippa A, Dall'Oglio MF et al. Age impact in clinicopathologic presentation and the clinical evolution of prostate cancer in patients submitted to radical prostatectomy. *International Braz J Urol*. 2006; 32(1): 48-55.

American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta: American Cancer Society; 2007.

Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Fine J. Validation of prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation. *J Urol*, 2004; 171: 2221-5.

Albertsen PC. Localized prostate cancer and DNA ploidy. *JAMA*, 2005; 294: 1207. (Author reply)

Andrén O, Fall K, Franzén L, et al. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year follow-up in a population based cohort in Sweden. *J Urol*, 2006; 175: 1337-40.

Armitage P, Berry G. *Survival Analysis*. In: Armitage P., Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 2a ed. Oxford: Oxford Scientific Publications, 1987.

Axelsson AB, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl Med*, 2005; 352:1977-84.

Babaian R, Bahnson RR, Barry M. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection v 1.2005*. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2005.

Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, et al. Characteristics of Insignificant Clinical T1c Prostate Tumors: A Contemporary Analysis. *Cancer*, 2004; 101:2001-5.

Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 1996; 156(4):1511-6.

Billis A. Update on the Gleason Grading System for Prostate Cancer: Results of an International Consensus Conference of Urologic Pathologists (editorial). *International Braz J Urol*, 2006; 32 (2): 238.

Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond MEH, et al. Prognostic Factors in Prostate Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, 2000; 124: 995-1000.

Brassell SA, Kao TC, Sun L, Moul JW. Prostate-specific antigen versus prostate-specific antigen density as predictor of tumor volume, margin status, pathologic stage, and biochemical recurrence of prostate cancer. *Urology*, 2005; 66: 1229–33.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Federal de Medicina. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. Declaração de óbito: documento necessário e importante -2ª ed.- Brasília, Ministério da Saúde, 2007

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência a Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999. Rio de Janeiro: INCA; 2002a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência a Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Programa nacional de Controle do Câncer de Próstata: documento do consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2002b.

Brasil. Ministério da Saúde . Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Registros Hospitalares de Câncer: rotinas e procedimentos. Rio de Janeiro: INCA; 2000.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência a Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N et al. Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *Urology* 2005; 66: 1060–5.

Bumheida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan M. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagnostic Pathology* 2006; 1: 4.

Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107(5): 797-803.

Bunker CH, McDonald AC, Evans RW, de la Rosa N, Boumosleh JM, Patrick AL. A randomized trial of lycopene supplementation in Tobago men with high prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2007; 57(2): 130-7.

Burton JL, Oakley N, Anderson JB. Recent advances in the histopathology and molecular biology of prostate cancer. *BJU International*, 2000; 85: 87-94

Cancer Council Australia, The. National Prevention Policy 2004-2006. Screening to detect cancer early – prostate cancer. The Cancer Council Australia; 2004.

Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology*, 1999; 53: 126-30.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT et al. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2005.

Cheng L, Bergstralh EJ, Scherer BG et al. Predictors of cancer progression in T1a Prostate Adenocarcinoma. *Cancer*, 1999; 85:1300-4.

Cleves MA. *An Introduction to Survival Analysis using Stata*. Texas: Stata Press Corporation; 2000.

Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease- 6ª ed.* - Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 1029-34.

Crippa A, Srougi M, Dall'Oglio MF. A new nomogram to predict pathologic outcome following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2006; 32: 155-64.

D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl Med*, 2004; 351: 125-35.

Denis LJ, Gospodarowicz MK, Griffiths K. Cancer of the prostate. In: Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, Sullivan B (editores). *UICC Manual of Clinical Oncology- 8ª ed.*- New Jersey: Jhon Wiley & Sons; 2004. Cap 26.

Epstein JI, Allsbrook-Jr WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005; 29(9): 1228-42.

Epstein JI, Allsbrook-Jr WC, Amin MB, Egevad LL. Update on the Gleason grading system for prostate cancer. Results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Adv Anat Pathol*, 2006; 13: 57-59.

Estham JA, Kattan MW. Disease recurrence in black and white men undergoing radical prostatectomy for clinical stage T1-T2 prostate cancer. *J Urol*, 2000; 163(1): 143-5.

Ferreira PRF, Koff WJ. Terapia combinada no câncer de próstata localizado. In: Ferreira PRF. *Tratamento combinado em oncologia- 1ª ed.*- Porto Alegre: Artmed 2007. Cap 10.

Fonseca GN, Srougi M, Leite KRM et al. The role of HER2/neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in localized prostate carcinoma. *São Paulo Med J*, 2004; 122(3): 124-27.

Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of clinical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol*, 2002; 167: 516-20.

Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, et al. Preoperative model for predicting preoperative prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol*, 2004; 171: 2215-20.

Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95(16): 1240-4.

Gretzer MB, Epstein JI, Pound CR et al. Substratification of stage T1c prostate cancer based on the probability of biochemical recurrence. *Urology*, 2002; 60: 1034-39.

Grignon DJ. Unusual subtypes of prostate cancer. *Modern Pathology*, 2004; 17: 316-327.

Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*, 2006; 19(12):1528-35.

Haese A, Becker C, Noldus J, et al. Human glandular kalikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus nonorgan confined growth of prostate cancer. *J Urol*, 2000; 163: 1491-97.

Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision making. *Lancet*, 2003; 361: 1045-53.

Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*, 2004; 291: 2713-19.

Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, Silva S, Wallace K et al. Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. *J Urol*, 2005; 173: 732-6.

Kang JS, Maygarden SJ, Mohler JL, Pruthi RS. Comparison of clinical and pathological features in african-american and caucasian patients with localized

prostate cancer. *BJU International*, 2004; 93: 1207–10.

Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2003; 24: 4568-71.

Khan MA, Carter HB, Epstein JI et al. Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol*, 2003; 170: 2274-78.

Khan MA, Partin AW, Carter HB. Expectant management of localized prostate cancer. *Urology*, 2003a; 62: 793-99.

Khan MA, Partin AW. Partin tables: past and present. *BJU International* 2003b; 92: 7–11.

Kleinbaum DG. *Survival Analysis – a Self-Learning Text*. New York: Springer-Verlag, 1997.

Koss LG. Localized prostate cancer and DNA ploidy (letter). *JAMA*, 2005; 294: 1207.

Kucuk O, Sarkar FH, Djuric Z, Sakr W, Pollak MN, Khachik F, Banerjee M, Bertram JS, Wood Jr. DP. Effects of lycopene supplementation in patients with localized prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; 227(10): 881-5.

Kupelian P, Thames H, Levy L et al. Year of treatment as independent predictor of relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated with definitive radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2005; 63(3): 795–9.

Lam JS, Desai M, Mansukhani MM et al. Is Hispanic race an independent risk factor for pathological stage in patients undergoing radical prostatectomy? *J Urol*, 2003; 170(6): 2288-91.

Lieberman R, Nelson WG, Sakr WA et al. Executive summary of the national cancer institute workshop: highlights and recommendations. *Urology* 2001; 57 (Suppl 4A): 4–27.

Mallah KN, DiBlasio CJ, Rhee AC, Scardino PT, Kattan MW. Body mass index is weakly associated with, and not a helpful predictor of, disease progression in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy. *Cancer*, 2005; 103: 2030–4.

Moul JW. Prostate biopsy quantitative histology as a staging and prognostic factor (editorial). *J Urol*, 2002; 167: 526-527.

Montiorini R. Prognostic factors in prostate cancer. Pathologists glean a wealth of clinical detail from the smallest piece of tissue. *BMJ*, 2001; 322: 378-9

Nardi AC, Zequi SC, Rios AS et al. Perfil do câncer de próstata no Estado de São Paulo: estudo epidemiológico, setembro de 2004 a setembro de 2005. São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia; 2005.

Nelson WG, Marzo AM, Isaacs WB. Mechanisms of disease: prostate cancer. *n Engl J Med*, 2003; 349: 366-81.

Nielsen ME, Han M, Mangold L, Humphreys E, Walsh PC, Partin AW, Freedland SJ. Black race does not independently predict adverse outcome following radical retropubic prostatectomy at a tertiary referral center. *J Urol*, 2006; 176: 515-9.

Parker CC, Gospodarowicz M, Warde P. Does age influence the behaviour of localized prostate cancer? *BJU International*, 2001; 87: 629-37.

Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* , 2001; 37: S4-S66.

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58: 843-48.

Post PN, Hansen BE, Kil PJM et al. The independent prognostic value of comorbidity among men aged <75 years with localized prostate cancer: a population-based study. *BJU International*, 2001; 87: 821-6.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *JAMA*, 1999; 281(17): 1591-7.

Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al. Five-Year Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*, 2004; 96:1358-67.

Rebelo MS, Koifman S. Comprometimento ganglionar em pacientes com câncer de próstata: fatores prognósticos. Tese apresentada a Escola Nacional de Saúde Pública para obtenção do grau de Mestre. Rio de Janeiro: ENSP; 1996.

Rebelo MS, Rebelo PAP, Souza MC et al. Sobrevida geral em cinco anos de pacientes com câncer de próstata, assistidos no Instituto Nacional de Câncer / Hospital do Câncer I, no Rio de Janeiro, para o período de 1990 a 1994. Rio de Janeiro: INCA / CONPREV; 2002. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/publicacoes/ivcongepi.pdf>>. Acessado em 08/01/2007.

Rodríguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Tatham LM, Wingo PA, Thun MJ, Heath Jr. CW. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 1997; 8(6): 653-7.

Scardino PT, Kantoff P, Kozlowski JM et al. Clinical Practice guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 2. 2005. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2006.

Silva M, Santana VS, Loomis D. Mortalidade por câncer em militares da Marinha do Brasil. *Rev. Saúde Pública*, 2000; 34(4): 373-9.

Song C, Kang Y, Ro JY et al. Nomograms for the prediction of pathologic stage of clinically localized prostate cancer in Korean men. *J Korean Med Sci*, 2005; 20: 262-6.

Stackhouse GB, Sesterhenn IA, Bauer JJ et al. p53 and bcl-2 immunohistochemistry in pretreatment prostate needle biopsies to predict recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*, 1999; 162(6): 2040-5.

Strom SS, Wang X, Pettaway CA et al. Obesity, weight gain, and risk of biochemical failure among prostate cancer patients following prostatectomy. *Clin Cancer Res*, 2005; 11(19): 6889-94.

Trump DL, Shipley WU, Dillioglulil O, Scardino PT. Neoplasms of the prostate. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum. *Cancer Medicine- 4a ed.*- Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 2125-64.

World Health Organization. National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines, Geneva: WHO; 2002.

Anexos

Anexo 1 – Estadiamento, classificação TNM e de Jewett-Whitmore para o câncer de próstata.

Estadiamento e classificação TNM para o câncer de próstata (fonte: Brasil. Ministério da Saúde, 2000).

T - Tumor Primário (a classificação patológica é idêntica à clínica com exceção à inexistência de pT1).

TX O tumor primário não pode ser avaliado.

T0 Não há evidência de tumor primário.

T1 Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem.

T1a Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.

T1b Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.

T1c Tumor identificado por biópsia por agulha (p.ex., devido a PSA de rastreamento elevado).

T2 Tumor confinado à próstata.

T2a Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.

T2b Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos.

T2c Tumor que envolve ambos os lobos.

T3 Tumor que se estende através da cápsula prostática.

T3a Extensão extracapsular (uni- ou bilateral).

T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).

T4 Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, ou parede pélvica.

N - Linfonodos Regionais.

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 Ausência de metástase em linfonodo regional.

N1 Metástase em linfonodo regional.

M - Metástase à Distância.

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.

M0 Ausência de metástase à distância.

M1 Metástase à distância.

M1a Linfonodo(s) não regional(ais).

M1b Osso(s).

M1c Outra(s) localização(ões).

G - Graduação Histopatológica:

GX Grau de diferenciação não pode ser avaliado.

G1 Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4).

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).

G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10).

Grupamento por Estádios:

Estádio I T1a N0 M0 G1.

Estádio II T1a N0 M0 G2,3-4.
T1b, T1c N0 M0 Qualquer G.
T1, T2 N0 M0 Qualquer G.

Estádio III T3 N0 M0.
T1, T2, T3 N1 M0.

Estádio IV T4 N0, N1 M0.
Qualquer T N2 M0.
Qualquer T Qualquer N M1.

Estadiamento pelo sistema Jewett-Whitmore para o câncer de próstata.

Estádio A – paciente assintomático; câncer confinado ao órgão.

A1 – células bem diferenciadas.

A2 – células moderadamente ou pouco diferenciadas, presentes em diversas partes do órgão.

Estádio B – confinado à próstata, mas palpável pelo toque retal e/ou detectável por elevação do PSA sérico.

B0 – confinado à próstata; não palpável; PSA elevado.

B1 – apenas um nódulo em um lobo da próstata.

B2 – envolvimento extenso em um ou ambos os lobos.

Estádio C – células cancerosas encontradas além da cápsula prostática. A disseminação está restrita aos tecidos vizinhos e/ou às vesículas seminais.

C1 – Extensão para além da cápsula prostática.

C2 – Obstrução vesical ou uretral.

Estádio D – metástase para linfonodos regionais ou à distância para ossos, outros órgãos e tecidos.

D1 – Linfonodos regionais envolvidos.

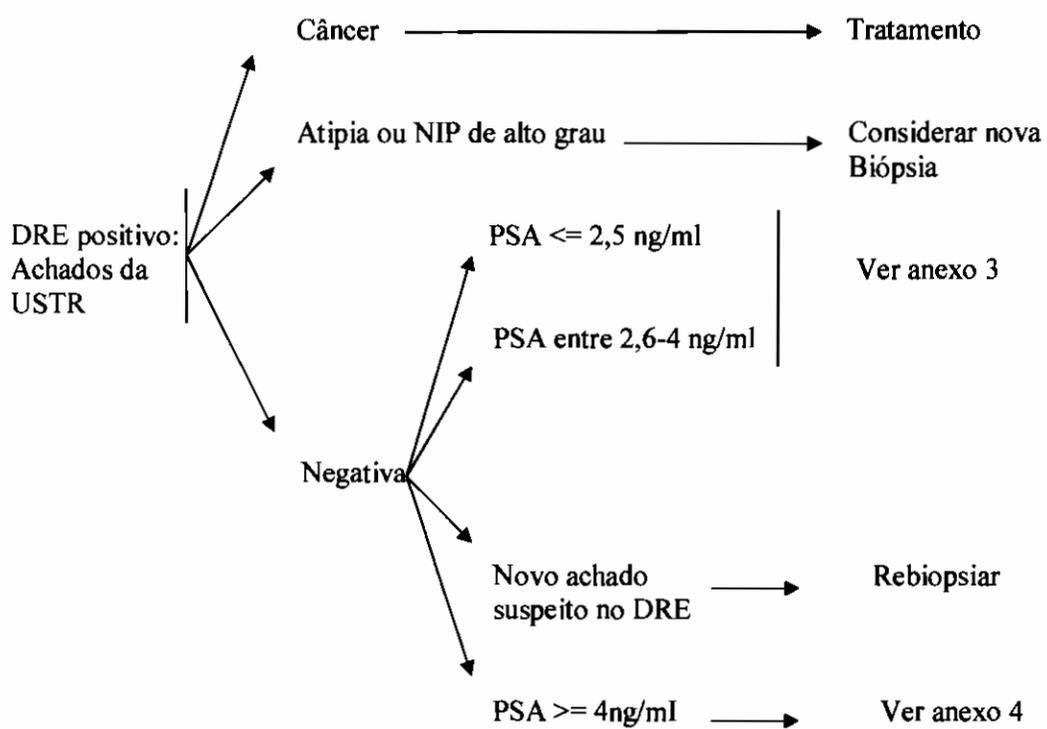
D2 – Linfonodos distantes, ossos ou órgãos envolvidos.

D3 – Metástase após o tratamento.

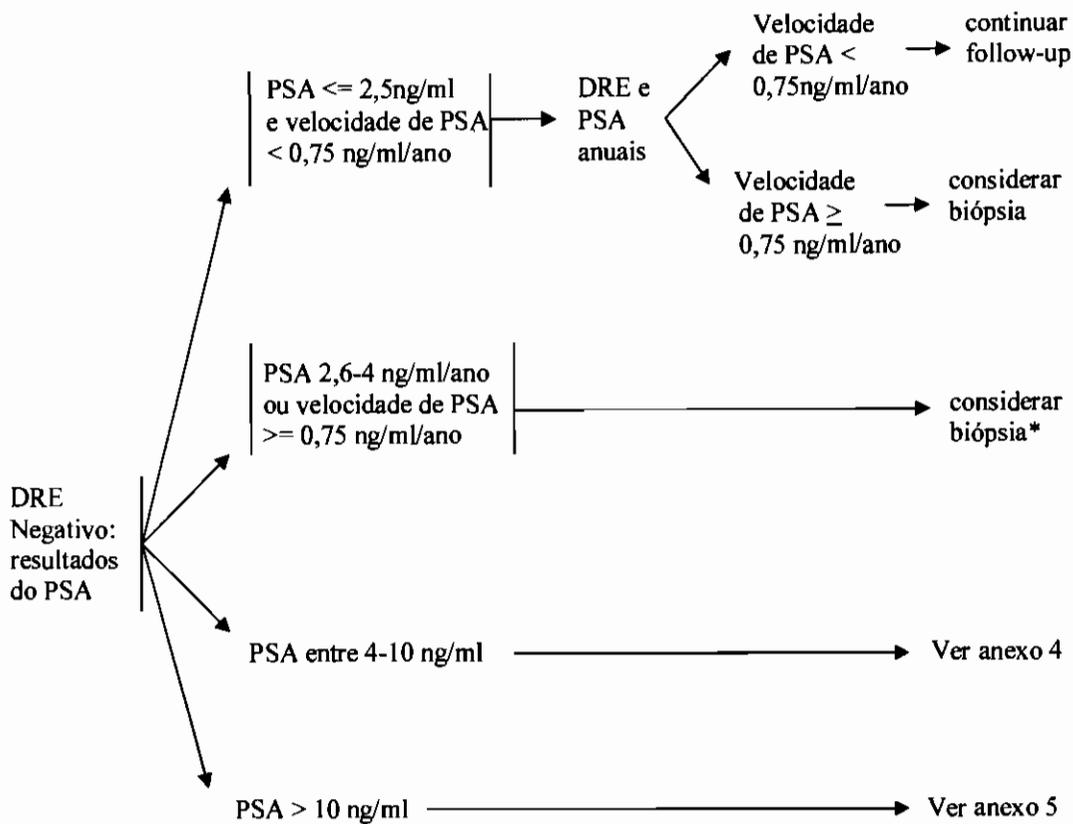
Correlação entre Classificação CID-O, estadiamento, TNM e classificação de Jewett-Whitmore (fonte: Brasil. Ministério da Saúde, 2000).

CID-0 / 2	Estadiamento	TNM 5ª edição	Jewett-Whitmore
Próstata C61 (apenas para adenocarcinomas)	I	T1 (a) N0 M0 (G1)	A1 A2
	II	T1 (a) N0 M0 (G 2, 3, 4)	B1
		T1 (b,c) N0 M0	
		T2 N0 M0	B2
	III	T3 N0 M0	C1 C2
	IV	T4 N0 M0	D
		Qualquer T N1 M0	
Qualquer T Qualquer N M1			

Anexo 2 - Rastreamento: condutas após toque retal (DRE) positivo (adaptado de: Babaian et al., 2005).

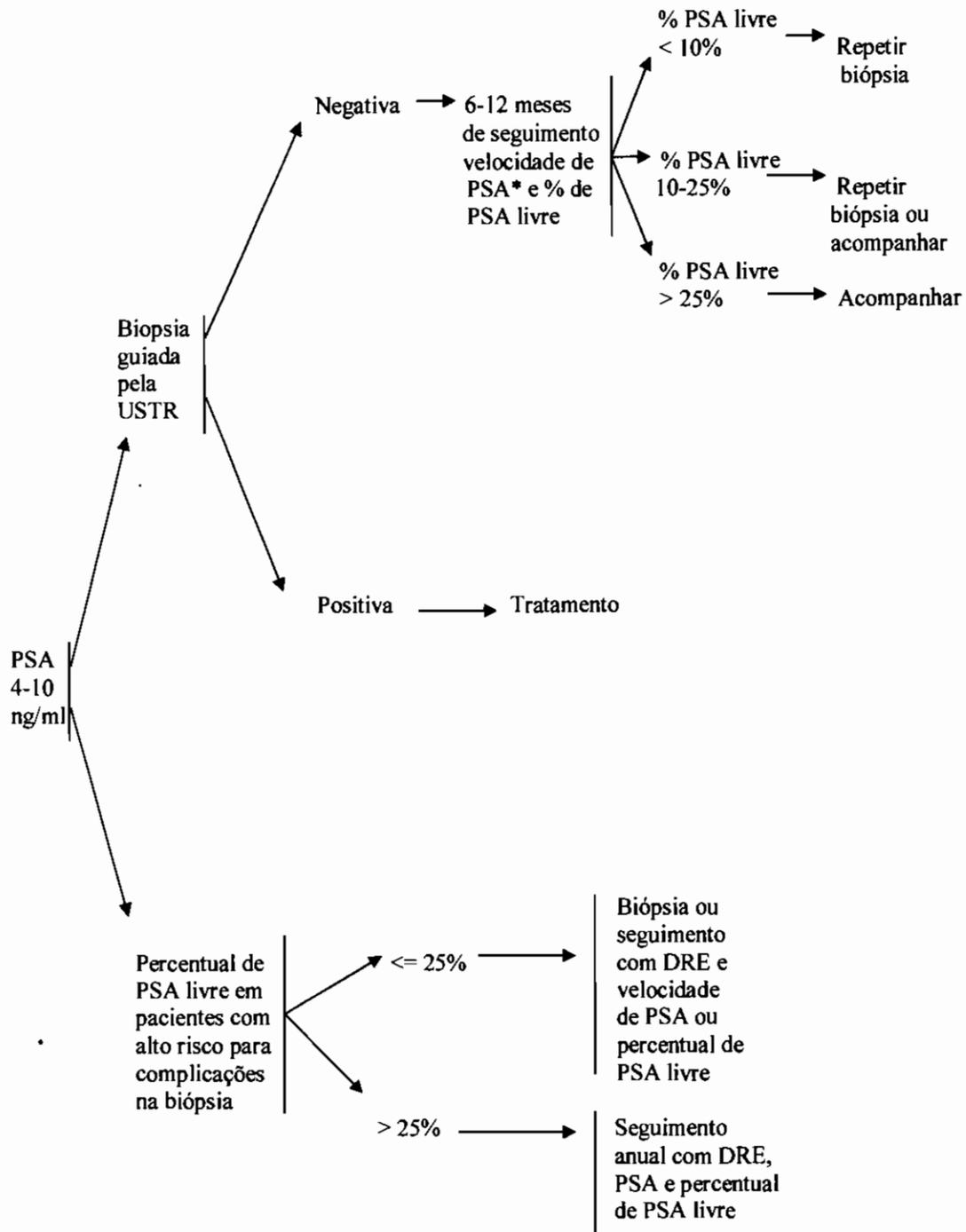


Anexo 3 - Rastreamento: condutas após dosagem de PSA total (adaptado de: Babaian et al., 2005).



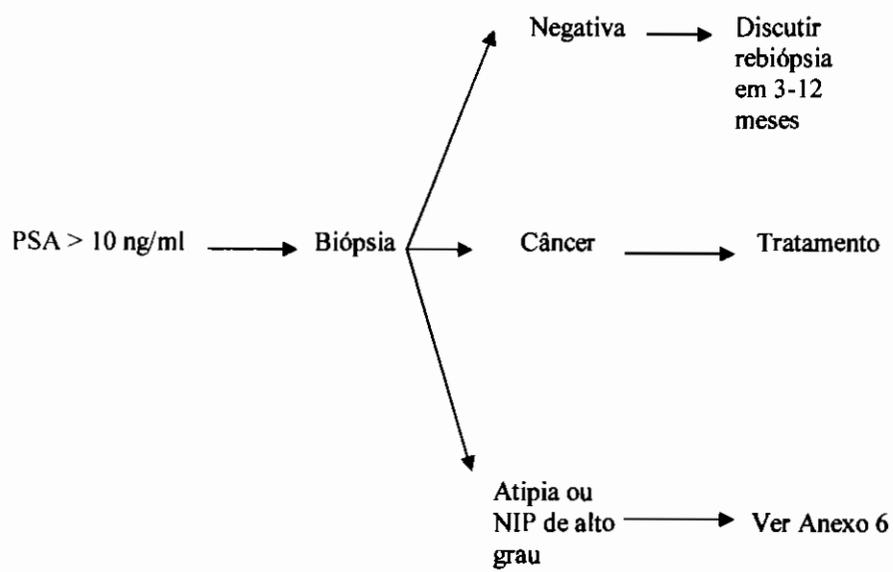
- Fatores como idade, presença de comorbidades, história familiar e etnia devem ser considerados. O percentual de PSA livre pode ser utilizado para auxiliar nesta decisão, seguindo a seguinte regra: > 25% sem indicação de biópsia; ≤ 10% indicação de biópsia; > 10 e < 15% considerar biópsia.

Anexo 4 - Rastreamento: condutas após dosagem de PSA total com resultado entre 4 e 10 ng/ml (adaptado de: Babaian et al., 2005).

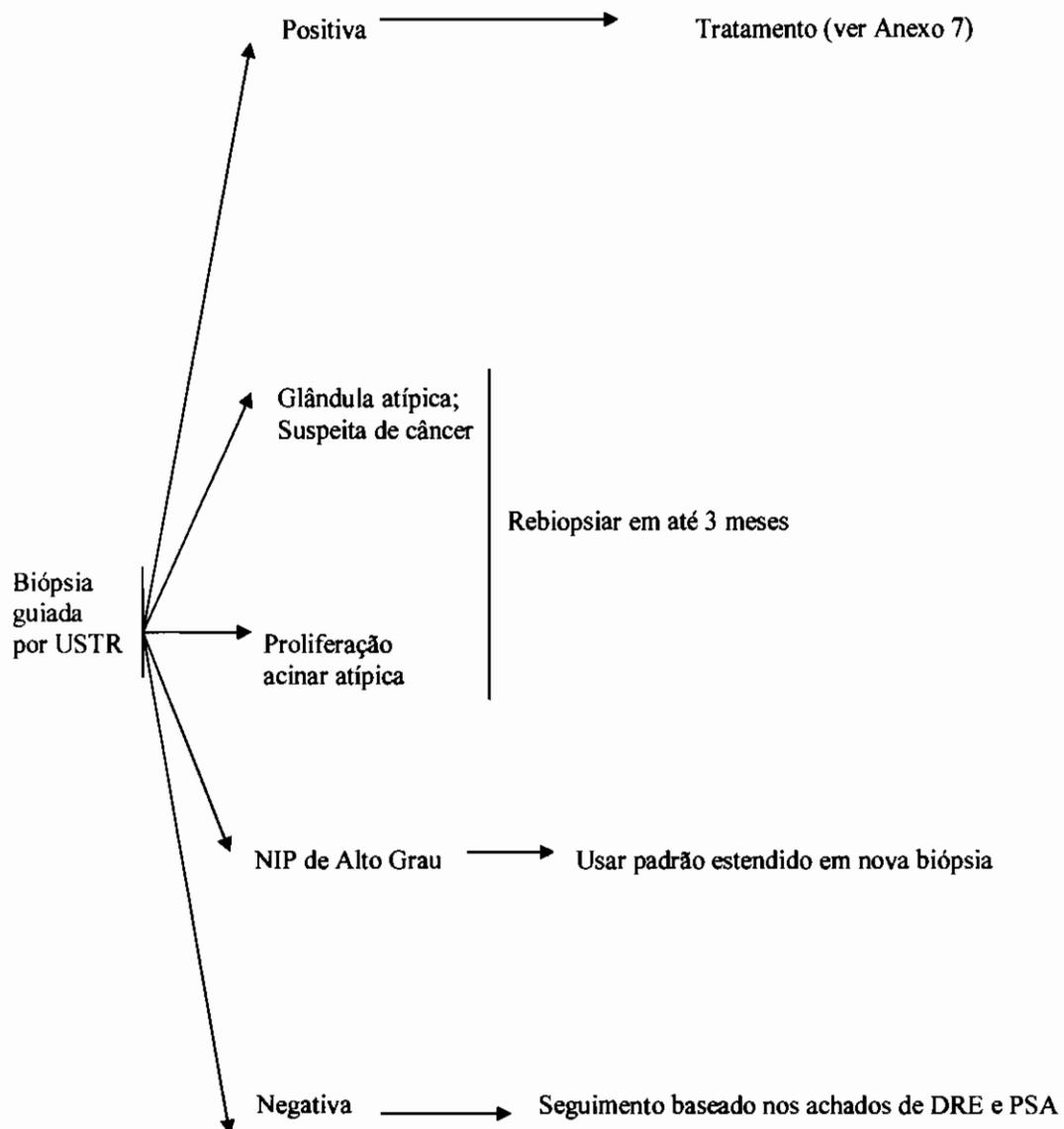


* A velocidade de PSA maior ou igual a 0,75 mg/ml/ano tem sido considerada por alguns pesquisadores e clínicos como indicação de biópsia em homens com PSA total entre 4 e 10 ng/ml.

Anexo 5 - Rastreamento: condutas após dosagem de PSA total com resultado maior do que 10 ng/ml (adaptado de: Babaian et al., 2005).



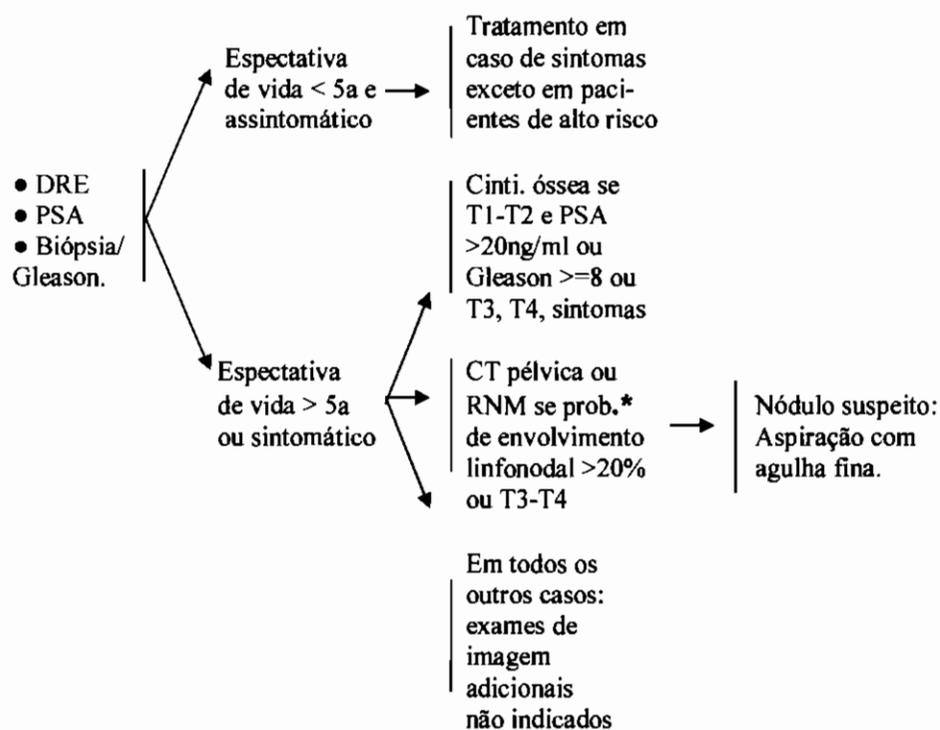
Anexo 6 - Diagnóstico do câncer de próstata: condutas frente aos resultados das biópsias guiadas por USTR (adaptado de: Babaian et al., 2005).



Anexo 7 - Diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata (adaptado de: Scardino et al., 2006).

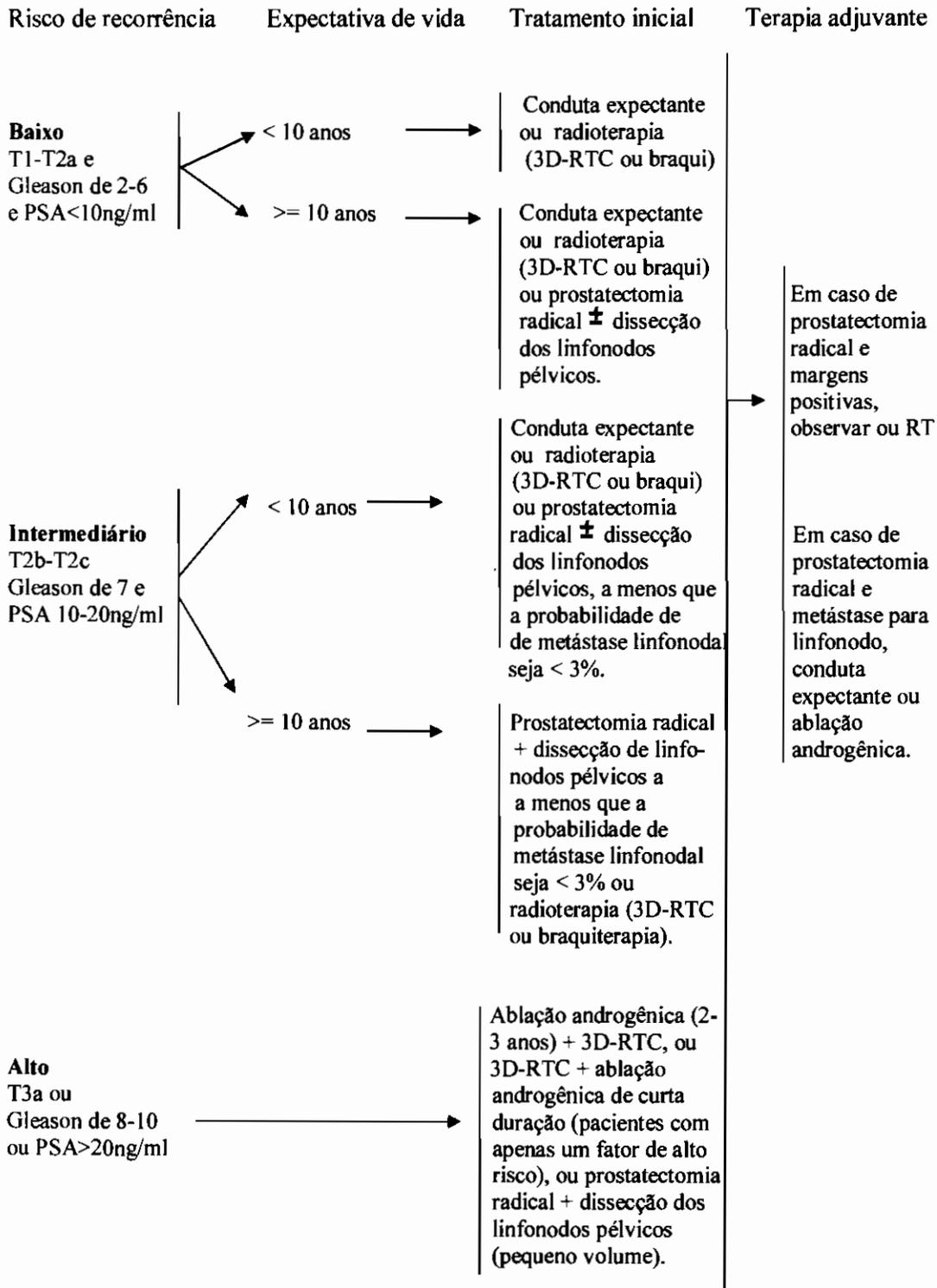
Diagnóstico

Estadiamento

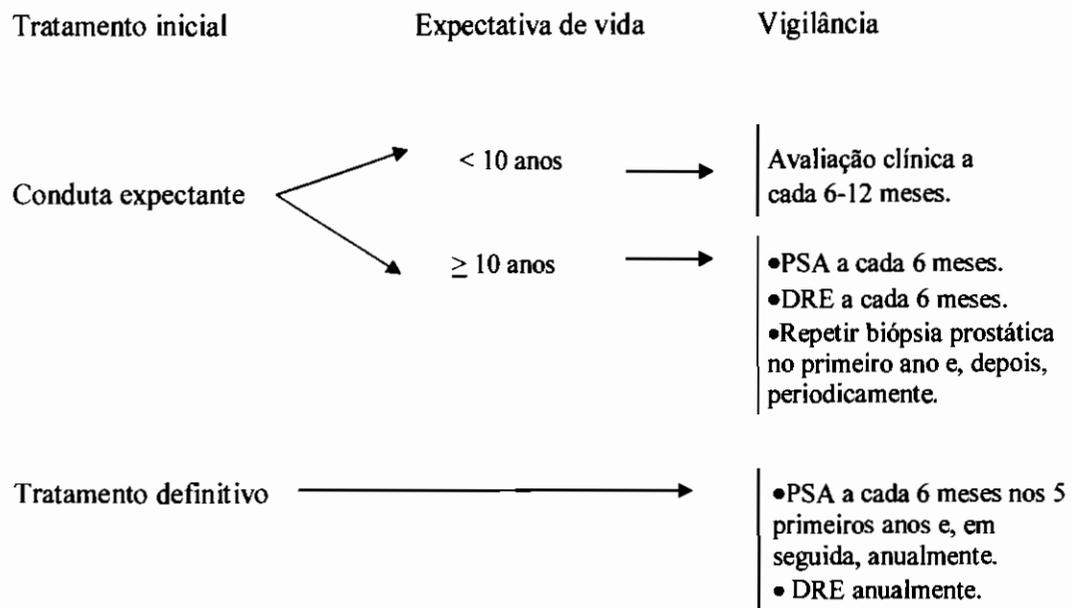


* Probabilidade calculada através de nomogramas (Partin tables).

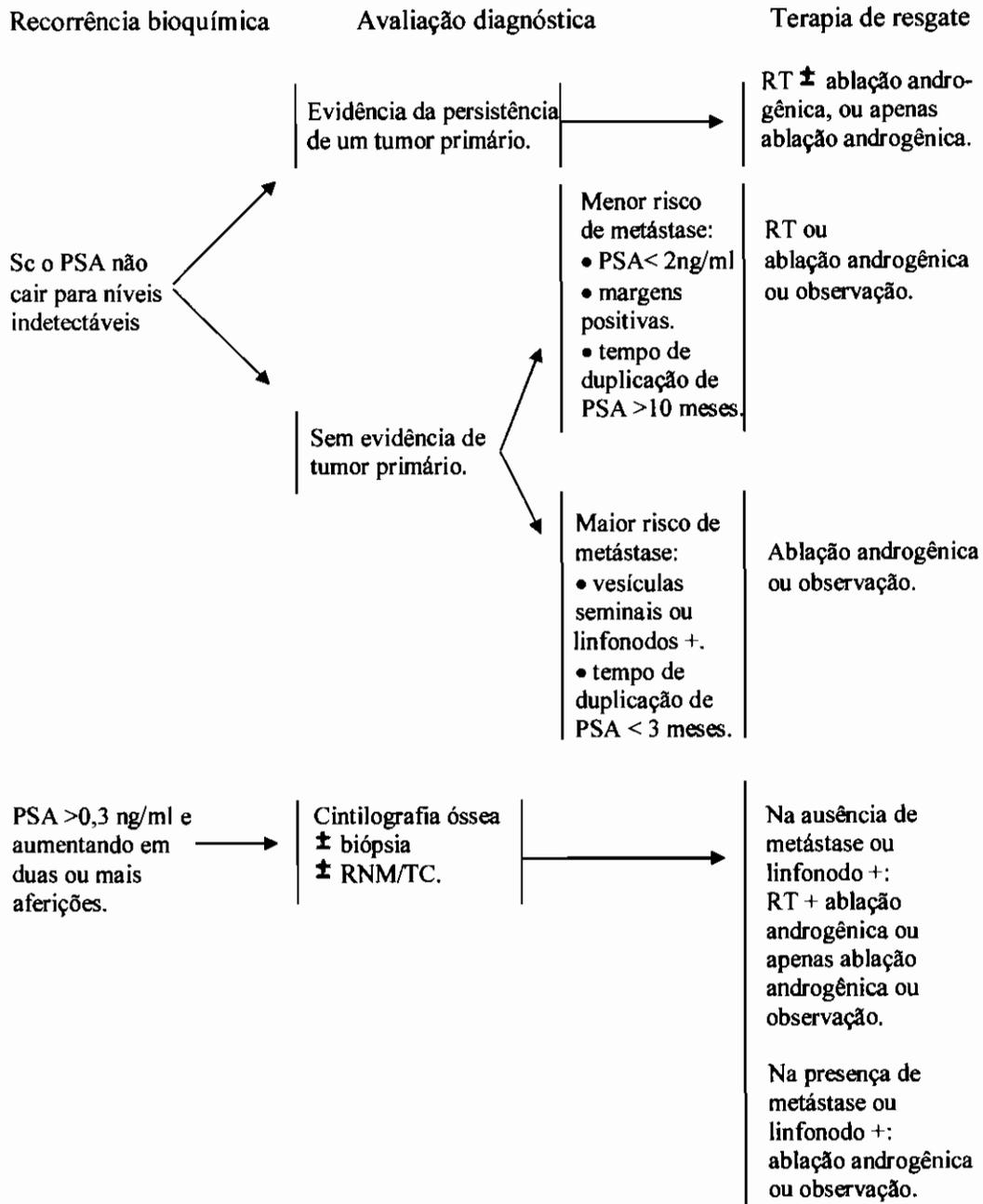
Anexo 8 - Algoritmo de tratamento do câncer de próstata localizado (adaptado de: Scardino et al., 2006).



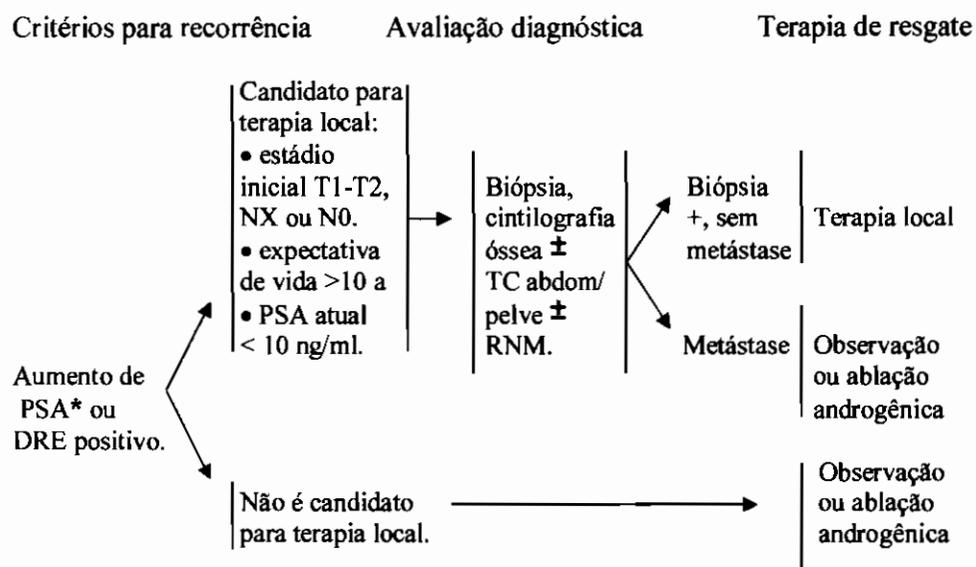
Anexo 9 - Algoritmo para vigilância após o tratamento do câncer de próstata localizado (adaptado de: Scardino et al., 2006).



Anexo 10 - Algoritmo para terapia de resgate para recorrência após prostatectomia radical (adaptado de: Scardino et al., 2006).



Anexo 11 - Algoritmo para terapia de resgate para recorrência após radioterapia (adaptado de: Scardino et al., 2006).



* Um aumento de PSA após radioterapia é definido, pela *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), como três aumentos consecutivos de PSA, em um intervalo mínimo de três meses.