

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
CÂNCER DE PRÓSTATA ENCAMINHADOS A UM
HOSPITAL PÚBLICO E DE ATENÇÃO TERCIÁRIA
NO SUL DO BRASIL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Ricardo Löbler

Santa Maria, RS, Brasil.

2013

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM CÂNCER
DE PRÓSTATA ENCAMINHADOS A UM HOSPITAL
PÚBLICO E DE ATENÇÃO TERCIÁRIA NO SUL DO BRASIL**

Ricardo Löbler

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), Área de concentração em Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde.**

Orientadora: Dra. Virginia Maria Cóser

Santa Maria, RS, Brasil.

2013

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Löbler, Ricardo

Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de próstata encaminhados a um hospital público e de atenção terciária no sul do Brasil / Ricardo Löbler.-2013.

75 p. ; 30cm

Orientadora: Virginia Maria Cóser

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2013

1. Câncer de Próstata 2. Perfil Epidemiológico 3. Hospital Público I. Cóser, Virginia Maria II. Título.

© 2013

Todos os direitos autorais reservados a Ricardo Löbler. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: rlobler@terra.com.br

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE
PRÓSTATA ENCAMINHADOS A UM HOSPITAL PÚBLICO E DE
ATENÇÃO TERCIÁRIA NO SUL DO BRASIL**

elaborada por
Ricardo Löbler

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA

Virginia Maria Cóser, Dra. (UFSM)
(Presidente/Orientadora)

Maristela de Oliveira Beck, Dra. (UFSM)

Fabio Vasconcellos Comim, Dr. (UFSM)

Melissa Orlandin Premaor, Dr. (UFSM)
(Suplente)

Santa Maria, 11 de Julho de 2013.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA ENCAMINHADOS A UM HOSPITAL PÚBLICO E DE ATENÇÃO TERCIÁRIA NO SUL DO BRASIL

Autor: Ricardo Löbler
Orientadora: Dra. Virgínia Maria Cóser
Co-autor: Ms. Luis Carlos Antunes Moreira
Colaboradora: Dra. Melissa Orlandin Premaor

Santa Maria, 11 de Julho de 2013.

Introdução: O câncer de próstata é o mais diagnosticado em homens no Brasil. Como tem evolução relativamente indolente e rastreamento efetivo, os pacientes deveriam ser encaminhados, aos centros de referência, com doença localizada para realização de tratamento com intenção curativa. Este estudo objetivou determinar em que estágio da doença os pacientes com câncer de próstata são encaminhados a um hospital público, de atenção terciária e referência regional para tratamento oncológico e como estes casos foram conduzidos. Metodologia: Foram incluídos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata confirmados histologicamente entre os anos 2000 e 2006 e que foram encaminhados ao Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Os dados foram descritos em prevalência por cento, sendo utilizados os testes de Chi Quadrado e Fisher, conforme aplicabilidade; regressão de logística foi utilizada para descrever possíveis fatores de risco; a razão de prevalências foi calculada por um modelo de regressão generalizado não paramétrico, utilizando-se a distribuição de Poisson; foi considerada diferença estatisticamente significativa quando valor de $p < 0,05$. O Excel 2007 foi usado para tabelar os dados e a análise foi realizada utilizando-se a versão 18.0 do programa estatístico IBM SPSS para Windows. Resultados (artigo 1): Foram encaminhados 240 pacientes com câncer de próstata ao HUSM entre os anos 2000 e 2006, sendo que 59,6% com doença localizada, 25% com doença metastática e 15,4% com recorrência bioquímica. Dos 143 pacientes com doença localizada, 34,3% foram tratados com prostatectomia radical; 33,6%, com radioterapia; 20,2% foram submetidos a tratamentos paliativos, e 11,9% ficaram em observação. As causas associadas a não realização de tratamento curativo em pacientes encaminhados com doença localizada foram em: 32,6% dos casos indeterminada, 30,4% por problemas relacionados ao atraso na assistência hospitalar, 21,7% doença localmente avançada, 13,1% alto risco cirúrgico e 2,2% outros motivos. Dos pacientes que foram encaminhados com doença localizada, 20,2% foram submetidos a tratamentos paliativos e 11,9% ficaram em observação; nesta situação, aproximadamente 1/3 dos pacientes com doença localizada não foram submetidos a tratamento curativo por atraso em lista de espera para cirurgia e em 1/3 dos casos a causa não estava definida nos prontuários, mostrando um preenchimento inadequado destes. Resultados (artigo 2): Nos pacientes com câncer de próstata localizado tratados com prostatectomia radical, a recorrência bioquímica ocorreu em 34 dos 47 pacientes (72,3%). Nessa amostra, ao contrário do que descrito na Literatura, não houve correlação entre

classificação de risco e dos possíveis fatores de risco (idade, Escore de Gleason, valor do PSA ao diagnóstico, estadiamento T) com recorrência bioquímica. Conclusões: Comparado com a Literatura Médica, obteve-se um maior número de pacientes encaminhados ao hospital de referência com doença metastática, uma menor proporção de pacientes tratados de forma curativa e uma menor utilização de prostatectomia radical como tratamento curativo. E, em relação aos pacientes que foram tratados com prostatectomia radical, houve uma maior prevalência de recorrência bioquímica.

Palavras-chaves: Câncer de Próstata. Perfil Epidemiológico. Hospital Público.

ABSTRACT

Master's Thesis
Postgraduate Program in Health Sciences
Federal University of Santa Maria

EPIDEMIOLOGIC PROFILE OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER SUBMITTED TO A PUBLIC HOSPITAL AND TERTIARY CARE IN SOUTHERN BRAZIL

Author: Ricardo Löbler
Leader: Doctor Virgínia Maria Cóser
Co-author: Master Luis Carlos Moreira Antunes
Contributor: Doctor Melissa Orlandin Premaor

Santa Maria, July 11, 2013.

Introduction: Prostate cancer is the most diagnosed cancer in males in Brazil. As it has a relatively indolent evolution and effective screening, patients with localized disease should be referred to the referral centers to perform treatment with curative intent. This study aimed to determine at what stage of the disease patients with prostate cancer are referred to tertiary care and regional referral public hospital for cancer treatment and how these cases were conducted. Methodology: This study included patients diagnosed with prostate cancer from the year 2000 to 2006. They were referred to the University Hospital of Santa Maria (HUSM). The data were described in prevalence percent, being used the Chi Square and Fisher tests, according to application; logistic regression was used to describe potential risk factors, the prevalence ratio was calculated by a non-parametric generalized regression model, using the Poisson distribution, significant statistical difference was considered when $p < 0.05$. Excel 2007 was used to tabulate the data and the analysis was performed using version 18.0 IBM statistical program SPSS for Windows. Results (Article 1): 240 patients with prostate cancer were referred to HUSM during the years 2000 and 2006, of which 59.6% had localized disease, 25% had metastatic disease, and 15.4% had biochemical recurrence. Considering the 143 patients with localized disease, 34.3% were treated with radical prostatectomy, 33.6% with radiotherapy, 20.2% underwent palliative treatments, and 11.9% were under observation. The causes associated with not performing curative treatment of patients with localized disease were: undetermined in 32.6% of the cases, problems due to delay in hospital care in 30.4% of the cases, locally advanced disease in 21.7% of the cases, high surgical risk in 13.1% of the cases, and other reasons in 2.2% of the cases. Of the patients who were referred with localized disease, 20.2% underwent palliative treatments and 11.9% were under observation; in this situation, approximately, one third of the patients with localized disease did not undergo curative treatment due to delay in the waiting list for surgery and, in one third of the cases, the cause was not defined in the medical charts, showing that medical reports were not adequately filled in. Results (Article 2): In patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy, biochemical recurrence occurred in 34 of 47 patients (72.3%). In this sample, unlike what is described in the literature, there was no correlation between risk ratings and possible risk factors (age, Gleason score, PSA level at diagnosis, T stage) with biochemical recurrence.

Conclusions: In comparison with the Medical Literature, there were a greater number of patients referred to a referral hospital with metastatic disease, a lower proportion of patients undergoing curative treatment and less use of radical prostatectomy as a curative treatment. Regarding patients who were treated with radical prostatectomy, there was a higher prevalence of biochemical recurrence.

Keywords: Prostate cancer / Epidemiological profile / Public hospital.

LISTA DE FIGURAS

Manuscrito 1

Figura 1:	Estágio da doença em que os pacientes foram encaminhados ao Hospital Universitário de Santa Maria.	44
Figura 2:	Conduta médica inicial nos pacientes com câncer de próstata.	44
Figura 3:	Conduta médica adotada nos pacientes com doença localizada.	45
Figura 4:	Evolução dos tratamentos curativos entre 2000 e 2006.	45
Figura 5:	Tratamento curativo versus tratamento paliativo entre 2000 e 2006.	46
Figura 6:	Causas relacionadas a não realização de tratamento curativo em pacientes com doença localizada.	47
Figura 7:	Conduta paliativa adotada.	48

LISTA DE TABELAS

Revisão da literatura

Tabela 1 – Valores de Referência.....	20
---------------------------------------	----

Manuscrito 1

Tabela 1: Análise dos pacientes com doença localizada submetidos a tratamentos paliativos ou a observação.	46
Tabela 2: Razão de prevalências dos pacientes tratados com intenção curativa por ano de inclusão no estudo.	47

Manuscrito 2

Tabela 1: Análise descritiva das variáveis.....	56
Tabela 2: Análise da classificação de risco em relação à recorrência bioquímica .	57
Tabela 3: Fatores associados à recorrência bioquímica na população estudada ..	58

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Confidencialidade	73
Apêndice B – Fichas de Coleta de Dados.....	74

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 Manifestações clínicas.....	15
3.2 Fatores de risco.....	15
3.3 Prevenção	16
3.4 Rastreamento	17
3.4.1 Toque retal	17
3.4.2 PSA (antígeno prostático específico)	18
3.5 Histopatologia	20
3.6 Escore de Gleason	20
3.7 Patogênese molecular	22
3.8 Estadiamento.....	22
3.9 Avaliação de Risco.....	24
3.10 Tratamento da Doença Localizada	24
3.10.2 Tratamento cirúrgico	25
3.10.3 Tratamento radioterápico	25
3.10.3.1 Toxicidade da radioterapia externa convencional	26
3.10.3.2 Radioterapia conformacional 3D / Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)	27
3.10.3.3 Braquiterapia.....	27
3.10.3.4 Hormonioterapia Adjuvante a Radioterapia.....	28
3.10.3.5 Radioterapia adjuvante após prostatectomia radical.....	28
3.10.3.6 Radioterapia de salvamento.....	29
3.10.4 Comparação entre os tratamentos para o câncer de próstata localizado.....	30
3.11 Tratamento Hormonal	30
3.11.1 Estratégias de deprivação androgênica	31
3.11.2 Bloqueio androgênico completo	32
3.11.3 Deprivação androgênica intermitente.....	33
3.11.4 Tratamento endócrino de segunda linha	34
3.12 Bisfosfonatos	34
3.13 Radionuclídeos.....	35
3.14 Tratamento da Doença Androgênio-Independente	35
4 MÉTODOS	37
4.1 Seleção de pacientes	37
4.2 Obtenção dos Dados.....	37
4.3 Análise Estatística.....	37
4.4 Aspectos Éticos	38
5 RESULTADOS	39
5.1 Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de próstata encaminhados a um hospital público no sul do Brasil.....	39

Epidemiologic profile of patients with prostate cancer submitted to a public hospital in southern Brazil	39
5.2 Prostatectomia radical no tratamento do câncer de próstata localizado: recorrência bioquímica em seis anos de seguimento	51
Prostatectomy radical in the treatment of localized prostate cancer: biochemical recurrence in six years following	51
6 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
APÊNDICE	73

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais diagnosticada em homens. No Brasil, estimou-se que seriam diagnosticados pouco mais de 60.000 casos de câncer de próstata no ano de 2012, sendo a neoplasia mais incidente no sexo masculino em todas as regiões do país se não considerado o câncer de pele não melanoma (Inca, 2012). Nos EUA, o risco de um homem ter diagnóstico de câncer de próstata durante a sua vida é de 1 para 6 e de morrer pelo câncer de próstata é de 1 para 35 (Jemal, Siegel *et al.*, 2007).

A história natural do câncer de próstata localizado é caracterizada por progressão lenta (Chodak, Thisted *et al.*, 1994; Albertsen, Hanley *et al.*, 1998), e, apesar de ser controverso, atualmente, mais de 90% dos casos são diagnosticados pelo rastreamento, ou seja, através de anormalidades ao toque retal e elevação do antígeno prostático específico (PSA) (Nelson e Carter, 2008).

Devido ao caráter relativamente indolente e ao rastreamento efetivo, os pacientes com câncer de próstata devem ser encaminhados aos centros de referência, com doença localizada para realização de tratamento com intenção curativa.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- ❖ Analisar os casos de câncer de próstata encaminhados a um hospital público, de atenção terciária e referência regional para tratamento oncológico, do atendimento inicial ao manejo terapêutico.

2.2 Objetivos específicos

- ❖ Descrever em que estágio da doença os pacientes chegaram ao HUSM para o atendimento inicial.
- ❖ Descrever a conduta adotada no tratamento de pacientes com câncer de próstata, especialmente naqueles com doença localizada.
- ❖ Descrever os motivos pelos quais uma fração considerável dos pacientes com câncer de próstata localizado não foi submetida a tratamento com intenção curativa e quais foram os tratamentos paliativos indicados.
- ❖ Descrever, nos pacientes submetidos à prostatectomia radical, a prevalência de recorrência bioquímica, relacionando-a com as variáveis da classificação de risco e com a idade.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Manifestações clínicas

O câncer de próstata raramente causa sintomas precocemente, uma vez que a maioria dos casos se origina na zona periférica da glândula. A presença de sintomas sugere doença localmente avançada ou metastática (Nelson e Carter, 2008).

Crescimento do câncer em direção à uretra ou à bexiga pode causar sintomas obstrutivos (como hesitação urinária e diminuição do jato) e/ou irritativos (como polaciúria, noctúria, urgência e urgeincontinência). Obstrução de ductos ejaculatórios pode causar hematospermia e diminuição do volume ejaculatório. A extensão do tumor além da cápsula prostática pode danificar nervos do plexo pélvico e causar disfunção erétil. O câncer de próstata frequentemente metastiza para ossos, podendo causar dor, compressão espinhal, fraturas patológicas e hipercalcemia. Já a ocorrência de metástases viscerais são raras e ocorrem tardiamente na história natural da doença ou após o desenvolvimento de androgênio-independência. Edema em extremidades inferiores pode resultar do envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou compressão de veias ilíacas. Mais raramente, podem ocorrer disseminação retroperitoneal, síndromes paraneoplásicas por produção ectópica de hormônios, coagulação intra-vascular disseminada (CIVD) e doença metastática para outros sítios. Atualmente, mais de 90% dos casos são diagnosticados através do rastreamento (Nelson e Carter, 2008).

3.2 Fatores de risco

Existe uma variedade extensa de possíveis fatores de risco ambientais e hereditários, porém somente idade, raça e história familiar são aceitos com importantes para o câncer de próstata (Vicent T. Devita Jr., Theodores S. Lawrence *et al.*, 2008).

Idade: O câncer de próstata raramente ocorre antes dos 40 anos, mas após apresenta aumento rápido da incidência. Dados do Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) mostram que a incidência em homens brancos entre os anos 2000 e 2004 vai de 7 a cada 100.000 homens na idade de 40-44 anos para 993 a cada 100.000 homens na idade de 70-74 (Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute., 2013).

Etnia: Dados do SEER mostram que a incidência de câncer de próstata é maior em negros em todas as faixas etárias analisadas. Além disso, geralmente são diagnosticados mais jovens, em estágio mais avançado, e estes apresentam menor sobrevida livre de doença (Sanchez-Ortiz, Troncoso *et al.*, 2006; Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute., 2013).

História familiar: Homem que tem pai ou irmão com diagnóstico de neoplasia maligna de próstata até os 50 anos tem aproximadamente duas vezes mais chance de ter câncer de próstata e, se tiver dois ou mais parentes, este risco aumenta para sete a oito vezes em relação à população geral. A ocorrência de câncer de próstata em familiares mais velhos acarreta aumento mais discreto de risco (Walsh e Partin, 1997).

3.3 Prevenção

Atualmente, sabe-se da contribuição da inflamação prostática no desenvolvimento do câncer de próstata. Devido a isso, drogas anti-inflamatórias passaram a ser consideradas candidatas à prevenção; o principal estudo neste contexto foi o PROSTATE CANCER PREVENTION TRIAL. Este estudo alocou 18.882 homens de 55 anos ou mais, saudáveis, com PSA de 3 ou menos e toque retal normal, eles foram randomizados para receber finasterida (inibidor da 2-alfa redutase) ou placebo. O estudo foi suspenso 15 meses antes do esperado, quando 9060 homens foram rastreados para câncer de próstata (por elevação do PSA e/ou anormalidade no toque retal). Identificou-se que o câncer de próstata foi diagnosticado menos em homens tratados com finasterida (18,4 versus 24,4%), com

significância estatística ($p < 0,001$), no entanto, o diagnóstico de neoplasia maligna de próstata de alto grau foi maior no grupo do finasterida (6,4 versus 5,1%), assim como a descontinuação do tratamento devido a efeitos colaterais como perda de libido, disfunção erétil e ginecomastia (Thompson, Goodman *et al.*, 2003).

Sugere-se que uma dieta rica em frutas, vegetais e micronutrientes antioxidantes e pobre em gordura saturada e carne vermelha pode reduzir significativamente o risco de câncer de próstata (Nelson, Carter *et al.*, 2008). O principal estudo avaliando o uso de anti-oxidantes foi o Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT): randomizado, controlado com grupo placebo; este alocou mais de 32.000 pacientes, mostrou ausência de benefício com a suplementação de selênio e o aumento do risco de câncer de próstata com suplementação de vitamina E (HR 1,17) (Klein, Thompson *et al.*, 2001).

3.4 Rastreamento

Desde 1994 – 1996, com o advento do screening (PSA associado ao toque retal), houve aumento do número de diagnósticos de câncer de próstata, assim como da possibilidade de tratamento de doença localizada com cirurgia ou radioterapia (Nelson, Carter *et al.*, 2008).

Obviamente nem todos estes pacientes que obtiveram diagnóstico precoce tornar-se-iam sintomáticos ou teriam progressão da doença. Na realidade, vários deles serão expostos a maior morbidade com o tratamento do que com a doença (Nelson, Carter *et al.*, 2008). Este é um dos motivos pelos quais o screening populacional para o câncer de próstata permanece controverso (Hankey, Feuer *et al.*, 1999; Bartsch, Horninger *et al.*, 2001).

3.4.1 Toque retal

O toque retal é importante para diagnóstico e estadiamento no câncer de próstata (Nelson, Carter *et al.*, 2008), entretanto é examinador-dependente,

deixando de detectar 23 a 45% das neoplasias prostáticas diagnosticadas subsequentemente por biópsias em pacientes com alteração do PSA ou anormalidades no ultra-som (US) trans-retal (Cooner, Mosley *et al.*, 1990; Catalona, Richie *et al.*, 1994; Ellis, Chetner *et al.*, 1994). Em adição, os cânceres diagnosticados pelo toque retal apresentam estágio patológico avançado em mais de 50% dos casos (Thompson, Rounder *et al.*, 1987; Epstein, Walsh *et al.*, 1994).

Áreas de endurecimento ou assimetria da glândula sugerem câncer de próstata, mas também pode ser achado de inflamação prostática (especialmente prostatite granulomatosa), hiperplasia benigna de próstata ou cálculos prostáticos (Nelson e Carter, 2008).

O valor preditivo positivo (VPP) do toque retal depende da idade, raça e níveis do PSA (Schroder, Van Der Maas *et al.*, 1998; Carvalhal, Smith *et al.*, 1999). Para idosos, afro-americanos e com altos níveis de PSA o VPP é alto o valor preditivo positivo (Carvalhal, Smith *et al.*, 1999).

3.4.2 PSA (antígeno prostático específico)

O PSA é uma protease produzida por células colunares secretoras da próstata, é regulada por androgênios e pode ser detectada no soro desde a puberdade. Na ausência de neoplasia de próstata, os níveis de PSA elevam com a idade e com o aumento do volume da próstata, sendo geralmente mais altos em afro-americanos (Nelson e Carter, 2008).

Elevações nos níveis séricos de PSA resultam da ruptura da arquitetura normal da próstata, permitindo a difusão através do parênquima prostático e atingindo a circulação. Isto pode ocorrer tanto em doenças benignas e/ou malignas da próstata, como em manipulações prostáticas (massagem ou biópsia) (Klein e Lowe, 1997).

Nem todos os pacientes com doença prostática, inclusive com câncer, irão apresentar elevação do PSA, entretanto o valor do PSA tem correlação direta com o risco de câncer de próstata (valores de referência em tabela 1). O mais efetivo modo de rastreamento para o câncer de próstata é a associação do PSA com o toque retal, pois são métodos complementares (Nelson e Carter, 2008).

Para melhorar sensibilidade e especificidade do PSA, assim como para orientar repetição de biópsias, algumas avaliações adicionais foram planejadas:

- Densidade do PSA: Valor do PSA ajustado pelo volume da próstata. No câncer de próstata, o aumento do PSA não é decorrente do aumento do volume da próstata, como ocorre na hiperplasia benigna de próstata. Portanto, como o volume não aumenta consideravelmente, a densidade do PSA será maior (Nelson e Carter, 2008).
- Velocidade do PSA: Monitorização da taxa de mudança do PSA com o passar do tempo. Para homens com PSA entre 4 - 10, se a velocidade do PSA for igual ou maior que 0,75 ng/ml por ano, a sensibilidade é de 90% e a especificidade de 100% para distinguir câncer de próstata de hiperplasia benigna de próstata, além disso, valores mais altos de velocidade do PSA estão associados a tumores de mais alto grau histológico (Etzioni, Howlader *et al.*, 2005; Berger, Deibl *et al.*, 2007).
- PSA livre. A maior parte do PSA detectável está ligada à alfa1-antiquimotripsina (65 a 90%), o restante é chamado de PSA livre (10 a 35%). Em pacientes com neoplasia maligna de próstata, há aumento do PSA total, com diminuição do PSA livre (Nelson e Carter, 2008).

Tabela 1 – Valores de Referência:

Idade	Valores do PSA
40 – 49 anos	0 – 2,5
50 – 59 anos	0 – 3,5
60 – 69 anos	0 – 4,5
70 – 79 anos	0 – 6,5

(Nelson e Carter, 2008)

3.5 Histopatologia

Mais de 95% das malignidades da próstata são adenocarcinomas, com surgimento especialmente acinar e em epitélio ductal proximal (Augustin, Erbersdobler *et al.*, 2003; Chun, Briganti *et al.*, 2007). Outras histologias incluem acinar intralobular, ductal, pequenas células, variantes de células claras e mucinoso. Além disso, tumores retais e uroteliais podem invadir a próstata (Oesterling, Hauzeur *et al.*, 1992).

A análise microscópica do tecido prostático obtido por biópsia trans-retal e/ou prostatectomia é mandatória. Além da confirmação diagnóstica, ela determina a graduação histológica (escore de Gleason) que tem importância prognóstica (Nelson e Carter, 2008).

A atrofia inflamatória proliferativa (PIA) pode ser considerada a precursora do processo carcinogênico no câncer de próstata, já a proliferação intraductal chamada de neoplasia intra-epitelial prostática (PIN) é aceita com precursor histológico da malignidade invasiva (De Marzo, Platz *et al.*, 2007).

Algumas vezes o diagnóstico diferencial histopatológico com outras condições como inflamação prostática granulomatosa ou atrofia epitelial é difícil e há necessidade de análise imunoistoquímica (Nelson, Carter *et al.*, 2008). Os adenocarcinomas clássicos apresentam o PSA como marcador imunoistoquímico (Vicent T. Devita Jr., Theodores S. Lawrence *et al.*, 2008).

3.6 Escore de Gleason

A graduação histológica mais comumente utilizada no câncer de próstata é o escore de Gleason, que já foi descrito como indicador mais informativo de desfecho nesta patologia (Gleason, Mellinger *et al.*, 1974; Andren, Fall *et al.*, 2006).

A graduação de Gleason refere-se ao padrão arquitetural do câncer de próstata, sendo que um é bem diferenciado e cinco é pobremente diferenciado:

1. Nódulo circunscrito, de bordas expansivas, constituído por glândulas uniformes, de tamanho médio, separadas, mas bastante aglomeradas.
2. Similar ao padrão 1, com moderada variação no tamanho e forma das glândulas. Os nódulos são essencialmente circunscritos, mas arranjados de modo mais frouxo. Pode haver mínima infiltração nas bordas do nódulo.
3. Glândulas tipicamente pequenas, infiltrativas em meio aos ácinos prostáticos não tumorais. Apresentam grande variação de tamanho e forma. Arranjos cribiformes pequenos e circunscritos podem estar presentes.
4. Glândulas pequenas fundidas ou mal definidas com lúmen malformado. Grandes glândulas cribiformes. Glândulas cribiformes com contornos espiculados. Padrão hipernefróide.
5. Ausência de diferenciação glandular. Formação de nichos sólidos, cordões ou infiltração de células isoladas. Comedocarcinoma com necrose central circundado por massas sólidas, papilíferas ou cribiformes (Maluf, Arap *et al.*, 2007).

O Escore de Gleason é obtido através da soma das graduações de Gleason mais abundantes na amostra. Já está definido que Escores de Gleason com valores de 8 a 10 têm mais chance de recorrência após tratamento primário, assim como maior letalidade pelo câncer do que valores de 2 a 6. O Gleason 7 compreende um grupo heterogêneo, pois, quando decorre de 4 + 3, associa-se ao grupo de Escore de Gleason mais alto e, quando decorre de 3 + 4, ao grupo de Escore de Gleason mais baixo (Epstein, Partin *et al.*, 1996; Green, Hanlon *et al.*, 1998).

Quando se compara os Escores de Gleason obtidos na biópsia prostática com os obtidos na avaliação da peça cirúrgica existe divergência em 36 a 60% dos casos (Rioja Zuazu, Zudaire Berbera *et al.*, 2008; Rubio-Briones, Iborra *et al.*, 2010), sendo que a análise obtida na avaliação da peça cirúrgica é mais fidedigna na predição prognóstica (Narain, Bianco *et al.*, 2001).

O escore de Gleason avalia a arquitetura do tumor na próstata, não sendo indicado para avaliação do tecido metastático (Nelson e Carter, 2008).

3.7 Patogênese molecular

O desenvolvimento do câncer de próstata está associado ao acúmulo de alterações genéticas críticas, que resulta em aumento da proliferação celular, o que confere a habilidade de invadir e metastizar (Vicent T. Devita Jr., Theodores S. Lawrence *et al.*, 2008).

A maioria dos estudos revelam envolvimento de múltiplas regiões cromossômicas incluindo áreas dos cromossomos 1q36, 1q24-35, 1q42.2-43, 8q24, 16q23, 17p e Xq27-28. Alguns genes localizados nessas regiões como RNASEL e MSR1 têm sido implicados na carcinogênese, porém sem achados consistentes nos estudos. Entre essas regiões de risco, o alelo 8q24 é o mais importante (Amundadottir, Sulem *et al.*, 2006; Freedman, Haiman *et al.*, 2006).

3.8 Estadiamento

T – tumor primário

TX: Tumor primário não acessado.

T0: Sem evidência de tumor primário.

T1: Doença clinicamente/radiologicamente não visível

T1a: Tumor incidental em menos de 5% do tecido ressecado.

T1b: Tumor incidental em mais de 5% do tecido ressecado.

T1c: Tumor identificado por biópsia devido a aumento do PSA.

T2: Tumor confinado à próstata.

T2a: Tumor envolvendo até metade de um dos lobos.

T2b: Tumor envolvendo mais da metade de um dos lobos.

T2c: Tumor envolvendo os dois lobos.

T3: Tumor se estende além da cápsula prostática.

T3a: Extensão extra-capsular, sem invasão da vesícula seminal.

T3b: Invasão da vesícula seminal.

T4: Tumor se estende para outras estruturas como bexiga, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e parede pélvica.

N – linfonodos regionais:

NX: Linfonodos regionais não acessados.

N0: Sem metástases em linfonodos regionais.

N1: Com metástases em linfonodos regionais.

M – metástases à distância:

MX: Metástases a distância não avaliadas.

M0: Sem metástases à distância.

M1a: Metástases em linfonodos não regionais.

M1b: Metástases ósseas.

M1c: Metástases em outros órgãos.

(Maluf, Arap *et al.*, 2007)

Pacientes com doença localizada ao diagnóstico (T1 e T2) têm baixa probabilidade de metástases e a realização de exames complementares para o estadiamento não está indicada. Já os pacientes com tumores agressivos (PSA maior que 20 ng/ml, Escore de Gleason maior que 7), localmente avançados (T3 ou T4) ou com sintomas sugestivos de metástases devem ser submetidos a exames de imagem, incluindo cintilografia óssea (Vicent T. Devita Jr., Theodores S. Lawrence *et al.*, 2008).

Tomografia computadorizada (TC) de pelve ainda é um método muito utilizado, entretanto tem capacidade limitada tanto para detectar doença intraprostática, quanto para quantificar doença extraprostática e a invasão das vesículas seminais. É mais útil na detecção de metástases linfonodais pélvicas (Vicent T. Devita Jr., Theodores S. Lawrence *et al.*, 2008).

Ressonância nuclear magnética (RNM) de pelve permite melhor visualização da cápsula prostática, evidenciando melhor a extensão extraprostática e a invasão de vesículas seminais (Vicent T. Devita Jr., Theodores S. Lawrence *et al.*, 2008).

Cintilografia óssea é ainda considerada o exame padrão para a identificação de metástases ósseas (Hricak, Choyke *et al.*, 2007). A probabilidade de termos um exame positivo varia de menos de 1% com PSA inferior a 10ng/ml a 50% com PSA superior a 50 ng/ml (Lin, Szabo *et al.*, 1999). Ela também pode ser utilizada para determinar resposta a tratamento (Vicent T. Devita Jr., Theodores S. Lawrence *et al.*, 2008).

3.9 Avaliação de Risco

A avaliação de risco conforme D'Amico, em pacientes com câncer de próstata localizado, é obtida a partir da análise de três variantes: o estadiamento, os níveis do PSA e o Escore de Gleason. Esta avaliação de risco tem implicações terapêuticas e prognósticas:

Baixo risco - T1c ou T2a; PSA menor que 10 ng/ml; Escore de Gleason menor ou igual a 6. Estudos mostram que 83% estarão livres da doença em 10 anos.

Risco intermediário - T2b ou T2c; PSA entre 10 e 20; Escore de Gleason de 7. Estudos mostram que 46% estarão livres da doença em 10 anos.

Alto risco - T3 ou T4 e/ou PSA maior que 20 e/ou Escore de Gleason maior ou igual a 8. Estudos mostram que apenas 29% estarão livres da doença em 10 anos (D'amico, Whittington *et al.*, 2001).

3.10 Tratamento da Doença Localizada

3.10.1 Observação Vigilante

A história natural do câncer de próstata localizado é caracterizada por progressão lenta, com poucas mortes em 10 anos, porém a mortalidade câncer-específica aumenta substancialmente em 15 anos (Chodak, Thisted *et al.*, 1994; Albertsen, Hanley *et al.*, 1998).

Em pacientes diagnosticados por elevação do PSA (estádio T1c), o tempo para progressão da doença é longo, variando de 6 a 12 anos (Etzioni, Penson *et al.*, 2002; Draisma, Boer *et al.*, 2003) e, para se conseguir um benefício de 7% em sobrevida câncer específica em favor do tratamento cirúrgico quando comparado à observação na população de pacientes em estágio T2, foi necessário um seguimento de 8 anos. (Holmberg, Bill-Axelsson *et al.*, 2002). Baseado nisso, pacientes considerados de baixo risco, ou seja, com estadiamento T1 ou T2a, escore de Gleason 6 ou menos e PSA inferior a 10 ng/ml, devem ser considerados a

observação, especialmente se tiverem uma expectativa de vida inferior a 10 anos (Mohler, Bahnson *et al.*, 2010).

3.10.2 Tratamento cirúrgico

Prostatectomia radical é uma forma de tratamento do câncer de próstata localizado em pacientes com expectativa de vida de 10 anos ou mais e com poucas comorbidades (Maluf, Arap *et al.*, 2007). Estudo comparativo com manejo expectante mostrou benefício com razão de probabilidades para mortalidade câncer específica em homens tratados com prostatectomia de 0,50 (com intervalo de confiança de 95% e $p = 0,02$) (Holmberg, Bill-Axelsson *et al.*, 2002).

As principais complicações no período pós-operatório imediato são trombose venosa profunda e embolia pulmonar (Cisek e Walsh, 1993). Entre as complicações crônicas, as mais frequentes são a incontinência urinária e a disfunção erétil (Nelson e Carter, 2008).

Após a prostatectomia, os níveis de PSA devem cair até se tornarem indetectáveis. Persistência de PSA elevado após a cirurgia reflete doença disseminada ou ocasionalmente ressecção incompleta (Nelson e Carter, 2008). Já novo aumento do PSA após se tornar indetectável (2 medidas acima de 0,2 ng/ml) indica recorrência bioquímica, o que normalmente precede a doença clínica progressiva em 6 anos ou mais (Pound, Partin *et al.*, 1999).

3.10.3 Tratamento radioterápico

A radioterapia, nas suas principais modalidades (externa e braquiterapia), é usada há décadas no tratamento do câncer de próstata (Maluf, Arap *et al.*, 2007).

Nos tumores confinados à próstata temos taxas de sobrevida de 87% em 5 anos e 63% em 10 anos (Hanks, Asbell *et al.*, 1991), com sobrevida câncer específica de 86%, valor similar ao obtido em séries cirúrgicas (Elder, Jewett *et al.*, 1982; Gibbons, Correa *et al.*, 1984).

Em 1997, a ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) definiu como recorrência do câncer de próstata após a radioterapia: três aumentos consecutivos nas taxas de PSA, com intervalo de no mínimo três meses entre eles. Caso o aumento seja rápido, sugere-se doença metastática e, no caso de ser lento, sugere-se recorrência local (Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel, 1997).

O PSA pré-tratamento tem implicação na resposta a radioterapia: Se PSA < 4 a sobrevida câncer específica em 5 anos após a radioterapia é de 91%, com PSA entre 4 e 10 é de 69%; com PSA entre 10 e 20 é de 62% e se mais 20 é de apenas 38% (Zagars, Pollack *et al.*, 1997).

3.10.3.1 Toxicidade da radioterapia externa convencional

A maioria dos pacientes relatam disúria e/ou diarreia, que normalmente melhoram em algumas semanas após o término do tratamento (Nelson e Carter, 2008).

A incidência de complicações urinárias graus 3 e 4 (hematúria, cistite, estreitamento uretral) é de 7,7%, mas apenas 0,5% dos casos apresentam necessidade de intervenção cirúrgica. Já a incidência de complicações retais graus 3 e 4 (sangramento, ulceração, perfuração, proctite, estreitamento retal/anal, diarreia crônica) é de 3,3%, mas apenas 0,6% dos casos apresentam necessidade de intervenção cirúrgica (Lawton, Won *et al.*, 1991).

Os índices de disfunção erétil são variáveis. Estudo, com mais de 400 pacientes, mostrou que 86% recuperam função sexual em 15 meses, mas somente 50% permanecem potentes em 6 anos e apenas 30% pelo resto de suas vidas (Bagshaw, Cox *et al.*, 1988).

Segundas malignidades são incomuns; quando ocorrem, são sarcomas, carcinomas de bexiga ou reto. Risco absoluto de 1 para 290, aumentando de 1 para cada 70 para pacientes com mais de 10 anos pós-tratamento (Brenner, Curtis *et al.*, 2000).

As complicações pós-RTX ocorrem principalmente com administração de doses maiores do que 70 Gy, por técnicas não conformacionais (Nelson e Carter, 2008).

3.10.3.2 Radioterapia conformacional 3D / Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)

O advento da simulação e planejamento terapêutico baseado em tomografia computadorizada e a inovação dos colimadores nos modernos aceleradores lineares aumentaram a precisão e a acurácia da radioterapia (Nelson e Carter, 2008). Esses melhoramentos possibilitaram um escalonamento da dose de radiação e estudos iniciais mostraram melhores taxas de controle do câncer, especialmente em pacientes com PSA pré-tratamento maior que 10 ng/ml, porém, sem mostrar benefício estatisticamente significativo em sobrevida global e diminuição da morbidade (Zelefsky, Leibel *et al.*, 1995; Horwitz, Hanlon *et al.*, 1999; Pollack, Zagars *et al.*, 2002).

3.10.3.3 Braquiterapia

A braquiterapia é a opção da implantação de fonte radioativa na próstata guiada por US trans-retal. Esta, para o tratamento do câncer de próstata localizado, pode ser mais conveniente, uma vez que se associa a um rápido retorno à vida normal (Nelson e Carter, 2008).

A Sociedade Americana de Braquiterapia, em 1999, recomendou a braquiterapia como apropriada para homens com câncer de próstata em estágio T1-T2a, PSA menor ou igual a 10 ng/ml e Escore de Gleason de 6 ou menos, devendo ser suplementada com radioterapia externa nos casos de doença de maior risco (Nag, Beyer *et al.*, 1999). Essa recomendação baseia-se em desfechos inferiores reportados em pacientes com câncer de próstata de alto risco tratados com braquiterapia isolada (D'amico, Whittington *et al.*, 1998).

Em aproximadamente um terço dos pacientes ocorre aumento transitório do PSA entre 12 e 30 meses após a braquiterapia, sendo isto decorrente de prostatite, o que não acarreta na piora do desfecho (Merrick, Butler *et al.*, 2002).

3.10.3.4 Hormonioterapia Adjuvante a Radioterapia

No baixo risco, o benefício da hormonioterapia adjuvante é incerto (Nelson e Carter, 2008).

No risco intermediário, estudo, com 206 pacientes e seguimento mediano de 7,6 anos, mostrou que o tratamento combinado resultou em taxas superiores de sobrevida global (HR=1,8, IC de 95%: 1,1 - 2,9, p=0,01), sendo esse benefício mais evidente nos pacientes sem ou com mínimas comorbidades. (D'amico, Chen *et al.*, 2008)

No alto risco, dois estudos se destacam: **EORTC 22863**: Comparou-se radioterapia (70 Gy) versus radioterapia com Goserelina adjuvante por 3 anos, em pacientes com doença localmente avançada (alto risco), com 401 pacientes; trouxe melhora da sobrevida global, da sobrevida câncer específica, do controle local e à distância e da sobrevida livre de falha bioquímica, com aumento absoluto de 15% na sobrevida em 5 anos (Bolla, Gonzalez *et al.*, 1997; Bolla, Collette *et al.*, 2002). **RTOG 85-31**: em pacientes com doença de alto risco (T3 ou N+), comparou-se radioterapia (70 Gy) versus radioterapia com Goserelina adjuvante usada indefinidamente, a sobrevida global em 10 anos foi de 49% versus 39% em favor do braço da hormonioterapia e a mortalidade câncer específica foi menor no grupo da hormonioterapia (16% versus 22%) (Pilepich, Winter *et al.*, 2005).

3.10.3.5 Radioterapia adjuvante após prostatectomia radical

Estudos retrospectivos mostraram melhora na sobrevida livre de recidiva em pacientes com achados patológicos de alto risco para recorrência, ou seja, com margem cirúrgica positiva, extensão extra-capsular, invasão da vesícula seminal e

escore de Gleason maior ou igual a 7 ou 8 (Nelson e Carter, 2008). Por exemplo, a presença de margem cirúrgica comprometida associa-se a uma recorrência de aproximadamente 50% (Grossfeld, Tigrani *et al.*, 2000).

Estudo da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) mostrou que a radioterapia adjuvante trouxe aumento de sobrevida livre de recidiva bioquímica e sobrevida livre de progressão locorregional em pacientes com tumores T2-T3 com margens positivas (Bolla, Collette *et al.*, 2002).

Estudo do Southwest Oncology Group (SWOG), além de aumento na sobrevida livre de recidiva bioquímica e controle local, mostrou aumento de sobrevida livre de metástases e de sobrevida global (ainda não significativa em seguimento de 10 anos). Além disso, os pacientes necessitaram menos de hormonioterapia em 5 anos (10% versus 21%, com $p < 0,001$) (Thompson, Tangen *et al.*, 2006).

3.10.3.6 Radioterapia de salvamento

É o uso de radioterapia após prostatectomia radical devido a reconhecimento de recorrência do câncer de próstata, sendo indicada atualmente em cerca de 25% dos pacientes nessas condições (Lu-Yao, Potosky *et al.*, 1996). Para ser indicada, deve-se afastar a possibilidade de doença metastática (Nelson e Carter, 2008).

São preditores de resposta pobre à radioterapia de salvamento: Gleason de 8 a 10, PSA pré-radioterapia maior que 2 ng/ml, PSA duplicado após a prostatectomia em 10 meses ou menos, margens cirúrgicas negativas e invasão da vesícula seminal. Entretanto, mesmo em pacientes com estes fatores prognósticos adversos, uma significativa fração terá resposta, com sobrevida livre de progressão em 4 anos de 12% (Stephenson, Shariat *et al.*, 2004).

3.10.4 Comparação entre os tratamentos para o câncer de próstata localizado

Análises retrospectivas sugerem uma melhor sobrevida global com o tratamento cirúrgico, porém, na sobrevida câncer específica não houve diferença estatisticamente significativa e os pacientes expostos à radioterapia geralmente eram mais velhos e foram tratados com doses sub-ótimas (Maluf, Arap *et al.*, 2007).

Estudo de D'Amico *et al.* revisou 1872 pacientes tratados na Universidade da Pensilvânia e no Joint Center for Radiation Therapy. Os investigadores dividiram os pacientes em grupos de risco (pela classificação de D'Amico) e compararam prostatectomia radical, braquiterapia (implante permanente de paládio) e radioterapia externa (66 GY no baixo risco e 75 GY no risco intermediário). Não houve diferença em controle bioquímico no baixo risco, mas no grupo intermediário a braquiterapia exclusiva teve resultado inferior a prostatectomia radical e a radioterapia externa (D'Amico, Whittington *et al.*, 1998).

A maior série comparativa reuniu 2.991 pacientes com tumores de próstata T1-2 e comparou prostatectomia radical versus radioterapia externa com dose maior ou igual a 72 Gy versus radioterapia externa com dose menor que 72 Gy versus radioterapia externa com braquiterapia versus braquiterapia com implante permanente de sementes. Aproximadamente 20% dos pacientes submetidos à radioterapia receberam hormonioterapia neo-adjuvante (por tempo menor ou igual a 6 meses). O desfecho analisado foi sobrevida livre de recorrência e os resultados foram equivalentes entre os grupos de análise, exceto para radioterapia externa com menos de 72 Gy que se apresentou claramente inferior em análise de 5 e 7 anos, com significância estatística ($p < 0,001$) (Kupelian, Potters *et al.*, 2004).

3.11 Tratamento Hormonal

Existe dependência das células prostáticas cancerígenas aos andrógenos para crescimento e diferenciação. A deprivação androgênica (através de castração ou supressão gonadal) reduz o nível de testosterona para valores menores de 50 ng/ml, causando, assim, apoptose tanto em células normais quanto em neoplásicas,

sendo, portanto, um dos mais efetivos tratamentos paliativos em cânceres sólidos. Está indicado na recorrência bioquímica e na doença metastática (Nelson, Carter *et al.*, 2008)

Na recorrência bioquímica, que ocorre em 30 a 50% dos pacientes tratados previamente com radioterapia ou prostatectomia radical, o tratamento endócrino adjuvante é capaz de retardar a progressão da doença em qualquer estágio, porém permanece controverso um possível benefício em sobrevida (Tammela, 2004; Small, 2011).

Infelizmente, apesar da excelente resposta inicial, inexoravelmente o câncer de próstata irá evoluir para uma fase androgênio-independente (Feldman e Feldman, 2001).

3.11.1 Estratégias de deprivação androgênica

Orquiectomia bilateral: Resulta em rápido declínio da testosterona para 5 a 10% do normal e permanece como tratamento de escolha para pacientes severamente sintomáticos (Nelson e Carter, 2008).

Análogos do LHRH: A inibição da produção de testosterona é comparável à orquiectomia, no entanto o nadir (efeito deteriorante máximo) ocorre após 3 a 4 semanas de tratamento (Nelson e Carter, 2008). Inicialmente, estimulam a produção hormonal, entretanto a administração crônica leva à supressão do hormônio luteinizante (LH) e da produção da testosterona. Este breve aumento dos níveis de testosterona pode causar aumento da dor em pacientes sintomáticos, assim como obstrução urinária ou até compressão medular (Auclair, Kelly *et al.*, 1977; Tolis, Ackman *et al.*, 1982). Estudos comparando os agonistas com a orquiectomia mostram eficácia comparável tanto a curto quanto a longo prazo em paciente com câncer de próstata metastático e, devido a maior conveniência, os análogos do LHRH passaram a ser o tratamento mais utilizado para reduzir a testosterona sérica (Nelson e Carter, 2008).

Antagonistas do LHRH: Reduzem os níveis séricos de testosterona de forma rápida e sem a estimulação inicial que ocorre com os análogos. Porém, a eficácia no

tratamento no câncer de próstata, comparando-os com os análogos ou com orquiectomia, não foi totalmente avaliada (Nelson e Carter, 2008).

Estrogênios sintéticos (Dietilestilbestrol): Primeira estratégia medicamentosa para tratamento do câncer de próstata (Cox e Crawford, 1995). O estudo VACURG 1 mostrou sobrevida câncer específica comparável à orquiectomia bilateral (Byar e Corle, 1988; Cox e Crawford, 1995). No entanto, com alta mortalidade cardiovascular (Blackard, Doe *et al.*, 1970). Com o surgimento dos análogos do LHRH, os estrogênios passaram a ter uso restrito (Nelson e Carter, 2008).

Anti-androgênicos: Competem com os hormônios androgênicos pelos receptores (Feldman e Feldman, 2001). Podem ser usados associados à terapia de privação androgênica (chamado de bloqueio androgênico completo) ou usados como agentes únicos na intenção de preservar a função sexual, mas com prejuízo na mortalidade em pacientes com câncer de próstata metastático (Iversen, Tyrrell *et al.*, 2000).

3.11.2 Bloqueio androgênico completo

A combinação de orquiectomia bilateral ou análogo do LHRH e anti-androgênio não esteroideal promove o chamado bloqueio androgênico completo (Nelson e Carter, 2008).

Uma meta-análise, com 7987 pacientes, não demonstrou diferenças significativas na sobrevida em 24 dos 27 estudos e, nos 3 estudos, que mostraram diferença estatisticamente significativa na sobrevida, o ganho foi modesto (Laufer, Denmeade *et al.*, 2000).

O primeiro estudo prospectivo publicado (INT-0036) em pacientes com estágio (D2) envolveu 603 sujeitos de pesquisa, que eram randomizados para receber acetato de leuprolide com flutamida ou acetato de leuprolide com placebo. A sobrevida mediana foi de 36 meses com associação contra 28 meses (p 0,035) (Crawford, Eisenberger *et al.*, 1989).

INT-0105 randomizou 1387 homens divididos entre orquiectomia bilateral com flutamida e orquiectomia bilateral com placebo. A sobrevida mediana foi de 33

meses versus 30 meses em favor do bloqueio completo ($p = 0,14$) (Eisenberger, Blumenstein *et al.*, 1998).

EORTC publicou estudo (com 327 sujeitos de pesquisa) comparando goserelina + flutamida versus orquiectomia bilateral e mostrando aumento de sobrevida mediana de 7 meses em favor da associação ($p = 0,04$) (Keuppens, Denis *et al.*, 1990). No mesmo período, foi publicado o Danish Prostatic Cancer Group (DAPROCA) com resultados antagonistas, porém sem significância estatística (Iversen, Rasmussen *et al.*, 1993). A análise dos dois estudos mostra falha ao detectar diferenças (Suciu, Sylvester *et al.*, 1993).

Estudos com acetato de ciproterona não trouxeram benefícios e na meta-análise houve decréscimo de sobrevida (Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000).

Até o momento, os estudos e meta-análises sugerem mínimo benefício em sobrevida em favor do bloqueio hormonal completo em cinco anos com significância clínica incerta (Nelson e Carter, 2008).

3.11.3 Deprivação androgênica intermitente

O interesse inicial na hormonioterapia intermitente baseia-se em estudos com animais, o que sugeriu benefício da intermitência em relação ao uso contínuo em relação ao tempo para desenvolvimento de hormônio-resistência (Sato, Gleave *et al.*, 1996). Porém isto não foi confirmado até o momento, por estudos clínicos (Vicent T. Devita Jr., Theodores S. Lawrence *et al.*, 2008).

Apesar de melhor tolerada, não se deve considerar hormonioterapia intermitente como conduta padrão (Loblaw, Virgo *et al.*, 2007).

3.11.4 Tratamento endócrino de segunda linha

Benefício clínico e queda no PSA podem ocorrer após androgênio-independência com adequada deprivação androgênica de segunda linha. A bicalutamida trouxe resposta em 20-24% dos casos, acetato de megestrol em 8-13%, destiletilbenol em 26 a 66%, cetoconazol em 27 a 63% e corticóides isolados em 18-22% (Oh, 2002).

Nesse cenário, também já foi descrita a síndrome da retirada, que consiste em uma melhora ocorrida em 20 a 25% dos pacientes após a descontinuação do tratamento anti-androgênico (Kelly e Scher, 1993).

A resposta do tratamento endócrino de segunda linha normalmente se mantém por breves períodos (cerca de 3 a 4 meses)(Nelson e Carter, 2008).

3.12 Bisfosfonatos

O câncer de próstata frequentemente metastiza para ossos, podendo causar dor, compressão espinhal, fraturas patológicas e hipercalcemia (Berruti, Dogliotti *et al.*, 2000; Carlin e Andriole, 2000; Pelger, Soerdjbalie-Maikoe *et al.*, 2001). As metástases ósseas, nesse caso, decorrem de alta atividade osteoclástica e comprometem a integridade estrutural do osso (Clarke, McClure *et al.*, 1993).

Por outro lado, a deprivação androgênica causa osteopenia/osteoporose, sendo que cerca de 19,4% dos pacientes expostos à deprivação por pelo menos 5 anos sofrem fraturas patológicas (Shahinian, Kuo *et al.*, 2005).

Os bisfosfonatos promovem ossificação óssea e têm benefício no tratamento de osteoporose, hipercalcemia das malignidades e metástases ósseas (Black, Bilezikian *et al.*, 2005; Clezardin, Ebetino *et al.*, 2005; Rosen, 2005; Stewart, 2005).

Já se sabia que o uso de bisfosfonatos prevenia a ocorrência de complicações ósseas em casos de câncer de mama e mieloma múltiplo; entretanto, no câncer de próstata, mostrou benefício apenas após a utilização do ácido zoledrônico. Nesse contexto, o seu uso reduziu a proporção de pacientes com

complicações ósseas e aumentou o tempo até a primeira manifestação (Saad, 2002).

Em estudo controlado com grupo placebo, com 643 pacientes, a terapia com ácido zoledrônico diminuiu complicações ósseas em 22% (38% versus 49% no grupo do placebo) (Saad, Gleason *et al.*, 2002; Saad, Gleason *et al.*, 2004).

O tratamento com bisfosfonatos está associado a ocasionais, porém significantes efeitos colaterais, incluindo disfunção renal e osteonecrose de mandíbula (Durie, Katz *et al.*, 2005).

3.13 Radionuclídeos

É uma opção de tratamento paliativo para dor associado a câncer de próstata progressivo. Não altera sobrevida e traz risco de mielossupressão (Robinson, Preston *et al.*, 1995).

3.14 Tratamento da Doença Androgênio-Independente

Tipicamente, a primeira manifestação de resistência à deprivação androgênica é o aumento do PSA em um cenário de nível baixo de testosterona (Small, 2011).

Aproximadamente, 90% dos pacientes com câncer de próstata hormônio-resistente apresentam metástases ósseas identificadas radiologicamente (Petrylak, Tangen *et al.*, 2004). A progressão do câncer de próstata para doença androgênio-independente associa-se a aumento de morbidade e mortalidade (Nelson e Carter, 2008).

Os primeiros estudos com tratamento sistêmico foram com mitoxantrone e corticóide e mostraram benefício em diminuição da dor e melhora da qualidade de vida, entretanto não prolongaram sobrevida (Tannock, Osoba *et al.*, 1996; Kantoff, Halabi *et al.*, 1999).

Em 2004, dois estudos clínicos randomizados mostraram aumento da sobrevida com quimioterapia baseada em docetaxel, como agente único ou combinado a fosfato de estramustina. Estudo TAX327: Comparou docetaxel com prednisona e mitoxantrone com prednisona; conclusões: O grupo do docetaxel teve maior sobrevida global - reduziu 24% o risco de morte (estatisticamente significativo), redução do PSA – 45% versus 32%, redução da dor – 35% versus 22%, porém mais efeitos colaterais (edema, sintomas gastrointestinais, neuropatia e alterações nas unhas) (Tannock, De Wit *et al.*, 2004). Schema: Comparou docetaxel (60 mg/m² a cada 3 semanas) e fosfato de estramustina (280 mg 3X/dia do D1 a 5) com Mitoxantrone (12 mg/m² a cada 21 dias) e Prednisona (5 mg 2X/dia continua); em favor da combinação docetaxel e fosfato de estramustina: aumento de 20% na sobrevida global e 27% na sobrevida livre de progressão; aumento da resposta objetiva e diminuição dos níveis de PSA, mas com pior toxicidade (Petrylak, Tangen *et al.*, 2004).

A partir desses estudos, quimioterapia com docetaxel passou a ser tratamento padrão para doença androgênio-independente (Nelson e Carter, 2008). Já existem drogas aprovadas para o uso após a progressão com o docetaxel, como o cabazitaxel e a abiraterona (De Bono, Oudard *et al.*, 2010; De Bono, Logothetis *et al.*, 2011).

Uma alternativa ao uso do docetaxel, especialmente em indivíduos com câncer de próstata hormônio-independente assintomático ou minimamente sintomático é a imunoterapia (sipuleucel-T), que é uma vacina autóloga gerada a partir de células imunológicas do próprio paciente (Small, Schellhammer *et al.*, 2006).

4 MÉTODOS

4.1 Seleção de pacientes

Critérios de inclusão: Pacientes com diagnóstico de câncer de próstata confirmado histologicamente entre os anos 2000 e 2006 e que foram encaminhados ao Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

4.2 Obtenção dos Dados

Os dados foram buscados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística do HUSM, no prontuário individual de cada paciente e seguiram o protocolo de coleta de dados descrito no Apêndice.

4.3 Análise Estatística

As análises em relação ao estágio da doença em que os pacientes são encaminhados, tratamento proposto, motivos pelos quais não foi realizado tratamento curativo em pacientes com doença localizada, foram realizadas por meio de proporções e números absolutos para cada grupo de estudo.

Os dados foram descritos em prevalência, sendo utilizados os testes de Chi Quadrado e Fisher conforme aplicabilidade. A regressão logística foi utilizada para descrever possíveis fatores de risco, sendo os dados expressos em razão de riscos. A razão de prevalências foi calculada por um modelo de regressão generalizado não paramétrico, utilizando-se a distribuição de Poisson.

Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando valor de $p < 0,05$.

Os dados foram tabelados em Excel 2007 e a análise foi realizada utilizando-se a versão 18.0 do programa estatístico IBM SPSS para Windows.

4.4 Aspectos Éticos

O presente projeto foi aprovado pela Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFSM. Número de CAAE: 02596112.6.0000.5346.

As informações obtidas foram apresentadas de forma coletiva, sem qualquer prejuízo para as pessoas envolvidas, principalmente no que diz respeito a qualquer menção que possa sugerir a identificação de qualquer um dos pacientes.

Os dados encontrar-se-ão sob a guarda do mestrando Ricardo Löbler e após do orientador, sendo garantida rigorosamente sua confidencialidade, conforme Termo de Confidencialidade descrito no apêndice.

As informações serão destruídas em um período de até cinco anos após o término da coleta dos dados.

5 RESULTADOS

5.1 Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de próstata encaminhados a um hospital público no sul do Brasil¹

Epidemiologic profile of patients with prostate cancer submitted to a public hospital in southern Brazil

¹ Manuscrito 1 – a ser submetido. As instruções técnicas de preparo do artigo são baseadas nas recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos. New Engl J Med 1997; 336(4); 309 – 315.

Resumo

Introdução: O câncer de próstata tem evolução relativamente indolente e rastreamento efetivo, portanto os pacientes deveriam ser encaminhados, aos centros de referência, com doença localizada para realização de tratamento com intenção curativa. Este estudo objetivou determinar em que estágio da doença os pacientes com câncer de próstata são encaminhados a um hospital público, de atenção terciária e referência regional para tratamento oncológico e como estes foram casos conduzidos.

Metodologia: Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata entre os anos 2000 e 2006, encaminhados ao Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Resultados: Foram encaminhados 240 pacientes com câncer de próstata ao HUSM entre os anos 2000 e 2006, sendo que 59,6% deles apresentavam doença localizada, 25% doença metastática e 15,4% recorrência bioquímica. Dos 143 pacientes com doença localizada, 34,3% foram tratados com prostatectomia radical, 33,6% com radioterapia, 20,2% foram submetidos a tratamentos paliativos e 11,9% ficaram em observação. As causas associadas a não realização de tratamento curativo em pacientes encaminhados com doença localizada foram em: 32,6% dos casos indeterminada, 30,4% por problemas relacionados ao atraso na assistência hospitalar, 21,7% doença localmente avançada, 13,1% alto risco cirúrgico e 2,2% outros motivos.

Discussão: Em comparação com dados publicados em 2012 pela Sociedade Brasileira de Urologia, obteve-se, nesta pesquisa, um maior número de pacientes encaminhados ao hospital de referência com doença metastática, uma menor proporção de pacientes tratados de forma curativa e uma menor utilização de prostatectomia radical como tratamento curativo.

Conclusão: Frente a esses desfechos, ações conjuntas em todos os níveis de atenção devem ser planejadas com intenção de facilitar o encaminhamento aos hospitais de referência para consulta com especialista, assim como, após o diagnóstico, ao tratamento adequado.

Unitermos

Câncer de próstata / Perfil epidemiológico / Hospital público.

Abstract

Introduction: Prostate cancer has a relatively indolent evolution and effective screening; therefore patients with localized disease should be referred to referral centers to perform treatment with curative intent. This study aimed to determine at what stage of the disease patients with prostate cancer are referred to a tertiary care and regional referral center public hospital for cancer treatment and how these cases are conducted.

Methodology: This is a transversal, retrospective, and descriptive study. Patients diagnosed with prostate cancer were included in the study during the years of 2000 and 2006, they were referred to the University Hospital of Santa Maria (HUSM).

Results: 240 patients with prostate cancer were referred to HUSM during the years 2000 and 2006, of which 59.6% had localized disease, 25% had metastatic disease and 15.4% had biochemical recurrence. Of the 143 patients with localized disease, 34.3% were treated with radical prostatectomy, 33.6% with radiotherapy, 20.2% underwent palliative treatments, and 11.9% were under observation. The causes associated with not performing curative treatment of patients with localized disease were undetermined in 32.6% of the cases, problems due to delay in hospital care in 30.4% of the cases, locally advanced disease in 21.7% of the cases, high surgical risk in 13.1% of the cases and other reasons in 2.2% of the cases.

Discussion: Compared to the data published in 2012 by the Brazilian Society of Urology, this study obtained a larger number of patients with metastatic disease referred to a referral hospital, a lower proportion of patients undergoing curative treatment and a smaller use of radical prostatectomy as a curative treatment.

Conclusion: Given these outcomes, joint actions at all levels of care should be designed with the intention of facilitating the designation to referral hospitals for an evaluation by a specialist and, after a diagnosis, an appropriate treatment.

Key Words

Prostate cancer / Epidemiological profile / Public hospital.

Introdução

O câncer de próstata é o mais diagnosticado em homens. No Brasil, estimou-se que seriam diagnosticados 60.180 casos de câncer de próstata no ano de 2012, sendo a neoplasia mais incidente no sexo masculino em todas as regiões do país se não considerarmos o câncer de pele não melanoma (Inca, 2012).

A história natural do câncer de próstata localizado é caracterizada por progressão lenta, com poucas mortes em 10 anos (Chodak, Thisted *et al.*, 1994; Albertsen, Hanley *et al.*, 1998) especialmente nos pacientes

diagnosticados por elevação do PSA (estádio T1c), situação na qual o tempo para progressão da doença é longo, variando de 6 a 12 anos (Etzioni, Penson *et al.*, 2002; Draisma, Boer *et al.*, 2003).

O rastreamento do câncer de próstata é efetivo, uma vez que atualmente mais de 90% dos casos são diagnosticados por elevação do PSA e/ou anormalidades do toque retal (Nelson e Carter, 2008).

Devido ao caráter relativamente indolente e ao rastreamento efetivo, os pacientes com câncer de próstata deveriam ser encaminhados aos centros de referência com doença localizada para realização de tratamento com intenção curativa (prostatectomia radical ou radioterapia).

Este estudo objetivou determinar em que estágio da doença os pacientes com câncer de próstata são encaminhados a um hospital público, de atenção terciária e referência regional para tratamento oncológico e como estes casos foram conduzidos.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo.

Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de câncer de próstata confirmado histologicamente entre os anos 2000 e 2006 e que foram encaminhados ao Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Os dados foram buscados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística do HUSM, no prontuário individual de cada paciente.

O presente projeto foi aprovado na Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da

UFSM (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE 02596112.6.0000.5346) e os dados foram coletados somente após sua aprovação por estes dois órgãos.

As análises em relação ao estágio da doença em que os pacientes foram encaminhados, tratamento proposto, motivos pelos quais não foi realizado tratamento curativo em pacientes com doença localizada, foram realizadas por meio de proporções e números absolutos para cada grupo de estudo. Os dados foram descritos em prevalência, sendo utilizados os testes de Chi Quadrado. A razão de prevalências foi calculada por um modelo de regressão generalizado não paramétrico, utilizando-se a distribuição de Poisson. Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando valor de $P < 0,05$.

Os dados foram tabelados em EXCEL 2007 e a análise foi realizada utilizando-se a versão 18.0 do programa estatístico IBM SPSS para Windows.

Resultados

Foram encaminhados 240 pacientes com câncer de próstata ao HUSM entre os anos 2000 e 2006, sendo que 59,6% deles apresentavam doença localizada (143 pacientes), 25% doença metastática (60 pacientes) e 15,4% recorrência bioquímica (37 pacientes) (Figura 1).

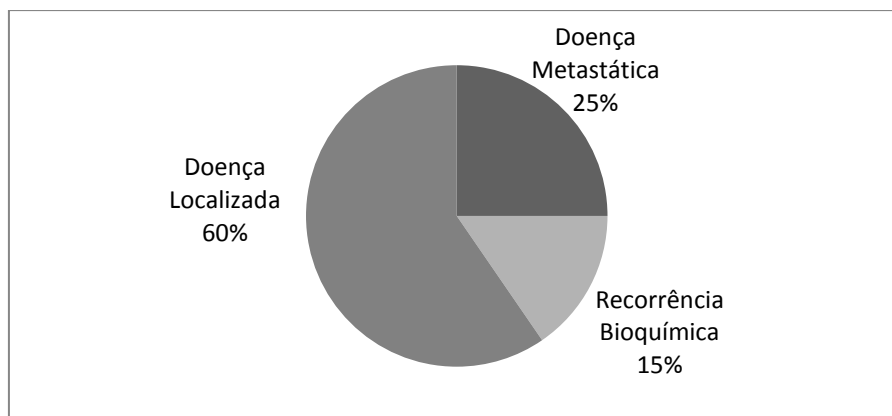


Figura 1: Estágio da doença em que os pacientes foram encaminhados ao Hospital Universitário de Santa Maria.

Dos 240 pacientes com câncer de próstata, 20,4% foram submetidos à prostatectomia radical (49 pacientes), 20% à radioterapia (48 pacientes) e o restante, ou seja, 59,6% dos pacientes encaminhados (143) ficaram em observação ou foram submetidos a tratamentos paliativos (Figura 2).

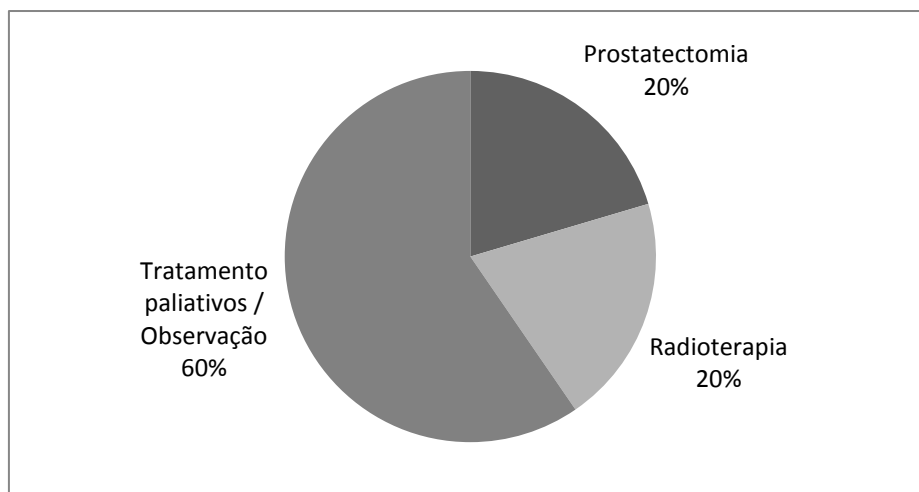


Figura 2: Conduta médica inicial nos pacientes com câncer de próstata.

Dos 143 pacientes com doença localizada, 34,3% foram tratados com prostatectomia radical (49 pacientes), 33,6% com radioterapia (48 pacientes), 20,2% foram submetidos a tratamentos paliativos (29 pacientes) e 11,9% ficaram em observação (17 pacientes) (Figura 3).

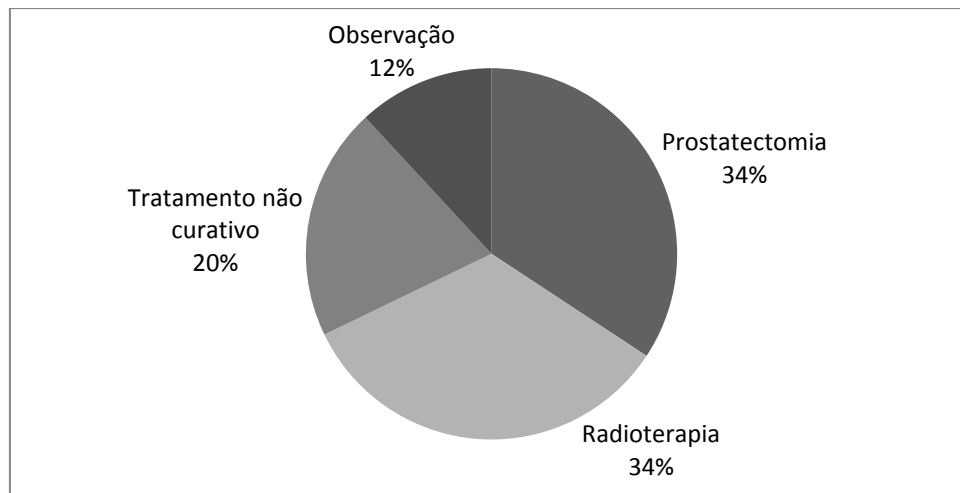


Figura 3: Conduta médica adotada nos pacientes com doença localizada.

A evolução dos tratamentos com intenção curativa mostrou uma redução na realização de prostatectomia radical e um aumento na utilização da radioterapia, sendo que, em 2000, a prostatectomia radical foi responsável por 82,3% dos tratamentos com intenção curativa e, em 2006, por apenas 23,5% deles, $p < 0,0001$ (Figura 4).

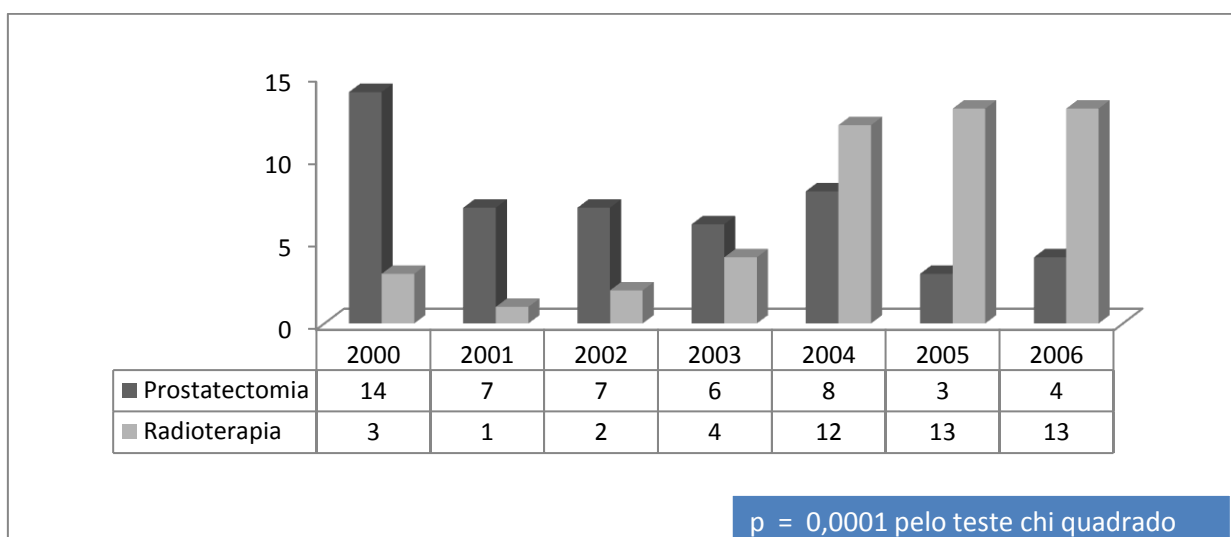


Figura 4: Evolução dos tratamentos curativos entre 2000 e 2006.

Os dados referentes aos pacientes com doença localizada submetidos a tratamentos paliativos ou a observação encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Análise dos pacientes com doença localizada submetidos a tratamentos paliativos ou a observação.

Variáveis analisadas	Resultados obtidos
Número de pacientes	46
Média de idade	70,9 anos (\pm 8,7); (45 - 88)
Média de valor do PSA	26,4 ng/ml (\pm 22,9); (5,4 - 97)
	2 - 4 \rightarrow 0%
	5 - 6 \rightarrow 54,4%
Escore de Gleason	7 \rightarrow 32,6%
	8 - 10 \rightarrow 10,8%
	Indeterminado \rightarrow 2,2%

Nos anos de 2000, 2001 e 2003, houve uma maior prevalência de pacientes tratados quando comparados ao ano de 2006 (Figura 5 e Tabela 2).

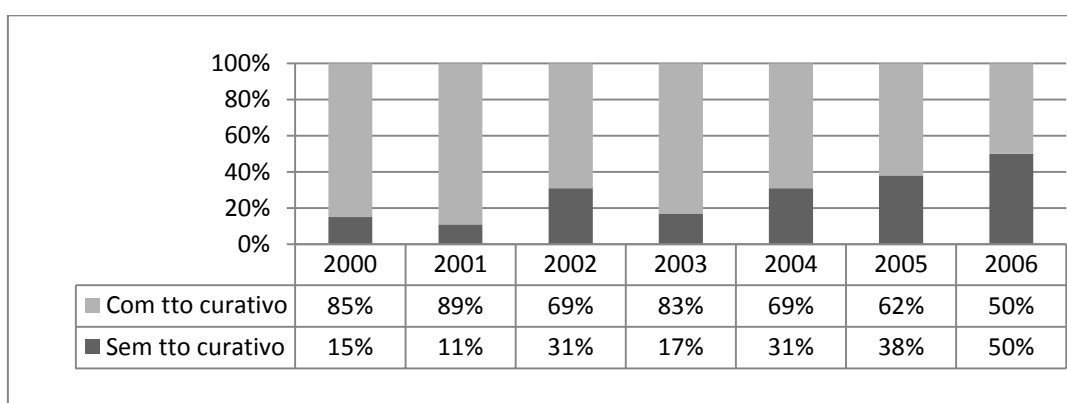


Figura 5: Tratamento curativo versus tratamento paliativo entre 2000 e 2006.

Tabela 2: Razão de prevalências dos pacientes tratados com intenção curativa por ano de inclusão no estudo.

Parâmetro	Valor de p	Razão de Prevalências	Intervalo de confiança 95%	
			Limite inferior	Limite superior
[ANO=2000]	,011	1,606	,821	3,128
[ANO=2001]	,000	2,099	,932	4,461
[ANO=2002]	,275	1,308	,560	2,839
[ANO=2003]	,028	1,574	,699	3,346
[ANO=2004]	,195	1,303	,688	2,485
[ANO=2005]	,502	1,162	,586	2,284
[ANO=2006] (Scale)	Referência	1	.	.

As causas associadas a não realização de tratamento curativo em pacientes encaminhados com doença localizada foram: 32,6% dos casos indeterminada (15 pacientes), 30,4% atraso por problemas relacionados à assistência hospitalar (14 pacientes), 21,7% doença localmente avançada (10 pacientes), 13,1% alto risco cirúrgico (6 pacientes) e 2,2% outros motivos (um caso descrito como de baixo risco pela classificação prognóstica de D`Amico) (Figura 6).

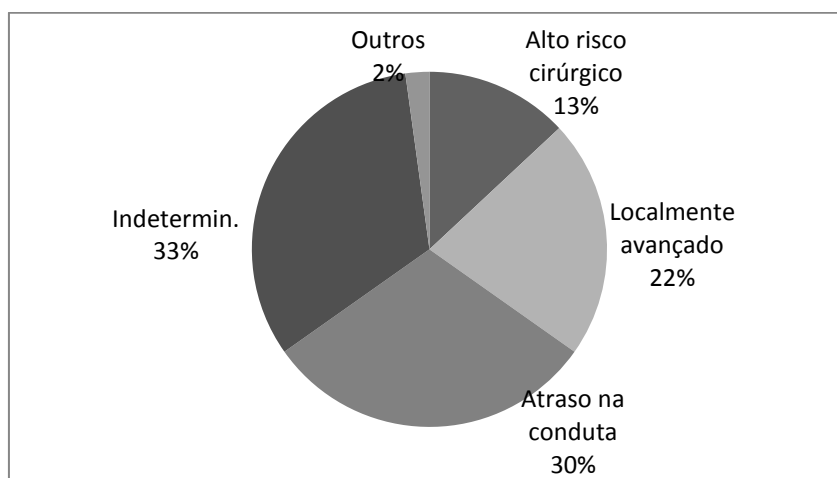


Figura 6: Causas relacionadas a não realização de tratamento curativo em pacientes com doença localizada.

Nos 29 casos encaminhados com doença localizada em que se optou por tratamentos paliativos, em 79,3% deles os pacientes receberam estrogênio (Dietilestilbestrol), em 10,3% análogo do LhRh (acetato de Gosserelelina), 6,9% foram submetidos à ressecção trans-uretral e 3,5% à orquiectomia bilateral (Figura 7).

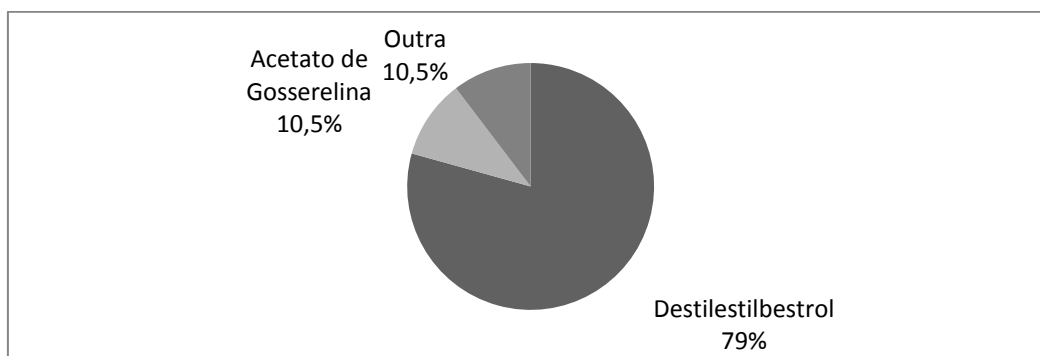


Figura 7: Conduta paliativa adotada

Discussão

Comparando os nossos dados com os publicados em 2012 pela Sociedade Brasileira de Urologia, envolvendo pacientes tratados em São Paulo em instituições públicas entre setembro de 2004 e setembro de 2005 (Nardi, Dos Reis *et al.*, 2012), obteve-se uma maior proporção de pacientes encaminhados ao centro de referência com doença metastática (25% versus 10,4%) e uma menor proporção de pacientes foi tratado de forma curativa (40,4% versus 74,4%). Isto provavelmente está associado a uma menor acessibilidade ao especialista (urologista), ao rastreamento, aos procedimentos diagnósticos e aos procedimentos terapêuticos.

Nota-se também uma menor utilização de prostatectomia radical como tratamento curativo (47,3% contra 20,4%). Os dados desta pesquisa mostram inclusive que houve uma menor utilização do tratamento cirúrgico com o passar dos anos, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), já que, em 2000, era responsável por 82,3% dos tratamentos com intenção curativa e, em 2006, por apenas 23,5% deles. Como nesse intervalo de tempo não houve modificação na indicação do tratamento cirúrgico para o tratamento do câncer de próstata localizado, esta diferença deve-se provavelmente a uma má organização do sistema de saúde local, estando associada a redução de horários no bloco cirúrgico e redução de leitos hospitalares eletivos para o setor de Urologia.

Dos pacientes que foram encaminhados com doença localizada, 20,2% foram submetidos a tratamentos paliativos e 11,9% ficaram em observação. Aproximadamente, 1/3 destes pacientes não foram submetidos a tratamento curativo por atraso em lista de espera para cirurgia e, em 1/3 dos casos, a causa não estava definida nos prontuários, mostrando um preenchimento inadequado destes.

A proporção de pacientes que foram encaminhados com doença localizada e que não foram tratados com intenção curativa foi maior no ano de 2006 quando comparado aos anos de 2000, 2001 e 2002, de forma estatisticamente significativa, o que sugere que a situação apresenta piora gradual.

Conclusão

Os dados dessa pesquisa sugerem deficiências no sistema de saúde no atendimento desses pacientes. Ações conjuntas em todos os níveis devem ser planejadas com intenção de facilitar o encaminhamento aos hospitais de referência para consulta com especialista, assim como, após o diagnóstico, ao tratamento adequado.

Referências Bibliográficas

Albertsen, P. C., J. A. Hanley, *et al.* Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA, v.280, n.11, Sep 16, p.975-80. 1998.

Chodak, G. W., R. A. Thisted, *et al.* Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med, v.330, n.4, Jan 27, p.242-8. 1994.

Draisma, G., R. Boer, *et al.* Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst, v.95, n.12, Jun 18, p.868-78. 2003.

Etzioni, R., D. F. Penson, *et al.* Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst, v.94, n.13, Jul 3, p.981-90. 2002.

Inca. Estimativa 2012: incidência do câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. 2013 2012.

Nardi, A. C., R. B. Dos Reis, *et al.* Comparison of the epidemiologic features and patterns of initial care for prostate cancer between public and private institutions: a survey by the Brazilian Society of Urology. Int Braz J Urol, v.38, n.2, Mar-Apr, p.155-64; discussion 164-6. 2012.

Nelson, W. G. e H. B. Carter. Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology. Philadelphia: Churchill livingstone Elsevier. 2008

5.2 Prostatectomia radical no tratamento do câncer de próstata localizado: recorrência bioquímica em seis anos de seguimento²

Prostatectomy radical in the treatment of localized prostate cancer: biochemical recurrence in six years following

² Manuscrito 2 – a ser submetido. As instruções técnicas de preparo do artigo são baseadas nas recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos. New Engl J Med 1997; 336(4); 309 – 315.

Resumo

Introdução: Nos casos de câncer de próstata localizado de alto risco ou risco intermediário, assim como nos pacientes de baixo risco e com expectativa de vida superior a 10 anos, o tratamento curativo, com radioterapia ou prostatectomia radical, deve ser indicado. Este estudo objetiva determinar a prevalência de recorrência bioquímica após prostatectomia radical para o tratamento de câncer de próstata localizado em 6 anos de seguimento, tentando associar a possíveis fatores de risco.

Metodologia: Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e descritivo. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata submetidos a prostatectomia radical entre os anos de 2000 e 2006 e excluídos aqueles que foram submetidos ao tratamento cirúrgico em um período superior a um ano em relação ao diagnóstico e os com prontuários incompletos.

Resultados: A recorrência bioquímica ocorreu em 34 dos 47 pacientes (72,3%), em seguimento de 6 anos. Nessa pesquisa, ao contrário do que descrito na Literatura, não houve correlação entre classificação de risco e dos possíveis fatores de risco (idade, Escore de Gleason, valor do PSA ao diagnóstico, estadiamento T) com recorrência bioquímica.

Conclusão: A prevalência de recorrência bioquímica foi muito mais alta nessa amostra em comparação à Literatura Médica. Além disso, não foram identificados fatores de risco estatisticamente significativos.

Unitermos

Câncer de próstata / Prostatectomia radical / Recorrência bioquímica.

Abstract

Introduction: In cases of localized prostate cancer at high or intermediate risk, as well as in low risk patients with a life expectancy greater than 10 years, the curative treatment with radiotherapy or radical prostatectomy should be indicated. This study aims to determine the prevalence of biochemical recurrence after radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer in 6 years of follow-up with the intent of associating it to possible risk factors.

Methodology: This is a longitudinal, retrospective and descriptive study. Patients diagnosed with prostate cancer were included in the study during the years 2000 and 2006. They were referred to the University Hospital of Santa Maria (HUSM), being excluded those patients with incomplete medical charts.

Results: Biochemical recurrence occurred in 34 of 47 patients (72.3%) in a follow-up of 6 years. In this research, unlike what is described in the literature, there was no correlation between risk ratings and possible risk factors (age, Gleason score, PSA level at diagnosis, T stage) with biochemical recurrence.

Conclusion: The prevalence of biochemical recurrence was much higher in this sample compared to the Medical Literature. Furthermore, no risk factors, statistically significant, were identified.

Key Words

Prostate cancer / Radical prostatectomy / Biochemical recurrence.

Introdução

O câncer de próstata, que é a neoplasia maligna mais incidente no Brasil (Inca, 2012), tem como classificação de risco mais utilizada na avaliação da doença localizada a de D'Amico, obtida a partir da análise de três variantes: o estadiamento, os níveis do PSA ao diagnóstico e o Escore de Gleason: Baixo risco: até T2a; PSA menor 10 ng/ml; Gleason menor ou igual a 6. Risco intermediário: T2b ou T2c; PSA entre 10 e 20; Gleason de 7. Alto risco: T3 ou T4 e/ou PSA maior 20 e/ou Gleason maior ou igual a 8 (D'amico, Whittington *et al.*, 2001).

Esta avaliação de risco tem implicações prognósticas e terapêuticas.

A sobrevida livre de doença em 10 anos vai de 83% no baixo risco a apenas 29% no alto risco (Nelson e Carter, 2008).

Os pacientes considerados de baixo risco têm como opção terapêutica a conduta expectante, também chamada de vigilância ativa, especialmente se tiverem uma expectativa de vida inferior a 10 anos (Mohler, Bahnson *et al.*, 2010). Nos demais casos de câncer de próstata localizado, assim como nos pacientes de baixo risco e com expectativa de vida superior a 10 anos, o

tratamento curativo, com radioterapia ou prostatectomia radical, deve ser indicado (Maluf, Arap *et al.*, 2007; Mohler, Bahnson *et al.*, 2010).

A prostatectomia radical tem eficácia comprovada na Literatura Médica; estudo comparativo com manejo expectante demonstrou benefício com razão de probabilidades para mortalidade câncer específica em homens tratados com prostatectomia de 0,50 (com intervalo de confiança de 95% e $p = 0,02$) (Holmberg, Bill-Axelsson *et al.*, 2002).

Após a prostatectomia radical, os níveis de PSA devem cair até se tornarem indetectáveis. Persistência de PSA elevado após a cirurgia reflete doença disseminada ou ocasionalmente ressecção incompleta (Nelson, Carter *et al.*, 2008). Já novo aumento do PSA após tornar-se indetectável (2 medidas acima de 0,2 ng/ml) indica recorrência bioquímica, o que normalmente precede a doença clínica progressiva em 6 anos ou mais (Pound, Partin *et al.*, 1999).

O objetivo deste estudo foi descrever a recorrência bioquímica em um período de seis anos e analisar a associação com possíveis fatores de risco nos pacientes com câncer de próstata localizado tratados com prostatectomia radical no Hospital Universitário de Santa Maria.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e descritivo.

Critérios de inclusão: diagnóstico de câncer de próstata localizado confirmado histologicamente e tratados com prostatectomia radical entre os anos de 2000 e 2006. Foram excluídos os tratados com prostatectomia radical

realizada em um período superior a um ano em relação ao diagnóstico ou com prontuários incompletos.

Para a determinação da classificação de risco, foram utilizados os Escores de Gleason obtidos na peça cirúrgica; o valor do PSA considerado foi o primeiro descrito no prontuário dosado pré-tratamento e o estadiamento T foi obtido no laudo anatomopatológico.

Estes pacientes foram analisados em relação à sobrevida livre de recorrência bioquímica em um período de seis anos. Definiu-se recorrência bioquímica como aumento do PSA após se tornar indetectável, com duas medidas acima de 0,2 ng/ml.

Os dados foram obtidos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística do HUSM, no prontuário individual de cada paciente.

O presente projeto foi aprovado pela Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFSM (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE 02596112.6.0000.5346).

Em relação à análise estatística, os dados foram descritos em prevalência; utilizou-se o teste Exato de Fischer que tem por objetivo comparar as proporções nessas situações, sendo considerada diferença estatisticamente significativa quando valor de $P < 0,05$. A regressão logística foi utilizada para descrever possíveis fatores de risco e os dados foram expressos em razão de riscos. O Excel 2007 foi utilizado para tabelar os dados e a análise foi realizada, utilizando-se a versão 18.0 do programa estatístico IBM SPSS para Windows.

Resultados

Foram incluídos no estudo 47 pacientes, sendo que 32 foram submetidos à prostatectomia radical no HUSM e 15 vieram encaminhados após o tratamento cirúrgico. Os dados foram descritos na Tabela 1.

Entre os anos 2000 e 2006, 47 pacientes foram submetidos à prostatectomia radical no HUSM. Seis destes realizaram o procedimento cirúrgico com intervalo maior que um ano em relação ao diagnóstico e outros 11 não seguiram acompanhamento ambulatorial sendo, por consequência, excluídos do estudo. Dessa forma, 17 pacientes (35%) submetidos a prostatectomia radical no HUSM foram excluídos do estudo.

A média de idade na amostra foi de 63,2 anos ($\pm 7,6$); no grupo de alto risco, foi de 61,7 anos ($\pm 7,4$) e, nos risco baixo/intermediário, foi de 64,8 anos ($\pm 7,3$), sendo que não houve diferença significativa de idade entre os grupos ($p=0,168$).

Tabela 1: Análise das variáveis

Variáveis analisadas	Número de pacientes	Prevalência (%)
Gleason		
2-6	22	46,8
7	20	42,6
8-10	5	10,6
Estadiamento		
T2a	5	10,6
T2b –T2c	27	57,5
T3	15	31,9
PSA		
<10	18	38,3
10 - 20	21	44,7
>20	6	12,8
Indeterminado	2	4,2

Variáveis analisadas	Número de pacientes	Prevalência (%)
Classificação de risco		
Baixo	2	4,2
Intermediário	23	49,0
Alto	22	46,8
Recorrência Bioquímica		
Sim	34	72,3
Não	13	27,7
Doença Metastática		
Sim	4	8,5
Não	43	91,5
Doença Hormônio resistente		
Sim	3	6,4
Não	44	93,6

Na Tabela 2, foi comparada a recorrência bioquímica no grupo de alto risco com os demais pacientes (risco baixo e intermediário). Observou-se que não existiu associação entre classificação de risco e recorrência bioquímica, ou seja, para esta amostra, o risco não está associado ao desfecho.

Tabela 2: Análise da classificação de risco em relação ao desfecho (recorrência bioquímica)

Variáveis analisadas	Baixo / Intermediário N (%)	Alto N (%)	p-valor
Recorrência Bioquímica			0,06
Sim	15 (60%)	19 (86%)	
Não	10 (40%)	3 (14%)	

Na análise multivariada, nenhum possível fator de risco foi associado à recorrência bioquímica nesta amostra (Tabela 3).

Tabela 3: Fatores associados à recorrência bioquímica na população estudada

Fatores Associados	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Razão de Chances	Intervalo de confiança 95%	Razão de Chances	Intervalo de confiança 95%
Idade	0,99	0,99-1,08	0,95	0,85-1,05
Gleason	0,26*	0,73-0,89	0,27	0,07-1,13
Estadio	0,52	0,19-1,46	1,50	0,18-12,74
PSA	0,75	0,28-1,96	1,58	0,31-8,09
Classificação de risco	0,31	0,09-1,03	0,26	0,01-4,89

* $p < 0,05$

Dos 34 casos de recorrência bioquímica, 13 foram submetidos à radioterapia de resgate (38%), 10 receberam estrogênio (29%), 5 foram tratados com análogo de LHRH (15%) e 6 ficaram em observação (18%).

Trinta dos 47 pacientes do estudo tinham, nos prontuários, avaliação do Escore de Gleason na biópsia prostática e na peça cirúrgica pós-prostatectomia (63,8%). Houve concordância no Escore em 17 pacientes (56,7%) e discordância em 13 (43,3%).

Apenas 2 pacientes foram submetidos à radioterapia adjuvante pós-prostatectomia (4,2%); ambos por presença de margens comprometidas.

Discussão

Em comparação com o descrito na Literatura, observou-se uma prevalência de recorrência bioquímica muito mais alta: 72% em seguimento de 6 anos versus 24% a 28% em seguimento de 7 e 8 anos (Kupelian, Elshaikh *et al.*, 2002; Kupelian, Potters *et al.*, 2004).

Essa ampla diferença pode ser parcialmente explicada na avaliação dos fatores envolvidos na classificação de risco dos pacientes. No estudo internacional de referência (Kupelian, Potters *et al.*, 2004), 74% dos pacientes tinham Escore de Gleason menor ou igual a seis, 95% tinham estadiamento menor que T2b e 72% tinham PSA ao diagnóstico menor que dez. Os dados dessa pesquisa mostram que 46,8% apresentavam Escore de Gleason menor ou igual a seis, somente 10,6% tinham estadiamento menor que T2b e 38,3% tinham PSA ao diagnóstico menor que dez. Portanto, verifica-se que, no estudo internacional, foram selecionados, para o tratamento cirúrgico, pacientes que apresentavam melhor prognóstico.

Nessa amostra, ao contrário do que descrito na Literatura (Nelson, Carter *et al.*, 2008), não houve correlação entre classificação de risco de D'Ámico, assim como dos possíveis fatores de risco (Escore de Gleason, valor do PSA ao diagnóstico, estadiamento T) com recorrência bioquímica, fato este que pode estar associado ao número reduzido de pacientes.

Outra limitação a ser considerada é o fato de que se analisou recorrência bioquímica e não doença livre de progressão ou sobrevida câncer específica, que são os desfechos clínicos mais significativos. Porém, para avaliar tais desfechos, seria necessário um tempo de seguimento muito maior,

uma vez que o tempo médio para doença metastática é de 8 anos após a recorrência bioquímica (Pound, Partin *et al.*, 1999) e para morte câncer específica é de 13 anos após recorrência bioquímica (Iselin, Robertson *et al.*, 1999).

A utilização de radioterapia adjuvante pós-prostatectomia poderia se constituir em um viés, porém foi utilizada em apenas 4,2% dos casos.

Na recorrência bioquímica, diversas formas de tratamento são capazes de retardar a progressão da doença em qualquer estágio, entretanto permanece controverso um possível benefício em sobrevida (Tammela, 2004; Small, 2011). Nessa amostra, a estratégia terapêutica mais utilizada foi a radioterapia de resgate, em 38% dos casos.

Nos pacientes que apresentavam no prontuário a avaliação do Escore de Gleason da biópsia prostática e da peça cirúrgica, houve divergência em 43,3% dos casos, valor dentro da faixa encontrada na Literatura que varia de 36 a 60% dos casos (Rioja Zuazu, Zudaire Berbera *et al.*, 2008; Rubio-Briones, Iborra *et al.*, 2010).

Conclusão

Conclui-se, portanto, que a recorrência bioquímica foi muito maior nessa pesquisa do que a encontrada na Literatura Médica, além disso, no grupo de pacientes analisados, não foram encontrados fatores de risco estatisticamente significativos.

Referências Bibliográficas

D'amico, A. V., R. Whittington, *et al.* Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol, v.166, n.6, Dec, p.2185-8. 2001.

Holmberg, L., A. Bill-Axelsson, *et al.* A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, v.347, n.11, Sep 12, p.781-9. 2002.

Inca. Estimativa 2012: incidência do câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. 2013 2012.

Iselin, C. E., J. E. Robertson, *et al.* Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. J Urol, v.161, n.1, Jan, p.163-8. 1999.

Kupelian, P. A., M. Elshikh, *et al.* Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol, v.20, n.16, Aug 15, p.3376-85. 2002.

Kupelian, P. A., L. Potters, *et al.* Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.58, n.1, Jan 1, p.25-33. 2004.

Maluf, F. A., S. Arap, *et al.* Câncer Geniturinário Tratamento Multidisciplinar. São Paulo: Dendrix. 2007. 506 p.

Mohler, J. L. The 2010 NCCN clinical practice guidelines in oncology on prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw, v.8, n.2, Feb, p.145. 2010.

Nelson, W. G. e H. B. Carter. Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology. Philadelphia: Churchill livingstone Elsevier. 2008

Pound, C. R., A. W. Partin, *et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, v.281, n.17, May 5, p.1591-7. 1999.

Rioja Zuazu, J., J. J. Zudaire Berbera, *et al.* [Gleason score 8-10 prostatic adenocarcinoma: prognostic influence in the biochemical progression free survival]. Actas Urol Esp, v.32, n.8, Sep, p.792-8. 2008.

Rubio-Briones, J., I. Iborra, *et al.* [Metastatic progression, cancer-specific mortality and need for secondary treatments in patients with clinically high-risk prostate cancer treated initially with radical prostatectomy]. Actas Urol Esp, v.34, n.7, Jul, p.610-7. 2010.

Small, E. Prostate Cancer. In: A. I. Schafer (Ed.). Goldman's Cecil Medicine. New York Lee Goldman, Andrew I Schafer 2011. Prostate Cancer

Tammela, T. Endocrine treatment of prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol, v.92, n.4, Nov, p.287-95. 2004.

6 CONCLUSÃO

Os dados obtidos no tratamento do câncer de próstata realizado no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), que é um hospital público, de atenção terciária e referência regional para o tratamento oncológico, evidenciaram que, apesar de se tratar de uma neoplasia com evolução mais indolente e com rastreamento efetivo, uma proporção considerável de pacientes foi encaminhada com doença metastática e dos encaminhados com doença localizada aproximadamente 1/3 não foi submetido a tratamento curativo, sendo que a causa mais comum foi o atraso hospitalar. Isso demonstra falta de acessibilidade dos pacientes aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

Entre os pacientes com doença localizada que foram submetidos a tratamento com intenção curativa com prostatectomia radical, obteve-se uma prevalência de recorrência bioquímica muito mais alta do que a da Literatura, que em parte pode ser explicada por uma classificação de risco pior dos pacientes analisados nessa pesquisa, possivelmente por estar associada a um diagnóstico mais tardio.

Os dados desse trabalho sugerem deficiências no sistema de saúde no atendimento desses pacientes. Ações conjuntas em todos os níveis de atenção devem ser planejadas com intenção de facilitar o encaminhamento dos pacientes aos hospitais de referência para consulta com especialista, assim como, após o diagnóstico, ao tratamento adequado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albertsen, P. C., J. A. Hanley, *et al.* Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA, v.280, n.11, Sep 16, p.975-80. 1998.

Amundadottir, L. T., P. Sulem, *et al.* A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. Nat Genet, v.38, n.6, Jun, p.652-8. 2006.

Andren, O., K. Fall, *et al.* How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. J Urol, v.175, n.4, Apr, p.1337-40. 2006.

Auclair, C., P. A. Kelly, *et al.* Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist of human chorionic gonadotropin. Biochem Biophys Res Commun, v.76, n.3, Jun 6, p.855-62. 1977.

Augustin, H., A. Erbersdobler, *et al.* Biochemical recurrence following radical prostatectomy: a comparison between prostate cancers located in different anatomical zones. Prostate, v.55, n.1, Apr 1, p.48-54. 2003.

Bagshaw, M. A., R. S. Cox, *et al.* Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. NCI Monogr, n.7, p.47-60. 1988.

Bartsch, G., W. Horninger, *et al.* Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology, v.58, n.3, Sep, p.417-24. 2001.

Berger, A. P., M. Deibl, *et al.* Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. Urology, v.69, n.1, Jan, p.134-8. 2007.

Berruti, A., L. Dogliotti, *et al.* Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. J Urol, v.164, n.4, Oct, p.1248-53. 2000.

Black, D. M., J. P. Bilezikian, *et al.* One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med, v.353, n.6, Aug 11, p.555-65. 2005.

Blackard, C. E., R. P. Doe, *et al.* Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. Cancer, v.26, n.2, Aug, p.249-56. 1970.

Bolla, M., L. Collette, *et al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet, v.360, n.9327, Jul 13, p.103-6. 2002.

Bolla, M., D. Gonzalez, *et al.* Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med, v.337, n.5, Jul 31, p.295-300. 1997.

Brenner, D. J., R. E. Curtis, *et al.* Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer, v.88, n.2, Jan 15, p.398-406. 2000.

Byar, D. P. e D. K. Corle. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr, n.7, p.165-70. 1988.

Carlin, B. I. e G. L. Andriole. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer, v.88, n.12 Suppl, Jun 15, p.2989-94. 2000.

Carvalho, G. F., D. S. Smith, *et al.* Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol, v.161, n.3, Mar, p.835-9. 1999.

Catalona, W. J., J. P. Richie, *et al.* Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol, v.151, n.5, May, p.1283-90. 1994.

Chodak, G. W., R. A. Thisted, *et al.* Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med, v.330, n.4, Jan 27, p.242-8. 1994.

Chun, F. K., A. Briganti, *et al.* Zonal origin of localized prostate cancer does not affect the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. Eur Urol, v.51, n.4, Apr, p.949-55; discussion 955. 2007.

Cisek, L. J. e P. C. Walsh. Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy. Influence of external sequential pneumatic compression devices. Urology, v.42, n.4, Oct, p.406-8. 1993.

Clarke, N. W., J. McClure, *et al.* Osteoblast function and osteomalacia in metastatic prostate cancer. Eur Urol, v.24, n.2, p.286-90. 1993.

Clezardin, P., F. H. Ebetino, *et al.* Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. Cancer Res, v.65, n.12, Jun 15, p.4971-4. 2005.

Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.37, n.5, Mar 15, p.1035-41. 1997.

Cooner, W. H., B. R. Mosley, *et al.* Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol, v.143, n.6, Jun, p.1146-52; discussion 1152-4. 1990.

Cox, R. L. e E. D. Crawford. Estrogens in the treatment of prostate cancer. J Urol, v.154, n.6, Dec, p.1991-8. 1995.

Crawford, E. D., M. A. Eisenberger, *et al.* A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med, v.321, n.7, Aug 17, p.419-24. 1989.

D'amico, A. V., M. H. Chen, *et al.* Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA, v.299, n.3, Jan 23, p.289-95. 2008.

D'amico, A. V., R. Whittington, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, v.280, n.11, Sep 16, p.969-74. 1998.

D'amico, A. V., R. Whittington, *et al.* Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol, v.166, n.6, Dec, p.2185-8. 2001.

De Bono, J. S., C. J. Logothetis, *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, v.364, n.21, May 26, p.1995-2005. 2011.

De Bono, J. S., S. Oudard, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet, v.376, n.9747, Oct 2, p.1147-54. 2010.

De Marzo, A. M., E. A. Platz, *et al.* Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer, v.7, n.4, Apr, p.256-69. 2007.

Draisma, G., R. Boer, *et al.* Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst, v.95, n.12, Jun 18, p.868-78. 2003.

Durie, B. G., M. Katz, *et al.* Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med, v.353, n.1, Jul 7, p.99-102; discussion 99-102. 2005.

Eisenberger, M. A., B. A. Blumenstein, *et al.* Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med, v.339, n.15, Oct 8, p.1036-42. 1998.

Elder, J. S., H. J. Jewett, *et al.* Radical perineal prostatectomy for clinical stage B2 carcinoma of the prostate. J Urol, v.127, n.4, Apr, p.704-6. 1982.

Ellis, W. J., M. P. Chetner, *et al.* Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol, v.152, n.5 Pt 1, Nov, p.1520-5. 1994.

Epstein, J. I., A. W. Partin, *et al.* Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol, v.20, n.3, Mar, p.286-92. 1996.

Epstein, J. I., P. C. Walsh, *et al.* Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA, v.271, n.5, Feb 2, p.368-74. 1994.

Etzioni, R., D. F. Penson, *et al.* Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst, v.94, n.13, Jul 3, p.981-90. 2002.

Etzioni, R. D., N. Howlader, *et al.* Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. J Urol, v.174, n.3, Sep, p.877-81. 2005.

Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. 2013.

Feldman, B. J. e D. Feldman. The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer, v.1, n.1, Oct, p.34-45. 2001.

Freedman, M. L., C. A. Haiman, *et al.* Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. Proc Natl Acad Sci U S A, v.103, n.38, Sep 19, p.14068-73. 2006.

Gibbons, R. P., R. J. Correa, Jr., *et al.* Total prostatectomy for localized prostatic cancer. J Urol, v.131, n.1, Jan, p.73-6. 1984.

Gleason, D.F., G.T. Mellinger, *et al.* Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol, v. 111, p. 58. 1974.

Green, G. A., A. L. Hanlon, *et al.* A Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy. Cancer, v.83, n.5, Sep 1, p.971-6. 1998.

Grossfeld, G. D., V. S. Tigrani, *et al.* Management of a positive surgical margin after radical prostatectomy: decision analysis. J Urol, v.164, n.1, Jul, p.93-9; discussion 100. 2000.

Hankey, B. F., E. J. Feuer, *et al.* Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. J Natl Cancer Inst, v.91, n.12, Jun 16, p.1017-24. 1999.

Hanks, G. E., S. Asbell, *et al.* Outcome for lymph node dissection negative T-1b, T-2 (A-2,B) prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.21, n.4, Sep, p.1099-103. 1991.

Holmberg, L., A. Bill-Axelsson, *et al.* A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, v.347, n.11, Sep 12, p.781-9. 2002.

Horwitz, E. M., A. L. Hanlon, *et al.* The cost effectiveness of 3D conformal radiation therapy compared with conventional techniques for patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.45, n.5, Dec 1, p.1219-25. 1999.

Hricak, H., P. L. Choyke, *et al.* Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. Radiology, v.243, n.1, Apr, p.28-53. 2007.

Inca. Estimativa 2012: incidência do câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. 2013 2012.

Iselin, C. E., J. E. Robertson, *et al.* Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. J Urol, v.161, n.1, Jan, p.163-8. 1999.

Iversen, P., F. Rasmussen, *et al.* Long-term results of Danish Prostatic Cancer Group trial 86. Goserelin acetate plus flutamide versus orchiectomy in advanced prostate cancer. Cancer, v.72, n.12 Suppl, Dec 15, p.3851-4. 1993.

Iversen, P., C. J. Tyrrell, *et al.* Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. J Urol, v.164, n.5, Nov, p.1579-82. 2000.

Jemal, A., R. Siegel, *et al.* Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin, v.57, n.1, Jan-Feb, p.43-66. 2007.

Kantoff, P. W., S. Halabi, *et al.* Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol, v.17, n.8, Aug, p.2506-13. 1999.

Kelly, W. K. e H. I. Scher. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. J Urol, v.149, n.3, Mar, p.607-9. 1993.

Keuppens, F., L. Denis, *et al.* Zoladex and flutamide versus bilateral orchiectomy. A randomized phase III EORTC 30853 study. The EORTC GU Group. Cancer, v.66, n.5 Suppl, Sep 1, p.1045-57. 1990.

Klein, E. A., I. M. Thompson, *et al.* SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. J Urol, v.166, n.4, Oct, p.1311-5. 2001.

Klein, L. T. e F. C. Lowe. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. Urol Clin North Am, v.24, n.2, May, p.293-7. 1997.

Kupelian, P. A., M. Elshaikh, *et al.* Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution

experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol, v.20, n.16, Aug 15, p.3376-85. 2002.

Kupelian, P. A., L. Potters, *et al.* Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.58, n.1, Jan 1, p.25-33. 2004.

Laufer, M., S. R. Denmeade, *et al.* Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? J Urol, v.164, n.1, Jul, p.3-9. 2000.

Lawton, C. A., M. Won, *et al.* Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.21, n.4, Sep, p.935-9. 1991.

Lin, K., Z. Szabo, *et al.* The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. Clin Nucl Med, v.24, n.8, Aug, p.579-82. 1999.

Loblaw, D. A., K. S. Virgo, *et al.* Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol, v.25, n.12, Apr 20, p.1596-605. 2007.

Lu-Yao, G. L., A. L. Potosky, *et al.* Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. J Natl Cancer Inst, v.88, n.3-4, Feb 21, p.166-73. 1996.

Maluf, F. A., S. Arap, *et al.* Câncer Geniturinário Tratamento Multidisciplinar. São Paulo: Dendrix. 2007. 506 p.

Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, v.355, n.9214, Apr 29, p.1491-8. 2000.

Merrick, G. S., W. M. Butler, *et al.* Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.54, n.2, Oct 1, p.450-6. 2002.

Mohler, J., R. R. Bahnson, *et al.* NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw, v.8, n.2, Feb, p.162-200. 2010.

Nag, S., D. Beyer, *et al.* American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.44, n.4, Jul 1, p.789-99. 1999.

Narain, V., F. J. Bianco, Jr., *et al.* How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathologic findings and disease free survival? Prostate, v.49, n.3, Nov 1, p.185-90. 2001.

Nardi, A. C., R. B. Dos Reis, *et al.* Comparison of the epidemiologic features and patterns of initial care for prostate cancer between public and private institutions: a

survey by the Brazilian Society of Urology. Int Braz J Urol, v.38, n.2, Mar-Apr, p.155-64; discussion 164-6. 2012.

Nelson, W. G., H. B. Carter, *et al.* Prostate Cancer. In: M. D. Abeloff, J. O. Armitage, *et al* (Ed.). Abeloff's Clinical Oncology Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008. Prostate Cancer, p.1653-1700

Oesterling, J. E., C. G. Hauzeur, *et al.* Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. J Urol, v.147, n.3 Pt 2, Mar, p.804-7. 1992.

Oh, W. K. Secondary hormonal therapies in the treatment of prostate cancer. Urology, v.60, n.3 Suppl 1, Sep, p.87-92; discussion 93. 2002.

Pelger, R. C., V. Soerdjbalie-Maikoe, *et al.* Strategies for management of prostate cancer-related bone pain. Drugs Aging, v.18, n.12, p.899-911. 2001.

Petrylak, D. P., C. M. Tangen, *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med, v.351, n.15, Oct 7, p.1513-20. 2004.

Pilepich, M. V., K. Winter, *et al.* Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.61, n.5, Apr 1, p.1285-90. 2005.

Pollack, A., G. K. Zagars, *et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v.53, n.5, Aug 1, p.1097-105. 2002.

Pound, C. R., A. W. Partin, *et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, v.281, n.17, May 5, p.1591-7. 1999.

Rioja Zuazu, J., J. J. Zudaire Berbera, *et al.* [Gleason score 8-10 prostatic adenocarcinoma: prognostic influence in the biochemical progression free survival]. Actas Urol Esp, v.32, n.8, Sep, p.792-8. 2008.

Robinson, R. G., D. F. Preston, *et al.* Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. JAMA, v.274, n.5, Aug 2, p.420-4. 1995.

Rosen, C. J. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, v.353, n.6, Aug 11, p.595-603. 2005.

Rubio-Briones, J., I. Iborra, *et al.* [Metastatic progression, cancer-specific mortality and need for secondary treatments in patients with clinically high-risk prostate cancer treated initially with radical prostatectomy]. Actas Urol Esp, v.34, n.7, Jul, p.610-7. 2010.

Saad, F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: rationale for bisphosphonate use and results of a phase III trial with zoledronic acid. Semin Oncol, v.29, n.6 Suppl 21, Dec, p.19-27. 2002.

Saad, F., D. M. Gleason, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst, v.94, n.19, Oct 2, p.1458-68. 2002.

Saad, F., D. M. Gleason, *et al.* Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst, v.96, n.11, Jun 2, p.879-82. 2004.

Sanchez-Ortiz, R. F., P. Troncoso, *et al.* African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. Cancer, v.107, n.1, Jul 1, p.75-82. 2006.

Sato, N., M. E. Gleave, *et al.* Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. J Steroid Biochem Mol Biol, v.58, n.2, May, p.139-46. 1996.

Schroder, F. H., P. Van Der Maas, *et al.* Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst, v.90, n.23, Dec 2, p.1817-23. 1998.

Shahinian, V. B., Y. F. Kuo, *et al.* Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med, v.352, n.2, Jan 13, p.154-64. 2005.

Small, E. Prostate Cancer. In: A. I. Schafer (Ed.). Goldman's Cecil Medicine. New York Lee Goldman, Andrew I Schafer 2011. Prostate Cancer

Small, E. J., P. F. Schellhammer, *et al.* Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol, v.24, n.19, Jul 1, p.3089-94. 2006.

Stephenson, A. J., S. F. Shariat, *et al.* Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA, v.291, n.11, Mar 17, p.1325-32. 2004.

Stewart, A. F. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med, v.352, n.4, Jan 27, p.373-9. 2005.

Suciu, S., R. Sylvester, *et al.* Comparability of prostate trials. Cancer, v.72, n.12 Suppl, Dec 15, p.3841-6. 1993.

Tammela, T. Endocrine treatment of prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol, v.92, n.4, Nov, p.287-95. 2004.

Tannock, I. F., R. De Wit, *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med, v.351, n.15, Oct 7, p.1502-12. 2004.

Tannock, I. F., D. Osoba, *et al.* Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol, v.14, n.6, Jun, p.1756-64. 1996.

Thompson, I. M., P. J. Goodman, *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, v.349, n.3, Jul 17, p.215-24. 2003.

Thompson, I. M., Jr., C. M. Tangen, *et al.* Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA, v.296, n.19, Nov 15, p.2329-35. 2006.

Thompson, I. M., J. B. Rounder, *et al.* Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. J Urol, v.137, n.3, Mar, p.424-6. 1987.

Ackman D., *et al.* Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Proc Natl Acad Sci U S A, v.79, n.5, Mar, p.1658-62. 1982.

Vicent T. Devita Jr., Theodore S. Lawrence, *et al.* Cancer Principles and Practice of Oncology Lippincott Williams e Wilkins. 2008

Walsh, P. C. e A. W. Partin. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. Cancer, v.80, n.9, Nov 1, p.1871-4. 1997.

Zagars, G. K., A. Pollack, *et al.* Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. Cancer, v.79, n.7, Apr 1, p.1370-80. 1997.

Zelefsky, M. J., S. A. Leibel, *et al.* The feasibility of dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with prostatic carcinoma. Cancer J Sci Am, v.1, n.2, Jul-Aug, p.142-50. 1995.

APÊNDICE

Apêndice A – Termo de Confidencialidade

Título do projeto: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA ENCAMINHADOS A UM HOSPITAL PÚBLICO E DE ATENÇÃO TERCIÁRIA NO SUL DO BRASIL.

Pesquisador responsável: Ricardo Löbler.

Orientador: Virginia Maria Coser

Instituição/Departamento: Serviço de Hematologia e Oncologia - HUSM

Telefone para contato: (55) 9977-5383

Local da coleta de dados: Serviço de Arquivo Médico e Estatístico - HUSM

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital Universitário de Santa Maria. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na Secretaria do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital Universitário de Santa Maria sob a responsabilidade dos Mds. Ricardo Löbler (mestrando) e Virginia Maria Coser (orientadora) por um período de cinco anos. Após esse período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM, com o número do CAAE 02596112.6.0000.5346

Santa Maria, 16 de Junho de 2012.

Apêndice B – Fichas de Coleta de Dados

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ SAME: _____

Ano do Diagnóstico: _____

Idade ao diagnóstico: _____

VARIÁVEIS

PSA ao diagnóstico: _____

Score de Gleason: (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) _____ + _____

DESFECHO

- Pacientes não foram submetidos a tratamento com intenção curativa no período de um ano do diagnóstico por:
 - () Baixo risco na classificação de D'Amico.
 - () Alto risco cirúrgico / comorbidades incapacitantes.
 - () Atraso por problemas relacionados a assistência hospitalar.
 - () Doença localmente avançada segundo avaliação do urologista.
 - () Indeterminado.

1. () Risco intermediário;
2. () Alto risco;

CONDUTA INICIAL

- () Uso de estrogênio (Destilbenol).
- () Uso de agonistas do GhRh.
- () RTU.
- () Observação.
- () Outra.

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

SAME: _____

Idade ao diagnóstico: _____

Ano do Diagnóstico: _____

Ano da realização da prostatectomia radical: _____

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

Estadiamento T: _____

PSA ao diagnóstico: _____

Escore de Gleason – biópsia: (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) _____ + _____

Escore de Gleason – peça cirúrgica: (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) _____ + _____

Classificação de risco:

1. () Baixo risco 2. () Risco intermediário 3. () Alto risco
4. () Indeterminado

DESFECHOS

Recorrência bioquímica em seis anos: 1.() Sim, 2.() Não

Conduta frente a RB: 1. () RTX de resgate, 2. () Análogo do GhRh, 3. () Observação,
4. () Uso de anti-androgênio ou estrógeno.

Evolução para doença metastática em seis anos: 1.() Sim, 2.() Não

Evolução para doença androgênio-independente em seis anos: 1.() Sim, 2.() Não

AVALIAÇÕES ADICIONAIS

Realização de RTX adjuvante: 1.() Sim, 2.() Não

Data da Coleta: ___/___/___

1. () Risco intermediário;
2. () Alto risco;