



MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PESO PROSTÁTICO E SCORE DE GLEASON EM
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA SUBMETIDOS A
PROSTATECTOMIA RADICAL**

Leandro Ferro de Moraes Bezerra

Goiânia – Goiás

Junho - 2014



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PESO PROSTÁTICO E SCORE DE GLEASON EM
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA SUBMETIDOS A
PROSTATECTOMIA RADICAL**

Leandro Ferro de Moraes Bezerra

Orientador: Dr. Paulo Roberto de Melo Reis

Co-orientador: Dra. Fátima Mrue

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde

Goiânia – Goiás

Junho – 2014

B574 Bezerra, Leandro Ferro de Moraes

Associação entre peso prostático e sobre gleason em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomia radical [manuscrito] / Leandro Ferro de Moraes Bezerra. – Goiânia, 2014.

47 f.: 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Ambientais e Saúde, Goiânia, 2014.

“Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto de Melo Reis”

1. Prostata – câncer. 2. Prostatectomia radical. I. Reis, Paulo Roberto de Melo (orient.). II. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. III. Título.

CDU: 616.65.006.6 (043)



DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM 14 DE MARÇO DE 2014 E CONSIDERADO
APROVADO PELA BANCA EXAMINADORA:

1)

Prof. Dr. Paulo Roberto de Melo Reis / PUC Goiás (Presidente)

2)

Prof. Dr. Julio Resplande de Araújo Filho / CRER (Membro Externo)

3)

Prof. Dr. Adriano Augusto Peclat de Paula / ACCG (Membro Externo)

4)

Profa. Dra. Fátima Mrué / PUC Goiás (Membro)

“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

Dedicatória

- Aos meus pais, José e Ana, pelo exemplo dado por toda vida, amor, apoio, confiança e motivação incondicionais;
- Ao meu irmão Cirano sempre presente;
- A minha querida esposa Ana Paula, pelo amor e companheirismo.

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.”

Charles Chaplin

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos,

- À minha família pelo apoio, amor;
- À minha orientadora, Prof^a Dra. Fátima Mrue, pela dedicação, carinho, atenção e por ter recebido meu trabalho de forma profissional e materna;
- Ao meu orientador, Prof Paulo Roberto de Melo Reis, pela dedicação, paciência e por ter conduzido este trabalho com a calma necessária para me ajudar a transpor os momentos difíceis;
- À Prof^a Dra. Fernanda Nora por toda atenção, carinho e orientações. Agradeço por estar sempre disponível;
- À Dra. Yara Rocha Ximenes por toda atenção dada no laboratório de patologia da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia;
- Aos eternos professores Dr. João Machado, Dr. João Batista N. Madeira, Dr. José Dias e Dr. Fernando Ferro pelo ensinamento, apoio e incentivo dado desde o início de minha pós-graduação;
- Aos examinadores Prof Dr. Adriano de Paula e Prof Dr. Julio Resplande pelo incentivo, disponibilidade e críticas que se transformaram também em orientações;
- Ao Serviço de Arquivo Médico da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia;
- Por último, mas não menos importante, agradeço aos meus amigos, colegas de curso, aos professores que comigo compartilharam do seu saber e a todos que participaram, direta ou indiretamente, desta pesquisa.

RESUMO:

Introdução: O câncer de próstata é um dos cânceres mais frequentes entre homens no mundo e sua incidência global tem aumentado dramaticamente na última década. Os fatores prognósticos já conhecidos são: valores séricos do antígeno prostático específico (PSA), grau de diferenciação histológica (Score de Gleason) e estágio clínico. O peso da glândula prostática pode estar associado a estes fatores. **Objetivo:** Avaliar a possível associação entre volume da glândula prostática e a presença de perfil histológico desfavorável (Score de Gleason 7 ou acima) em sujeitos portadores de câncer de próstata. **Material e Métodos:** Foram analisados dados de 139 prontuários de indivíduos portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomia radical entre março de 2009 e dezembro de 2012. O tamanho prostático foi medido através da aferição de peso do espécime cirúrgico e foi comparado às outras variáveis clínicas (idade, PSA, densidade de PSA) e dados anátomo-patológicos (Score de Gleason e estágio patológico). Os casos foram separados em 3 grupos, relacionados ao peso prostático (abaixo de 50 gramas, entre 50 e 80 gramas e acima de 80 gramas). Análise multivariada foi usada para avaliar a associação entre o peso prostático e o tumor prostático de alto grau. **Resultados:** A população estudada incluiu 139 sujeitos submetidos a prostatectomia radical entre março de 2009 e novembro de 2012. Destes, 64 (46,04%) apresentavam Score de Gleason maior ou igual a 7. Não houve associação significativa entre baixo peso prostático (abaixo de 50 gramas) a presença de Score de Gleason de alto grau. Tal evento foi mais frequente no grupo com próstatas com peso entre 50 e 80 gramas. Também não foi evidenciado associação entre baixo volume prostático e demais fatores avaliados. **Conclusão:** Não foi encontrado associação entre baixo volume prostático e presença de Score de Gleason de alto grau assim como com os demais parâmetros avaliados.

PALAVRAS-CHAVE:

Câncer de próstata, prostatectomia radical, PSA, Score de Gleason, Peso prostático.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is one of the most frequent cancer types among men around the world and its global incidence has dramatically increased in the last decade. The prognostic factors already known are: Serum Prostatic Specific Antigen (PSA), Gleason Score and Clinical Stage. The prostate gland volume may be associated with these factors. **Objectives:** Evaluate a possible association between prostate gland volume and the presence of high Gleason Score (7 or higher) on individuals with prostate cancer. **Methods:** We analyzed data from 139 files of patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer between March 2009 and November 2012. Prostate weight measured at prostatectomy was compared to other clinical variables (age, prostate specific antigen, PSA density) and pathological outcomes (final Gleason score, pathological stage). Patients were divided into 3 groups due to their prostate size (under 50grams, between 50-80grams and over 80grams). Multivariate logistic regression was used to assess prostate size as a predictor of high grade prostate cancer. **RESULTS:** The study population included 139 patients during March 2009 to November 2012, of whom 64 (46,04%) had Gleason Score 7 or higher. No association between low prostate weight and high grade Gleason score was found. This event was more frequent in the intermediate group (prostate weight between 50 and 80 grams). We also did not find any association between prostate weight and any of the other parameters analysed between the 3 groups. **Conclusions:** No association between prostate size and high grade Gleason score was found. Association between prostate size and any of the other parameters analysed between the 3 groups was not found either.

Keywords:

Prostate cancer, radical prostatectomy, PSA, Gleason Score, Prostate weight

SUMÁRIO

1 – APRESENTAÇÃO	2
1.1 – Incidência e Mortalidade	2
1.2 – Fatores de risco para o Câncer de Próstata	5
1.3 - Diagnóstico do Câncer de Próstata	12
1.4 - Câncer de Próstata – Patologia	14
1.5 – Estadiamento do Câncer de Próstata	16
1.6 – Fatores prognósticos	18
2 – INTRODUÇÃO	24
3 – OBJETIVOS	28
3.1 – Objetivo primário	28
3.2 – Objetivos secundários	28
4 – METODOLOGIA	29
5 – RESULTADOS	32
6 – DISCUSSÃO	39
7 – CONCLUSÃO	46
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Incidência Mundial do Câncer de Próstata	3
Figura 2 – Incidência e Mortalidade do Câncer de Próstata por 100.000 homens- 4	
Figura 3 – Risco relativo de Câncer de Próstata por idade.....	8
Figura 4 – Incidência por etnia por 100.000 homens	9
Figura 5 – Incidência e Mortalidade por etnia.....	9
Figura 6 - Diagrama Gradação de Gleason	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estadiamento Câncer de Próstata	17
Tabela 2 – Estratificação de Risco para Câncer de Próstata	23
Tabela 3 – Características dos pacientes avaliados	33
Tabela 4 – Características clínicas, laboratoriais e anátomo-patológicas intergrupos	34
Tabela 5 – Características clínicas, laboratoriais e anátomo-patológicas. Análise multivariada	38

LISTA DE ABREVIATURAS

CaP – Câncer de Próstata

INCA - Instituto Nacional do Câncer

PSA – Antígeno Prostático Específico. Tradução do inglês *Prostate Specific Antigen*

SEER – Programa do Instituto Nacional do Câncer - Estados Unidos da América. Tradução do inglês *The Surveillance, Epidemiology, and End Results*

IARC - Agência Internacional para Pesquisa em Câncer. Tradução do inglês *The International Agency for Research on Cancer*

PIN – Neoplasia Intra-epitelial. Tradução do inglês *Prostatic Intraepithelial Neoplasia*

EUA – Estados Unidos da América

SELECT TRIAL – Trial de prevenção de câncer com selenium e vitamina E. Tradução do inglês *The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*

DHT – Di-hidrotestosterona

DAEM – Distúrbio do Envelhecimento Masculino

PCPT – Estudo de prevenção de Câncer de próstata. Tradução do inglês *Prostate Cancer Prevention Trial*

REDUCE - Redução de eventos de câncer de próstata mediados pela dutasterida. Tradução do inglês *Reduction by dutasteride of prostate cancer events*

FDA – Órgão de controle de alimentos e medicamentos – Estados Unidos da América. Tradução do inglês *The Food and Drug Administration*

PSAP – Fosfatase Ácida Prostática. Tradução do inglês *Prostatic acid phosphatase*

TMN - Tumor, Metástase, linfonodos. Tradução do inglês Tumor, metastasis and nodes

UICC - União internacional contra o câncer. Tradução do francês *Union Internationale Contre le Cancer*

USG – Ultrassonografia

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

Mg/ml - Miligrama por mililitro

1. APRESENTAÇÃO

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais comum na população masculina após a quinta década de vida ficando atrás apenas dos tumores de pele não melanoma. É a sexta causa de mortalidade câncer específica no mundo nesta mesma população. Enfermidade de grande impacto social e, com o aumento e envelhecimento da população mundial, será responsável por cerca de 1,7 milhões de novos casos com projeção de cerca de 499000 novos óbitos por volta de 2030 ¹. À seguir, serão apresentados dados sobre seu aspecto epidemiológico, fatores de risco, avaliação diagnóstica, avaliação histológica, estadiamento tumoral e fatores prognósticos.

1.1 - Incidência e Mortalidade

O Câncer da Próstata (CaP) é responsável por cerca de 10% das neoplasias diagnosticadas na população masculina após a quinta década de vida. Representa a quarta causa de óbito por câncer no Brasil e a sexta no mundo entre os homens sendo responsável por cerca de 899 mil novos casos e 258 mil mortes no ano de 2008 ^{1,2}.

Sua incidência global tem aumentado dramaticamente desde a década de 90, em especial na última década, com estimativa de aumento de 25 vezes entre as diferentes regiões do mundo. As taxas de incidência mais elevadas são encontradas em países como Austrália, Nova Zelândia, Europa Ocidental, Escandinávia e América do Norte com números próximos a 104,2 casos por 100.000 habitantes^{1,2}. Por outro lado encontramos números inferiores em países da Europa oriental com incidência variando de 15 a 36 por 100.000 habitantes/ano assim como nos países asiáticos² (Figura 1).

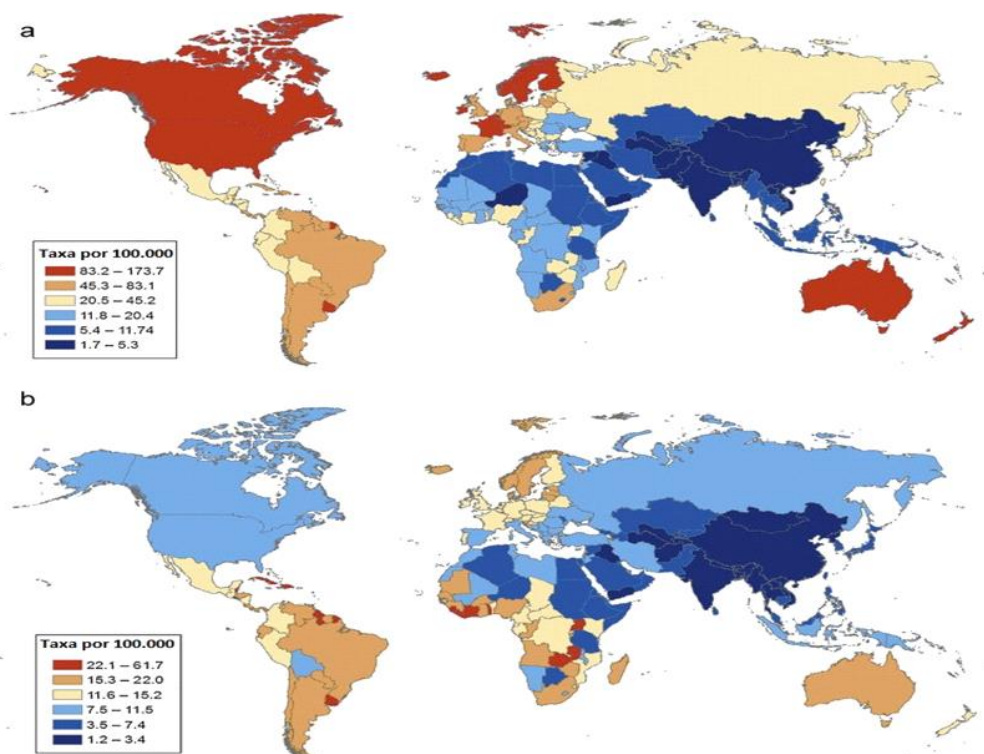


Fig. 1 - Incidência de câncer de próstata – (a) Variação internacional por idade; (b) mortalidade de câncer de próstata – variação internacional por idade (adaptado de: Center et al, Eur Urol. 2012; 61: 1079-92)

Os números brasileiros refletem os números mundiais. Dados do Instituto Nacional do Câncer – INCA estimam incidência de 68.800 novos casos no Brasil no ano de 2014 ³. De acordo com a mesma instituição, a incidência de câncer de próstata para a região centro-oeste para o ano de 2010 foi de 62,5/100.000 homens sendo o tumor de maior incidência nesta população. A taxa esperada para o estado de Goiás para o mesmo ano foi de 57,8/100.000 homens (1800 novos casos).

Quando analisados os números de Goiânia-Goiás, os dados do INCA revelam uma incidência de 2162 casos entre os anos de 2001-2005 correspondendo a cerca de 20,3% das neoplasias diagnosticadas no município. A taxa de incidência específica para esta neoplasia foi de 78,88/100.000 homens para o mesmo período. A estimativa para o ano de 2010 foi de 790 novos casos com incidência específica calculada de 60,75/100.000 homens e para 2014 será de 170 novos casos com taxa calculada de 59,31/100.000 homens ^{2,3}.

O aumento da incidência global pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo aumento da expectativa de vida e melhores campanhas públicas de rastreamento populacional desta enfermidade ^{1,3}. Apesar do incentivo ao

rastreamento populacional do câncer de próstata, as taxas de mortalidade continuam relativamente estáveis (Figura 2).

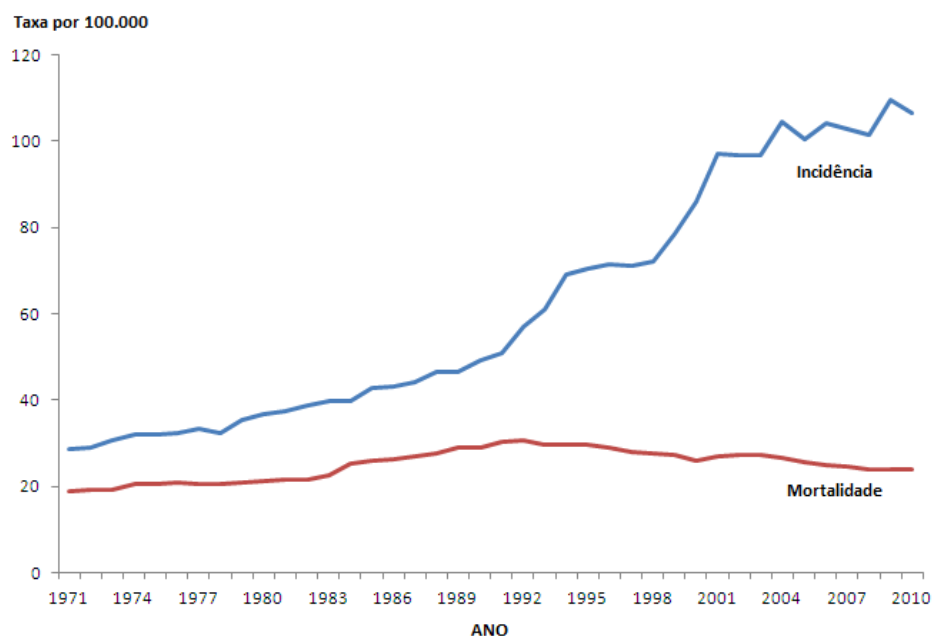


Fig.2 – Taxas de incidência e mortalidade por 100.000 homens (adaptado de: GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010).

Estima-se que um em cada seis americanos será diagnosticado com câncer de próstata durante a vida. Destes, um em cada trinta e seis irá falecer desta doença. De maneira geral o câncer de próstata é a segunda causa de mortalidade por câncer nos Estados Unidos ficando atrás apenas do câncer de pulmão. No ano de 2005 cerca de 30.350 mortes foram relacionadas ao câncer de próstata. Os dados SEER de 2004-2007 mostram uma taxa de mortalidade para todas as raças de 24,7 por 100.000 homens ano.

As taxas de mortalidade refletem as taxas de incidência no mundo, porém apresentam menores taxas de variação entre países. Assim sendo, países ocidentais apresentam taxas superiores às dos países asiáticos. Interessantemente, as nações caribenhas apresentam as maiores taxas globais de mortalidade relacionada ao câncer de próstata (30-47,9 por 100.000 pessoas ano). Taxas de mortalidade são maiores nos países escandinavos e região norte

da Europa do que nos estados unidos (18,7-23,6 versus 14 por 100.000 pessoas ano) e menores nos países asiáticos (1,6-4,4 por 100.000 pessoas ano).

No Brasil a mortalidade câncer específica acompanha os dados mundiais. Em 2008 foram registrados 14.428 de óbitos relacionados ao câncer de próstata. Neste mesmo ano o câncer de próstata foi responsável por cerca de 16,3% dos óbitos relacionados a cânceres no Brasil. Os dados do INCA revelam taxa de mortalidade para o Brasil de 13,5/100.000 homens no período de 2003-2008.

Na região centro-oeste, estado de Goiás e cidade de Goiânia, a taxa de mortalidade no período de 2004-2008 foi de 13,9/100.000, 13/100.000 e 12,1/100.000 respectivamente^{1,2,3,4}.

1.2 - Fatores de risco para o Câncer de Próstata

Os fatores de risco bem estabelecidos para o câncer de próstata são: a história familiar, raça e idade avançada ⁵. Recentemente novos fatores de risco modificáveis têm sido relatados, porém ainda sem evidências consistentes para maiores conclusões.

A teoria mais aceita para etiologia do câncer de próstata é a interação de diversos eventos que incluem fatores genético-hereditários, hormonais, ambientais e nutricionais.

Fatores hereditários são importantes na determinação do risco de se desenvolver câncer de próstata clinicamente detectável e, quando associados a fatores exógenos, parece apresentar maior importância. Porém a participação individual de cada um desses elementos no processo de carcinogênese, assim como as respectivas medidas preventivas, são ainda tópicos controversos no câncer de próstata.

O risco familiar

Uma série de estudos caso-controle demonstrou ligação familiar do câncer de próstata sugerindo que certos tumores de próstata podem ser hereditários ⁶. Em uma análise de 691 homens com diagnóstico de câncer de próstata observou-se que familiares em primeiro grau de homens com CaP

apresentaram risco maior de desenvolver CaP do que os homens do grupo controle ⁷.

Homens com um familiar em primeiro grau com câncer de próstata apresentam o dobro do risco de desenvolver este tumor. Homens com 2 ou 3 familiares podem apresentar risco relativo de 5 e 11 vezes maior respectivamente ^{8,9}.

Estudo de 45000 pares de gêmeos escandinavos demonstrou que a coincidência de tumores de próstata nestes pares é maior do que qualquer outro tumor e atribuiu 48% do risco de se desenvolver câncer de próstata ao risco genético (fator hereditário) ¹⁰.

O risco de se desenvolver tumores da próstata também guarda relação com a idade em que o familiar apresentou diagnóstico de câncer de próstata. Quanto menor for a idade de diagnóstico maior se torna o risco para os demais familiares em primeiro grau. Idade jovem e múltiplos casos em parentes de primeiro grau na família podem estar relacionados a um padrão de herança familiar do câncer de próstata. Tal padrão pode ser explicado por herança de um raro gene alelo autossômico dominante. Indivíduos que carregam a mutação deste gene podem apresentar um risco cumulativo de 88% de desenvolver tumores prostáticos no decorrer de sua vida contrapondo-se a um risco de apenas 5% da população geral ¹¹.

Polimorfismo genético

Cerca de 10% dos tumores da próstata estão relacionados a herança genética associada a genes de alta penetrância. O CaP apresenta uma série de anormalidades genéticas como: mutações, deleções, ampliações gênicas, translocações cromossômicas e alterações de metilação. Recentemente apareceram teorias de que múltiplos genes de baixa penetrância também poderiam contribuir para o desenvolvimento destes tumores ¹².

As primeiras publicações nessa linha datam de 1956 quando foram identificados os primeiros grupos familiares de CaP. Posteriormente identificou-se o primeiro gene localizado no cromossomo 1q24-25, denominado Herediray Prostate Cancer 1 (HPC1) ¹³.

Metilação do gene STP1 ocorre em cerca de 90% dos casos de CaP. Segundo relato do *The Breast Cancer Linkage Consortium*, a metilação de genes como o BRCA1 e BRCA2 está associada ao aumento em 2 a 5 vezes o risco de uma pessoa desenvolver câncer de próstata ¹⁴.

Uma das alterações genéticas mais frequentes associada ao CaP é a fusão do gene TMPRSS2 e genes da família de fatores de transcrição ETS. Tal alteração é encontrada entre 50 e 80% dos casos de CaP ¹⁵. Outra alteração também associada a este gene é a fusão do mesmo ao gene ERG, ambos localizados no braço longo do cromossomo 21. Esta fusão é relatada em cerca de 20% dos pacientes com neoplasia intra-epitelial (PIN) de alto grau da próstata ¹⁶.

Recentemente, foram relatados o mapeamento de cerca de 200 genes na região 17q21 em 94 homens sem relação de parentesco mas com história familiar de CaP. Identificou-se uma mutação recorrente no gene HOXB13. A mutação G84E no gene HOXB13 foi identificada em probandos de 4 famílias com história de CaP. Posterior análise de caso-controle revelou que tal variação se mostrou associada ao risco de desenvolvimento de CaP hereditário ¹⁷.

Idade

O maior fator de risco para o câncer de próstata é a idade. Tanto a incidência quanto a mortalidade por esta enfermidade aumentam de forma importante após os 50 anos de idade. Em sua maioria os homens são diagnosticados em idade superior a 65 anos e a maior incidência de mortalidade câncer-específica também está neste grupo ¹⁸.

Nos EUA, a idade média para o diagnóstico de CaP é de 69 anos para negros e 71 anos para brancos ¹⁹. No entanto temos observado nos últimos anos uma decaída na idade média para o diagnóstico de CaP em decorrência das amplas campanhas de rastreamento populacional desta enfermidade. Porém, a idade média de mortalidade se mantém estável. (Figura 5)

Estudos de autópsia que avaliaram homens que faleceram por doença não prostática revelaram que cerca de 10% dos homens aos 50 anos de idade e 40% dos homens aos 70 anos apresentavam câncer de próstata. O mesmo estudo destaca ainda que a chance de um indivíduo aos 70 anos de idade apresentar doença clinicamente evidente é de 15%. Dados do SEER dos anos

de 2005-2007 evidenciaram que a chance de um homem nascido nos dias de hoje ser diagnosticado com câncer de próstata durante sua vida é de 16,22%. A mesma publicação destaca que cerca de 8,30% dos homens irão desenvolver câncer de próstata clinicamente detectável entre as idades de 50 e 70 anos ¹⁹ (figura 3).

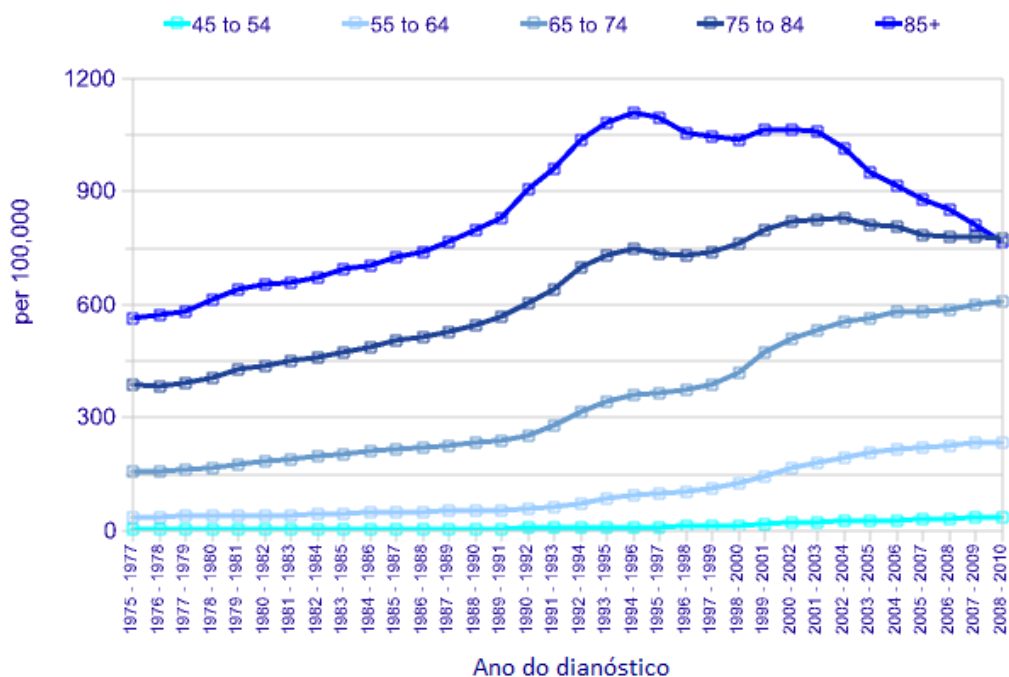


Fig. 3 – Incidência por idade de Câncer de Próstata nas últimas décadas (adaptado de: Platz et al Cancer epidemiology and prevention).

Raça / Etnia

A raça negra representa um fator de risco importante associado ao CaP. A incidência de CaP é 1,6 vezes maior nos negros (figura 4) com uma mortalidade câncer-específica de 2,3 vezes maior na comunidade negra dos EUA ²⁰ (Figura 5). A incidência de tumores mais agressivos também parece ser maior na raça negra ²¹.

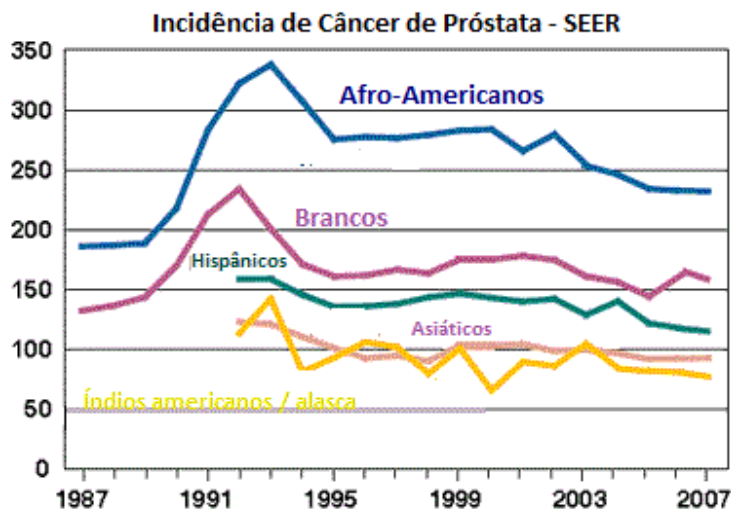


Fig.4 – Incidência por etnia por 100.000 homens – SEER 2009

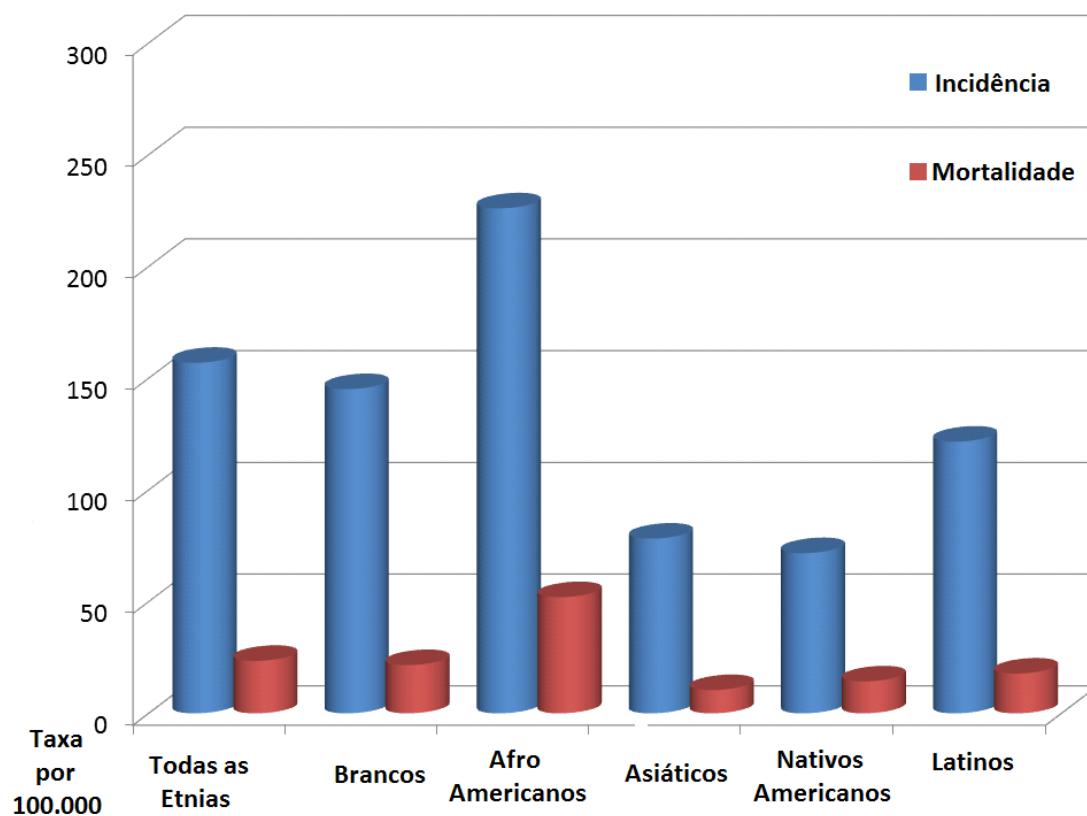


Fig.5 – Incidência e mortalidade por etnia (Hoffman et al 2001)

As causas para estas disparidades entre raças permanecem completamente desconhecidas sendo os fatores genéticos comumente associados.

Dieta

Considerando que o desenvolvimento do câncer de próstata é determinado por uma interação de fatores genéticos e ambientais, inúmeras teorias foram levantadas quanto a relação de hábitos dietéticos e a gênese de tal neoplasia.

Os estudos de migração populacional reforçam as evidências da relação entre os hábitos dietéticos e o desenvolvimento do câncer de próstata. Japoneses e chineses descendentes da primeira geração que migraram para os Estados Unidos apresentaram maior incidência de câncer de próstata do que seus familiares que não migraram. Os autores ainda sugerem que o fator dietético poderia “transformar” tumores latentes, também chamados de “tumores microscópicos”, em tumores clinicamente ativos. Dentre os fatores dietéticos de risco estariam: consumo de gordura de origem animal, aumento do consumo de cálcio e baixo consumo de licopeno ²².

O consumo de licopeno, vitamina E e selênio foi investigado para avaliar seu real papel protetor na gênese do CaP. O *SELECT Prostate Cancer Prevention Trial* (estudo de prevenção utilizando selênio e vitamina E) estudou a quimioprevenção do câncer de próstata com uso de tais elementos e falhou em provar tais teorias²³.

Obesidade

O papel da obesidade na gênese e no desfecho de homens com câncer de próstata ainda não está bem esclarecido. Grande parte dos estudos não comprovou a associação entre obesidade e CaP ²⁴.

A obesidade pode elevar o risco de mortalidade por CaP tanto pelo diagnóstico mais tardio quanto pela maior dificuldade de se realizar qualquer forma de tratamento nesse grupo populacional. Tais fatores podem levar a atraso no diagnóstico e início de tratamento ou a realização de terapias sub-ótimas²⁵.

Estilo de vida

A relação entre atividade física e sedentarismo com CaP não está bem estabelecida. Estudos associam a atividade física vigorosa em homens acima de 60 anos com a redução da incidência de CaP de alto risco ^{26,27}.

Quanto ao tabagismo, grande parte dos estudos não estabelece relação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento do CaP. Publicações mais recentes encontraram forte associação entre mortalidade câncer-específica e tabagismo. Estes estudos demonstraram que o hábito de fumar no momento do diagnóstico está associado a maior índice de mortalidade em pacientes com CaP em especial nos pacientes com doença mais agressiva ^{28,29}

Hiperplasia benigna da próstata, exposição solar, o etilismo, atividade sexual, consumo de estatinas e fatores inflamatórios também foram estudados como fatores associados a gênese do CaP. A exposição solar parece estar associada a menor incidência de CaP em especial nos tumores mais agressivos ³⁰. Quanto ao etilismo, não se encontra na literatura evidências de relação entre consumo e álcool e CaP ³¹. No que tange os hábitos de vida sexual, há evidências de que uma maior frequência de relações sexuais poderia estar associada a redução de incidência de CaP. Por outro lado a presença de infecções/doenças sexualmente transmissíveis, em especial por *Trichomonas vaginalis* e *Neisseria gonorrhoeae*, parece estar associada ao aumento do risco de CaP ³². Quanto ao uso de estatinas diversos estudos sugerem que o uso das mesmas por longo período está associado a baixo risco de CaP mais agressivo ou avançado e que a redução do colesterol total pode estar associada com menor risco de CaP ^{33,34}.

Fatores hormonais

Classicamente tem-se atribuído aos andrógenos, em especial a testosterona e seus derivados (di-hidrotestosterona - DHT) a influência na gênese do câncer de próstata.

O trabalho clássico de Huggins e Hodges constatou que o bloqueio androgênico (castração) em pacientes com câncer de próstata poderia retardar a progressão da enfermidade. Tal publicação sugeria que, se na ausência de

estímulo androgênico havia regressão do tumor, a presença de estímulo androgênico poderia atuar em sua gênese ³⁵. Tal hipótese foi posteriormente reforçada por estudos de Gann e de Shaneyfelt ^{36, 37}.

Em contrapartida estudos populacionais posteriores evidenciaram que a faixa etária em que mais encontramos câncer de próstata também é a de maior a incidência de distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM). Observa-se também que a incidência de câncer de próstata em pacientes eugonádicos é semelhante à incidência em pacientes hipogonádicos. Desta forma o papel atual da testosterona como fator estimulante para a gênese do câncer de próstata parece não estar bem estabelecido ³⁸.

O uso de medicamentos anti-androgênicos (finasterida e dutasterida) como forma de prevenção de CaP foi amplamente estudado com resultados bem divergentes na literatura mundial. Estudos como PCPT e REDUCE afirmaram que tais medicamentos poderiam reduzir a incidência de câncer de próstata de baixo grau com possível risco de aumento de incidência de tumores de alto grau. Devido a avaliações posteriores com resultados conflitantes tais medicamentos ainda não são recomendados pelo FDA para este fim ^{39,40,41}.

Em resumo, o entendimento da epidemiologia do CaP é desafiadora considerando as várias características de sua história natural. O curso longo de evolução da enfermidade aliado ao aparecimento precoce de lesões precursoras e sua manifestação clínica tardia dificultam o seu estudo. Apesar de já conhecermos fatores de risco bem definidos (idade, etnia/raça, fator familiar), ainda necessitamos de estudos maiores para elucidar o papel de outros possíveis fatores de risco e proteção na gênese do CaP.

1.3 - Diagnóstico do Câncer de Próstata

Grande parte dos homens portadores de CaP são assintomáticos no momento do diagnóstico e apresentam doença de bom prognóstico, porém parte destes podem já apresentar doença em estágio avançado ⁴². Como se trata de uma enfermidade heterogênea e de comportamento incerto o seu rastreamento se torna complexo.

O rastreamento populacional do CaP é motivo de debate entre as várias sociedades médicas ao redor do mundo. A sociedade brasileira de urologia recomenda que rastreamento populacional do CaP deve ser iniciado aos 50 anos de idade em homens sem fatores de risco e aos 45 anos em homens que apresentam história familiar de CaP em parentes de 1º grau. Recomenda-se que tal rastreamento deva ser feito até os 80 anos de idade sendo sugerido a realização anual de dosagem sérica do Antígeno Prostático Específico (PSA) e exame digito-retal da próstata ⁴³.

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células secretoras presentes nos ácinos prostáticos. Sua importância fisiológica é a de liquefazer o esperma após a formação do “coágulo” do ejaculado, ajudando na mobilidade dos espermatozoides através da diluição do fluido seminal.

Com o passar dos anos PSA se mostrou útil como método de rastreamento populacional do CaP. Embora não seja um exame específico para o diagnóstico do CaP, pois pode se elevar em outras enfermidades da próstata como nos quadros inflamatórios (prostatites) e no aumento benigno da mesma (hiperplasia benigna da próstata), a mensuração do PSA é um dos melhores testes para rastreamento do CaP no momento. Alguns trabalhos consideram que a mensuração do PSA sérica pode ser capaz de auxiliar no diagnóstico de cerca de 90% dos casos de CaP ⁴⁴.

A chance de detecção de CaP por meio de biópsia prostática varia de acordo com os níveis séricos de PSA. Quanto mais elevado for esse nível maior a taxa de positividade de uma biópsia prostática podendo variar de cerca de 35% para níveis séricos entre 4 e 10 ng/dl para 50% para níveis séricos acima de 10 ng/dl ⁴⁵.

A associação do PSA com exame digito-retal da próstata traz benefícios para a detecção do CaP. A presença de exame digito-retal alterado eleva a taxa de positividade da biópsia prostática de 20% para 45% em pacientes com níveis séricos de PSA entre 4-10 ng/dl. Em pacientes com níveis de PSA acima de 10 ng/dl o benefício é ainda maior elevando tal chance de 31% para 67%⁴⁶.

Na evidência de suspeita clínica de CaP, caracterizada por alteração da consistência ou detecção de nódulo endurecido no exame dígito-retal da próstata e/ou alteração do PSA, a investigação é seguida pela realização de biópsia da próstata com intuito de se realizar o diagnóstico histológico da enfermidade, definição prognóstica e programação terapêutica.

1.4 - Câncer de Próstata – Patologia

Anatomicamente a próstata é dividida em três zonas de acordo com a classificação de McNeal: central, transicional e periférica⁴⁷. A zona periférica corresponde a cerca de 65% do volume prostático e abriga cerca de 75% dos CaP. Os 25 % restantes se distribuem entre as demais regiões sendo mais frequentes na zona de transição.

Histologicamente a próstata é constituída por um sistema de ductos e ácinos que são envoltos por um estroma fibromuscular. O epitélio apresenta dois tipos celulares: células secretoras e células basais. As secretoras são responsáveis pela produção do PSA e da fosfatase ácida prostática (PSAP)⁴⁷.

O tipo histológico mais frequente do CaP é o adenocarcinoma acinar usual que corresponde a cerca de 95% dos tumores. Os demais tipos histológicos são pouco frequentes e são representados por: carcinoma sarcomatóide, adenocarcinoma ductal, carcinoma urotelial, carcinomas com variação neuroendócrina, carcinomas de células basais, carcinoma adenoide cístico, carcinoma epidermóide, carcinoma adenoescamoso e linfoma ⁴⁸.

O sistema de graduação histológica para o câncer de próstata, o Score de Gleason, foi descrito inicialmente na década de 60 por Ronald F. Gleason e é o padrão de classificação histológica mais aceito e utilizado internacionalmente. Este sistema de graduação baseia-se na avaliação da arquitetura da neoplasia e é dividida em 5 graus ^{49,50} (Figura 6)

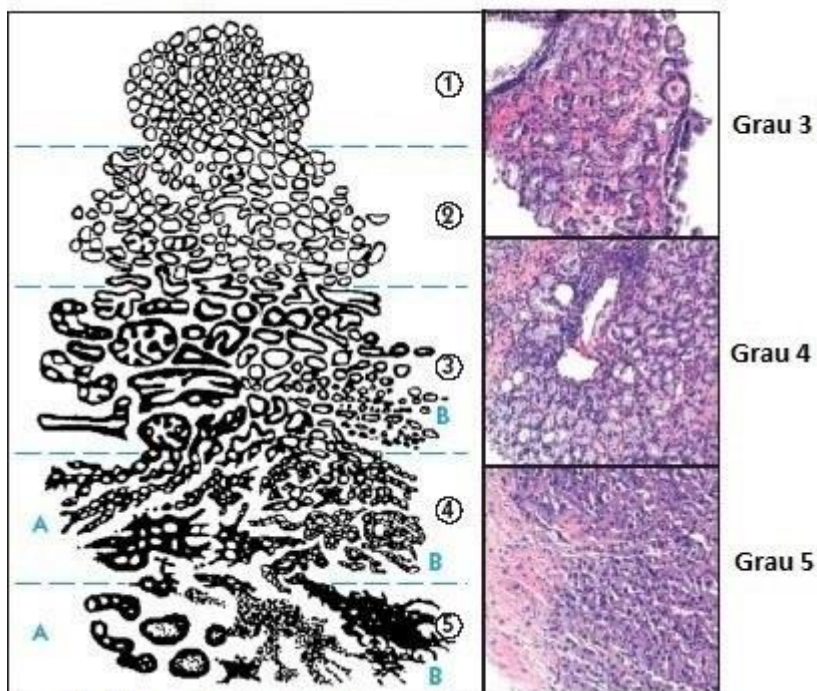


Figura 6 - Diagrama Graduação de Gleason (Gleason et al 1966)

O grau 1 é caracterizado por lesão neoplásica bem delimitada formada por glândulas arredondadas, uniformes e bem formadas, com mínima infiltração do parênquima adjacente. Padrão raro e controverso. O grau 2 consiste em lesão neoplásica com mínima infiltração da periferia, com glândulas menos uniformes e mais espaçadas. Padrão igualmente raro. O grau 3 é o mais frequente. Caracteriza-se por glândulas pequenas, bem formadas, que infiltram o estroma por entre os pequenos ácinos e ductos prostáticos. O grau 4 exhibe fusão celular glandular, glândulas malformadas e padrão cribiforme. O grau 5 não apresenta diferenciação glandular e é formado por células formando cordões ou blocos sólidos.

No ano de 2005, a sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) propôs sistema de graduação baseado na somatória do padrão arquitetural mais prevalente (primário) com o segundo padrão mais prevalente (secundário). Desta forma teríamos Score de Gleason variando de 02 (1+1) a 10 (5+5).

São considerados tumores de baixo grau os que recebem somatório entre 2 e 6. Tumores de grau intermediário recebem somatório de 7 e os tumores de alto grau recebem somatório entre 8 e 10 ⁵¹.

Devido à baixa frequência e ao seu comportamento indolente dos tumores grau 1 e 2, sugere-se que tumores com Score de Gleason 2 (1+1) até 4 (2+2) não devam ser identificados como neoplasia maligna ⁵².

1.5 - Estadiamento do Câncer de Próstata

Após o diagnóstico do CaP, o próximo passo na avaliação do paciente consiste em mensurar a gravidade e extensão da enfermidade a ser tratada. Por estadiamento entende-se a classificação por grupos bem estabelecidos de acordo com sua apresentação clínica, utilizando mesma padronização e nomenclatura única. No contexto oncológico, o estadiamento auxilia a realização de estratificação de risco baseado em nomogramas.

O estadiamento clínico utiliza como parâmetros o exame digito-retal da próstata, a avaliação sérica do PSA total, achados histológicos da biópsia prostática (Score de Gleason) e exames de imagem. O estadiamento patológico utiliza-se apenas de dados da peça cirúrgica onde podemos avaliar a glândula prostática, vesículas seminais e linfonodos pélvicos ⁵³.

De forma geral é utilizado o critério TMN (Tumor, Metástase, linfonodos) baseado nas recomendações da 7ª edição da Union Internationale Contre le Cancer (UICC) de 2009 ⁵⁴. (Tabela 1)

Tabela 1 – Estadiamento do Câncer de próstata

T – Tumor primário	
Tx	Tumor não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exames de imagem
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor não palpável identificado por biópsia após elevação de PSA
T2	Tumor limitado a próstata
T2a	Tumor envolve metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor envolve mais da metade de um dos lobos
T2c	Tumor envolve os 2 lobos
T3	Tumor se estende através da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular uni ou bilateral
T3b	Tumor invade vesículas seminais
T4	Tumor fixo ou invade estruturas adjacentes (ex. bexiga, reto, etc.)

N – Linfonodos	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	Metástase em linfonodo regional

M – Metástase	
Mx	Metástase não avaliada
M0	Ausência de metástase
M1	Metástase a distancia
M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Metástase óssea
M1c	Outra localização

1.6 - Fatores Prognósticos

Após o diagnóstico, a avaliação dos fatores prognósticos é de suma importância para a programação terapêutica e aconselhamento futuro dos pacientes. Os fatores prognósticos mais comumente aceitos pela literatura mundial são: Score de Gleason, estágio clínico e valor sérico de PSA. Outros fatores também relatados são: idade do paciente, volume tumoral, estágio patológico dentre outros^{55,56}.

Como os tumores da próstata apresentam um fenótipo heterogêneo, vários fatores podem influenciar no seu comportamento biológico. Desta forma podem interferir no prognóstico do paciente a ser tratado.

Idade do paciente

O papel da idade no prognóstico do cancer de próstata é controverso. Racionalmente espera-se que tumores em pacientes jovens tendam a apresentar pior prognóstico devido à maior expectativa de vida e, assim, maior tempo hábil para recidivas da doença e que tumores prostáticos em pacientes jovens tendem a ser mais agressivos. Porém Obek et al sugere que pacientes mais jovens apresentam menor risco de recidiva de doença após tratamento cirúrgico com prostatectomia radical ⁵⁷. Os resultados obtidos por Freedland et al corrobora com esta tese e orienta que, devido aos melhores resultados oncológicos obtidos em pacientes jovens, estes também devam ser submetidos a rastreamento populacional para o câncer de próstata ⁵⁸.

Volume tumoral

O volume tumoral é um fator prognóstico importante no carcinoma de próstata mas sua avaliação acurada é difícil de ser feita. Isto porque o tumor nem sempre é palpável e sua avaliação por imagem em 3 dimensões é difícil de ser realizada, já que a ultrassonografia transretal é quase sempre falha.

McNeal et al observou que, em pacientes cujo volume tumoral era maior que 12cm³, o risco de invasão capsular, envolvimento linfonodal e margens cirúrgicas positivas era maior ⁵⁹. Bostwick et al observou que o volume tumoral está ligado ao risco de progressão da doença. Volume tumoral de até 0,5 cm³ estaria associado a uma chance de 10% de invasão capsular. Volume de 4cm³

apresenta risco de 10% de invasão de vesícula seminal enquanto volume tumoral de 5cm³ apresenta risco de 10% de metástase a distância ⁶⁰.

Score de Gleason

Para Cheng et al, a presença de padrão celular 4 e 5 está relacionada a pior prognóstico ⁶¹. Os estudos sugerem que o Score de Gleason seja o principal fator prognóstico em CaP. Desta forma a presença de Score de Gleason desfavorável (8 a 10) apresenta pior prognóstico mesmo em pacientes com doença órgão confinada ⁶².

Nomogramas que avaliam risco do CaP associam a presença de Score de Gleason acima de 8 com fatores de mau prognóstico em CaP, em especial, com aumento da possibilidade de eventos como: metástase linfonodal, recidiva bioquímica de PSA e pior sobrevida câncer específica e sobrevida global ^{63,64,65}.

A utilização do Score de Gleason com o uso de 3 valores é descrita na literatura, porém é pouco utilizado. Estudo de Whittemore et al evidencia que, em pacientes com Score de Gleason 7, a presença de Gleason terciário 5 configura pior prognóstico e doença mais agressiva ⁶⁶.

Extensão extra capsular

Epstein et al evidenciou que a presença de invasão extensa de cápsula prostática está associada o maior risco de progressão da doença do que a presença de extensão capsular focal. A extensão extra capsular também implica em redução da sobrevida câncer específica quando comparada a simples invasão focal da cápsula prostática ⁶⁷.

Ohori et al observou que, na vigência de padrão celular desfavorável, a presença de invasão ou extensão extra capsular está associada a pior prognóstico. Ao se analisar a sobrevida livre de progressão, encontrou taxas de 65% em 7 anos nos pacientes que apresentavam invasão capsular e Score de Gleason menor ou igual a 6 e taxas de 40% na presença de Score de Gleason maior ou igual a 7 ⁶⁸.

Theiss et al, após avaliação e seguimento de 10 anos de 130 pacientes em status pós-prostatectomia radical por câncer de próstata, concluiu que a penetração da cápsula prostática estaria associada a maior taxa de progressão e redução da sobrevida ⁶⁹.

Invasão de vesícula seminal

A invasão de vesícula seminal é um fator de mau prognóstico com taxas de recidiva bioquímica de PSA variando de 5 a 60%.

Epstein et al concluiu que a presença de invasão de vesícula seminal está associada a um prognóstico pior do que a presença de infiltração capsular⁷⁰. Freedland et al encontrou que invasão de vesícula seminal está associada a valores mais elevados de PSA, estágio clínico mais elevado, pior padrão de diferenciação celular, maior associação com invasão extra prostática e maior incidência de margens cirúrgicas positivas⁷¹.

Bloon et al observou que a invasão de vesículas seminais estaria associada a maior taxa de recidiva bioquímica de PSA, progressão da doença e desenvolvimento de metástases⁷²

Multicentricidade

As primeiras publicações de Moore datadas de 1935 reconheciam os tumores da próstata como tumores multifocais⁷³. Posteriormente tal hipótese foi confirmada com avaliação dos achados de biópsia prostática. Finalmente Djavan et al observou que a multifocalidade está associada a pior grau de diferenciação celular, estágio e maiores taxas de recorrência que tumores unifocais em especial na presença de 3 ou mais fragmentos positivos e tumores bilaterais⁷⁴. Tais achados são utilizados até os dias atuais e são de suma importância na programação terapêutica de pacientes portadores de CaP.

Antígeno prostático específico (PSA)

Dentre as várias substâncias liberadas na corrente sanguínea pelos tumores prostáticos o PSA parece ser a mais importante. Sua aplicabilidade clínica pode ser vista nos programas de rastreamento populacional do câncer de próstata e na avaliação de resposta terapêutica no seguimento de pacientes tratados. Sua avaliação pré-operatória pode trazer informações importantes sobre o risco de uma pessoa apresentar câncer de próstata e é considerado um fator prognóstico associado a esta neoplasia.

Em publicação clássica de Smith et al observou-se que a chance de um indivíduo apresentar câncer de próstata no decorrer da vida está relacionado ao

nível sérico de PSA. O valor preditivo positivo seria maior nos pacientes com valores de PSA acima de 4 ng/dl e menor em pacientes com PSA abaixo de 2,5 ng/dl ⁷⁵.

Para D'Amico et al o nível sérico de PSA, Score de Gleason e estágio clínico são considerados fatores de risco para presença de doença metastática e falha de tratamento. Considerando os níveis séricos de PSA, valores abaixo de 10 ng/dl apresentam baixo risco de desenvolvimento de doença metastática. Valores acima de 20 ng/dl representam grupo de alto risco e valores entre 10-20 ng/dl se associam a risco intermediário para aparecimento de metástases em CaP. Entretanto, é importante ressaltar que a avaliação conjunta dos demais parâmetros é imprescindível⁷⁶.

Os mesmos autores estudaram também a cinética pré-operatória do PSA e a morbimortalidade pós-operatória de homens submetidos a prostatectomia radical. Os autores concluíram que pacientes que apresentaram aumento de 2 mg no ano que antecede a realização do procedimento cirúrgico apresentam maior risco de morrer por câncer de próstata apesar do tratamento cirúrgico ⁷⁷.

Em relação a mortalidade câncer específica de pacientes com câncer de próstata submetidos a tratamento (cirurgia ou radioterapia), observou-se que aqueles pacientes que apresentavam tempo de duplicação de PSA inferior a 03 (três) meses apresentaram pior sobrevida câncer específica ⁷⁸.

Avaliação de margens cirúrgicas

A presença de margens cirúrgicas comprometidas tem impacto adverso no prognóstico do CaP, aumentando de 3 a 7 vezes o risco de progressão tumoral. A presença de tal evento também estaria associada a outros fatores de mau prognóstico como a presença de score de Gleason acima de 7 e presença de envolvimento linfonodal.

Alguns estudos relatam que a presença de margens cirúrgicas positivas aumenta os riscos de recidiva bioquímica de PSA, de recorrência local e a necessidade de tratamento adjuvante com risco relativo de: 1,63, 1,78 e 1,79,

respectivamente, configurando fator de risco independente associado a mortalidade câncer específica^{79,80}.

Swindle et al mostrou que a presença de margens cirúrgicas positivas tem impacto adverso na progressão livre de doença após tratamento cirúrgico no seguimento de 10 anos ⁸¹.

Acometimento linfonodal

O acometimento linfonodal no câncer de próstata é considerado fator de mau prognóstico. A presença de metástase linfonodal em pacientes com doença clinicamente localizada tem sido associada maior chance de recidiva bioquímica de PSA e menor sobrevida.

A presença de metástase linfonodal pode aumentar o risco de progressão da doença em até 5,2 vezes e esta associada a maior risco de recidiva bioquímica de PSA ⁸². O tempo para recidiva bioquímica de PSA, a chance para progressão para doença sintomática e a mortalidade câncer específica são significativamente afetadas pela presença e o número de linfonodos positivos ⁸³. O número e a porcentagem de linfonodos comprometidos afetam significativamente as taxas de progressão da doença e sua taxa de sobrevida. O envolvimento de 1 ou 2 linfonodos relaciona-se com uma sobrevida livre de recorrência clínica em 10 anos de 70 e 73%, respectivamente. Por outro lado, o acometimento de 5 ou mais linfonodos diminuiu esta sobrevida para 49%. Quando estratificado para densidade linfonodal, a densidade acima 20% relaciona-se a um risco relativo de 2,32 de recidiva⁸⁴.

Estadio clínico

O estadiamento clínico tem sido incorporado dentro dos modelos de estratificação de risco em homens recém diagnosticados com CaP. Vários nomogramas demonstraram que quanto mais avançado for o estágio clínico maiores são as taxas de doença metastáticas e de mortalidade câncer específica em CaP ^{63,65}.

Estratificação de risco

Diversos centros desenvolveram sistemas de estratificação em grupos de risco com o intuito de se avaliar melhor o prognóstico dos pacientes. Esta estratificação por grupos de risco utiliza de critérios como nível sérico de PSA total, estágio T e Score de Gleason da biópsia. Dentre as classificações propostas se destaca a de D'Amico utilizada pela Associação Americana de Urologia-AUA e Associação Europeia de Urologia-EAU ^{55, 56} (Tabela 02)

Tabela 2 – Estratificação de risco para Câncer de próstata

Baixo risco	Risco intermediário	Alto Risco
T1 – T2a e	T2b e/ou	≥ T2c ou
Score de Gleason ≤ 6 e	Score de Gleason = 7 e/ou	Score Gleason 8-10 ou
PSA ≤ 10 ng/dl	PSA entre 10 e 20 ng/de	PSA > 20 ng/dl

2 - INTRODUÇÃO

Ao longo da história diversos grupos têm voltado suas atenções para avaliação de fatores prognósticos em câncer de próstata. Alguns deles se destacam por avaliar uma possível associação entre volume prostático e a presença de perfil histológico desfavorável em homens com câncer de próstata. Tais estudos buscam ainda elucidar se tal relação seria realmente fato ou apenas um artefato dos estudos.

A publicação que primeiro levantou a questão sobre a relação do volume da glândula prostática e a presença de padrão tumoral desfavorável em pacientes com câncer de próstata foi o Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). O PCPT publicou, após estudar a finasterida como forma de prevenção do câncer de próstata, que homens em uso desta substância apresentavam além de diminuição do volume prostático, uma redução de 24,8% no risco de desenvolverem câncer de próstata. Por outro lado, apresentavam uma maior incidência de tumores de alto grau (Score de Gleason 7 ou acima). Revisão final deste estudo concluiu que o achado de tumores de alto grau em pacientes em uso de finasterida e, por conseguinte redução de volume prostático, seria apenas um artefato do estudo ³⁹.

Desde a publicação destes resultados inúmeros investigadores têm proposto variadas explicações para estes achados com resultados conflitantes.

Em população semelhante ao estudo PCPT, no que tange volume prostático e valores séricos de PSA, e comparando o volume prostático aferido por USG transretal, análise de resultado histológico de biópsia prostática e análise anatomopatológica do produto de prostatectomia radical, Kulkarni et al sugere que o aumento do volume prostático esteja associado à redução do achado de tumores de alto grau no produto de biópsia prostática porém não no produto de prostatectomia radical ⁸⁵.

Contrariamente, em estudo retrospectivo avaliando 390 pacientes submetidos a prostatectomia radical por câncer de próstata, Nir et al buscou avaliar a associação entre volume prostático, avaliado através de USG transretal realizado durante biópsia prostática diagnóstica, e a presença de tumores de alto grau (definidos neste estudo como Score de Gleason maior ou igual a 7). A

análise multivariada evidenciou que o volume prostático, mensurado através de USG, foi fator preditivo com relação inversa entre o volume prostático e incidência de tumores de alto grau tanto a biópsia prostática e quanto a cirurgia radical ⁸⁶.

Em alguns trabalhos, que avaliaram a associação entre peso prostático e graduação tumoral, estágio patológico e risco de progressão bioquímica em homens submetidos a prostatectomia radical, encontrou-se uma relação inversa entre tamanho prostático e grau de diferenciação celular. Freedland et al observou que pacientes com peso prostático inferior a 20g apresentaram maior incidência de doença de alto grau quando comparados a pacientes com peso prostático acima de 100g. Associação similar também foi encontrada quando avaliou-se os achados do exame de USG transretal pré-operatório ⁸⁷.

Em estudo com avaliação de 2880 homens com câncer de próstata submetidos a prostatectomia radical também se observou que quanto menor o volume prostático maior o risco de diagnóstico de CaP com Score de Gleason 7 ou acima e que o aumento de 2cc de volume prostático está associado a redução de 6% na chance de se encontrar tal evento⁸⁸.

Em outro estudo observou-se que próstatas com pesos menores estavam associadas a presença de tumores prostáticos de alto grau tanto na avaliação anatomopatológica do produto de biópsia prostática quanto do produto de prostatectomia. Tal associação foi também encontrada quando se avaliou a presença de extensão extra capsular e invasão de vesícula seminal ⁸⁹.

Estudo com 247 homens submetidos a prostatectomia radical por câncer de próstata, Kassouf et al observou também relação inversa entre volume prostático e incidência de tumores de alto grau. Próstatas com volume acima de 50 cc estavam associadas a maior incidência de tumores bem diferenciados (Score de Gleason igual a 6). Score de Gleason igual a 6 após prostatectomia radical foi encontrado em 17,9% em próstatas com volume inferior a 25cc, 28,9% em volumes entre 25 e 50cc e 45,3% em volumes acima de 50cc. Por outro lado a incidência progressão para tumores de alto grau na peça cirúrgica foi estatisticamente diferente entre volumes prostáticos acima e abaixo de 50cc (20.8% vs 36.1%, $p < 0.05$) ⁹⁰.

Recentemente alguns autores sugerem redução do risco relativo de presença de doença de alto grau de 0,85 para cada 10 ml de aumento no volume

prostático. Quando analisado risco relativo associado ao estágio clínico da doença, encontrou-se risco relativo para doença em estágio T1c de 0.83 (95% CI 0.74–0.93) e de T2 ou maior de 0.99 (0.98–1.00) a cada aumento de 10 ml no volume da glândula ⁹¹.

Estudo com 1404 pacientes com CaP submetidos a cirurgia e posterior análise patológica evidenciou que a relação entre peso prostático e presença de tipo histológico desfavorável como sendo inversa em pacientes com estágio clínico T1c. Por outro lado nenhuma relação foi encontrada em pacientes com estágio clínico T2. Desta forma, sugeriu-se que a associação entre peso prostático e doença de alto grau se dá mais pela performance do antígeno prostático específico (PSA) do que pela biologia tumoral propriamente dita ⁹².

Alguns autores tentaram explicar os achados contraditórios dos mais diversos grupos. Alguns questionaram a contaminação presente na análise do estudo PCPT enquanto outros questionaram a falha no padrão de seleção dos pacientes a serem submetidos a biópsia da próstata, diferentes métodos de biópsia prostática e a diferença da proporção do peso prostático avaliado entre os variados grupos populacionais.

A possível relação entre o peso glandular e os achados histológicos também foi estudada por alguns autores que avaliaram a associação entre peso prostático, metodologia de biópsia e achado de aumento do Score de Gleason (Gleason 7 ou acima) em paciente submetidos prostatectomia radical.

Turley et al avaliou 646 homens com adenocarcinoma da próstata com Score de Gleason variando de 2 a 6 após diagnóstico por biópsia transretal da próstata. Dos pacientes avaliados 204 foram submetidos a biópsia prostática em sextante (6 ou 7 amostras) e 442 a biópsias estendidas (8 ou mais amostras). Os produtos de prostatectomia radical foram avaliados com achado de 44% de subestadiamento quando comparado dados da histológica do produto de biópsia prostática com dados da peça cirúrgica. Próstatas menores estavam associadas maior risco de subestadiamento em homens submetidos a biópsia estendida mas não em homens submetidos a biópsias em sextante. Desta forma os autores sugerem que o achado de tumores de alto grau em próstata menores pode estar relacionado a erro de seleção diagnóstica e não apenas a fenótipo agressivo⁹³.

Apesar do grande avanço no diagnóstico e tratamento do Câncer de próstata nas décadas recentes, há ainda controvérsias acerca de fatores

prognósticos para doença, tais como o volume e o peso prostático e o Score de Gleason, dentre outros, bem como o eventual valor de suas correlações. Assim, justificam-se estudos que possam auxiliar no esclarecimento de fatores prognósticos para esta doença de grande importância epidemiológica.

3 – OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário:

Avaliar a associação entre o peso da glândula prostática medido através de pesagem da peça cirúrgica e o Score de Gleason em pacientes portadores de câncer de próstata.

3.2 Objetivo secundário:

Avaliar a relação entre o peso da glândula prostática e:

- Score de Gleason individual e agrupado;
- Sub-ítens do estadiamento patológico;
- Densidade do PSA;
- Comprometimento de margens cirúrgicas.

4 - METODOLOGIA (material e métodos)

Estudo Coorte retrospectivo, descritivo e analítico, envolvendo análise de associação entre peso da glândula prostática e o Score de Gleason.

Foram analisadas peças cirúrgicas provenientes de pacientes portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomovesiculectomia radical e linfadenectomia pélvica pelo serviço de urologia da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia e avaliadas pelo serviço de patologia desta mesma instituição entre o período de março de 2009 a novembro de 2012.

Critérios de Inclusão:

Pacientes portadores de câncer de próstata clinicamente localizado submetidos a tratamento cirúrgico (prostatectomovesiculectomia radical com linfadenectomia pélvica) operados por especialistas com atuação em uro-oncologia. As peças cirúrgicas foram analisadas por dois patologistas com experiência em tumores do trato geniturinário.

Critérios de Exclusão:

Pacientes que receberam qualquer terapia anti-androgênica, terapia neoadjuvante, falta de dados em prontuário médico.

Grupos

Foram estabelecidos três grupos de acordo com o peso prostático obtido através de avaliação da peça cirúrgica, onde Grupo 1 (G1): até 50g; Grupo 2 (G2): 50-80g e Grupo 3 (G3): acima de 80g.

Variáveis e Coleta de Dados:

Dados clínicos:

- Idade
- PSA total sérico
- Densidade de PSA;

Dados anatomopatológicos

- Peso da peça cirúrgica
- Scores de Gleason (diferenciação celular)
- Avaliação de margens cirúrgicas
- Estádio Patológico TNM

Análise Estatística:

Os dados foram tabulados pelo Excel e posteriormente analisados pelo software Sigmaplot versão 12.0 (Microsoft). Foi realizado um teste de T-Student para verificar normalidade de dados e posteriormente aplicado teste de Mann-Whitney para os dados idade, PSA total sérico, densidade de PSA e peso prostático.

Foi também realizado teste de Kolmogorov Smirnov para verificar a normalidade dos dados, e posteriormente foi aplicado o teste paramétrico ANOVA (One Way) com o enfoque e encontrar diferenças entre os grupos proposto e usado um post teste de Dunn para verificar a diferença inter grupo para os dados densidade de PSA acima de 0,15, Scores de Gleason (diferenciação celular), presença de infiltração de capsula prostática, avaliação de margens cirúrgicas e estágio patológico. Foi adotado um $p \leq 0,05$ para significância dos resultados. Os dados serão apresentados em média e desvio padrão.

Aspectos Éticos:

Este projeto foi enviado ao Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) via Plataforma Brasil sendo avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Araújo Jorge – Associação de Combate ao Câncer. Aprovado sobre o protocolo de número 398.237

5 – RESULTADOS

Foram analisados 150 prontuários de pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata submetidos a prostatovesiculectomia radical e linfadenectomia pélvica entre março de 2009 e novembro de 2012 pelo grupo de urologia da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia.

Dos 150 prontuários inicialmente avaliados, 11 foram excluídos por falta de dados em prontuário médico. Os demais 139 fizeram parte do estudo e foram estratificados em 03 grupos de acordo com o peso prostático. A idade média foi de 64 anos e 1 mês (49 – 79) e nível de PSA sérico médio foi de 9,99 ng/dl (1,4 – 30). O peso prostático médio foi de 58,73 gramas (20 – 140) obtidos através de pesagem das peças cirúrgicas. A densidade média de PSA foi de 0,2128 ng/dl/cc.

Quanto a avaliação histológica, 75 (54%) apresentaram Score de Gleason igual a 6, 57 (41%) igual a 7, 04 (2,87%) igual a 8 e 03 (2,15%) igual a 9. Quanto ao estadiamento patológico T, 111 (79,85%) apresentaram tumores localizados (10 T2a, 03 T2b e 98 T2c), 27 (19,43%) apresentavam tumores localmente avançados (10 T3a e 17 T3b) e apenas 01 (0,72%) caso de tumor avançado(T4). Apenas 4 (2,8%) apresentaram acometimento linfonodal (N+). Os grupos estão caracterizados conforme tabela 03.

Tabela 3 – Características dos pacientes avaliados

Variáveis	Média
Idade	64 anos (49-79)
PSA Total Sérico	9,99 ng/dl (1,4-30)
< 10	93 (66,9%)
10 – 20	34 (24,46%)
> 20	12 (8,63%)
Tamanho prostático (Peso)	58,73 gramas (20-140)
Densidade de PSA	0,2128 ng/ml/cc
Score de Gleason	
6	75 (54%)
7	57 (41%)
8	04 (2,87%)
9	03 (2,15%)
Acometimento de cápsula prostática	31 (22,3%)
Acometimento extra capsular	18 (19,25%)
Margens cirúrgicas comprometidas	21 (15,21%)
Acometimento de vesículas seminais	17 (12,23%)
Invasão angiolifática	9 (6,47%)
Infiltração perineural	83 (61,14%)
Acometimento linfonodal	04 (2,88%)
Estadiamento	139
pT2a	10 (7,2%)
pT2b	03 (2,15%)
pT2c	98 (70,5%)
pT3a	10 (7,2%)
pT3b	17 (12,23%)
pT4	01 (0,72%)
< pT2c	111 (79,86%)
> pT2c	28 (20,14%)

Os sujeitos da avaliação foram posteriormente divididos em 03 grupos conforme previamente citado e foram posteriormente avaliados conforme características abaixo (tabela 4).

Tabela 4 - Características clínicas, laboratoriais e anátomo-patológicas intergrupos

Pacientes	Grupo 1 (72)	Grupo 2 (33)	Grupo 3 (34)	P
Idade	63,25 anos (48-79)	62,5 anos (51-73)	67,23 anos (54-74)	0,009*
PSA Total Sérico	8,24ng/dl (1,1-16)	10,86ng/dl(3,3-39,1)	14,07ng/dl (4-39)	0,042*
<10	55 (76,38%)	21 (63,63%)	17 (50%)	0,024*
10 – 20	15 (20,83%)	8 (24,24%)	11 (32,35%)	0,439
>20	2 (2,77%)	4 (12,12%)	6 (17,64%)	0,029*
Peso prostático	34,56g (15-48)	58,92g (50-75)	108,47g (80-140)	<0,001*
Densidade de PSA	0,2641	0,2172	0,0977	<0,001*
Densidade de PSA > 0,15	49 (68,05%)	20 (62,5%)	05 (14,7%)	<0,001*
Score de Gleason				
6	47 (65,27%)	12(36,36%)	16(47%)	<0,05*
7	21 (29,16%)	18 (54,54%)	18 (53%)	<0,05*
8	01 (1,38%)	03 (9,09%)	-	0,07
9	03 (4,16%)	-	-	0,243
Score de Gleason > 6	25 (34,72%)	21(63,64%)	18 (53%)	0,022*
Score de Gleason > 7	04 (5,54%)	03 (9,09%)	-	0,228
Acometimento de cápsula prostática	24 (33,33%)	05 (15,15%)	02 (6,06%)	0,004*
Acometimento extra capsular	08 (11,11%)	06 (18,18%)	04 (11,76%)	0,591
Margens cirúrgicas comprometidas	08 (11,11%)	07(21,21%)	06 (17,64)	0,366
Acometimento de vesículas seminais	12 (16,67%)	05 (15,15%)	-	0,043*
Invasão angiolifática	04 (5,56%)	05 (15,15%)	-	0,07
Infiltração perineural	44 (61,11%)	23 (69,69%)	16 (47,05%)	0,16
Acometimento linfonodal	-	04 (12,12%)	-	0,01*
Estadiamento				
pT2a	04 (5,56%)	02 (6,06%)	04 (11,76%)	0,495
pT2b	01 (1,39%)	01 (3,03%)	02 (5,88%)	0,436
pT2c	50 (69,45%)	21 (63,63%)	26 (76,47%)	0,52
pT3a	05 (6,7%)	03 (9,09%)	02 (5,88%)	0,874
pT3b	12 (16,67%)	5 (15,15%)	-	0,043
pT4	-	01 (3,03%)	-	0,201
<pT2c	55 (76,39%)	24 (72,72%)	32 (94,11%)	0,002*
>pT2c	17 (23,61%)	09 (27,27%)	02 (5,88%)	0,045*

*: diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$.

Dados clínicos

Quanto à idade, observou-se idade média mais avançada nos pacientes do grupo 3 quando comparados aos indivíduos dos demais grupos ($p < 0,05$). Não foi encontrada diferença estatística entre os pacientes do grupo 1 e 2 ($p = 0,615$).

Quando ao nível sérico de PSA, observou-se maior média nos pacientes do grupo 3 quando comparado aos indivíduos dos demais grupos ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os pacientes do grupo 1 e 2 ($p = 0,199$).

Como esperado, observou-se maior peso prostático médio nos indivíduos do grupo 3 assim como diferença estatística entre todos os grupos ($p < 0,001$). Em relação à densidade de PSA média observou-se menor média desta variável nos pacientes do grupo 3 quando comparada aos demais grupos ($p < 0,001$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes do grupo 1 e 2 ($p = 0,924$).

Associação entre peso prostático e Score de Gleason superior a 6.

No Grupo 1 foram inclusos 72 casos sendo que 47 (65,28%) apresentavam Score de Gleason igual a 6 e 25 (34,72%) com Score de Gleason superior a 6. Dos 33 pacientes avaliados no grupo 2, 12 (36,36%) apresentavam Score de Gleason igual a 6 e 21 (63,64%) apresentavam Score de Gleason superior a 6. No grupo 3 foram avaliados 34 pacientes sendo 16 (47%) com Score de Gleason igual a 6 e 18 (53%) com Score de Gleason superior a 6.

Observou-se uma maior incidência de Score de Gleason desfavorável nos Grupos 2 e 3 ($p = 0,022$) e não no Grupo 1.

Associação entre peso prostático e Score de Gleason superior a 7.

Dos 139 casos avaliados foram observados sete casos com Score de Gleason acima de 7 (5,03%) distribuídos nos grupos 1 e 2 respectivamente: 04 (5,55%) e 03 (9,09%). Não foi também observada diferença significativa entre os grupos ($p = 0,228$).

Densidade de PSA acima de 0,15 ng/dl/cc

Dos 139 casos avaliados 74 apresentaram densidade de PSA acima de 0,15 (53,23%) com distribuição nos grupos 1,2 e 3 respectivamente, 49 (68,05%), 20 (62,5%) e 05 (14,7%). Análise estatística não evidenciou diferença entre os grupos 1 e 2 porém evidenciou diferença estatisticamente significativa entre o grupo 3 e os demais grupos ($p < 0,001$).

Presença de acometimento extra capsular

Dos 139 casos avaliados, 18 apresentaram acometimento extra capsular (12,95%) com distribuição nos grupos 1,2 e 3 respectivamente, 08 (11,11%), 06(18,18%) e 04 (11,76%). Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,591$).

Avaliação de margens cirúrgicas

Dos 139 casos avaliados, 21 apresentaram margens cirúrgicas positivas (15,21%) com distribuição nos grupos 1,2 e 3 respectivamente, 08 (11,11%), 07(21,21%) e 06 (17,64%). Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,366$)

Invasão perineural

Dos 139 casos avaliados, 83 apresentaram invasão perineural (61,14%) com distribuição nos grupos 1,2 e 3 respectivamente, 44 (61,11%), 23 (69,69%) e 16 (47,05%). Não se observou diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,16$)

Acometimento Angiolinfático

Dos 139 casos avaliados, 9 apresentaram acometimento angiolinfático (6,47%) com distribuição nos grupos 1,2 respectivamente, 04 (5,56%) e 05(15,15%). Não foram observados eventos no grupo 3. Não houve diferença estatística entre grupos ($p=0,07$).

Acometimento de vesículas seminais

Dos 139 casos avaliados, 17 apresentaram acometimento de vesículas seminais (12,23%) com distribuição nos grupos 1,2 respectivamente, 12

(16,67%), e 05(15,15%). Não foi evidenciado acometimento de vesículas seminais no grupo 3. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,043$).

Acometimento linfonodal

Foram avaliadas 139 peças de produto de linfadenectomias pélvica (peri obitratória) sendo avaliado a ausência ou presença de acometimento linfonodal. Destas, 04 (02,88%) apresentaram acometimento linfonodal. Não foi evidenciado acometimento linfonodal em pacientes dos grupos 1 e 3. Observou-se a presença de acometimento linfonodal em 4 casos (12,12%) no grupo 2

Análise estatística evidenciou maior incidência de acometimento linfonodal no Grupo 2 quando comparado aos demais grupos ($p=0,001$).

Estadiamento Patológico

Dos 139 casos avaliados, 111 (79,85%) apresentaram tumores localizados (pT2a, pT2b e pT2c) e 27 (19,43%) apresentavam tumores localmente avançados (T3a e T3b) sendo 01 (0,72%) caso de tumor avançado (T4). Foi observada elevada incidência de tumores localizados em todos os grupos (76,3%, 72,72% e 94,11%, respectivamente nos grupos 1, 2 e 3), todavia a análise estatística mostrou maior incidência no grupo 3 ($p<0,05$).

Vinte e oito casos (20,15%) apresentaram doença com estágio acima de T2c. Tal evento foi observado nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente, 17 (23,61%), 9 (27,27%) e 2 (5,88%). Análise estatística também observou diferença entre grupos ($p<0,05$) com menor presença de tal evento no grupo 3.

Análise multivariada corrigida para os dados idade, nível sérico de PSA, peso prostático, densidade de PSA, estágio patológico "T" e Score de Gleason encontrou correlação positiva estatisticamente significativa associada a presença de Score de Gleason maior ou igual a 7 apenas com os dados nível sérico de PSA e densidade de PSA $> 0,15$ (Tabela 5).

Tabela 5 – Características clínicas, laboratoriais e anátomo-patológicas. Análise multivariada

Câncer de próstata de alto grau			
(Score de Gleason \geq 7)			
	Risco Relativo	Intervalo de confiança 95%	P
Idade	0,966	0,912 – 1,022	0,231
PSA total sérico	1,058	1,001 – 1,118	0,047 *
Peso prostático	1,022	0,988 – 1,106	0,799
Densidade de PSA	0,993	0,973 – 1,103	0,478
Densidade de PSA > 0,15	3,503	1,166 – 10,525	0,026*
Estadiamento	2,173	0,793 – 5,954	0,131

*: diferença estatisticamente significativa $p \leq 0,05$.

Encontrou-se também correlação positiva com significância estatística entre os dados Idade e peso prostático e nível sérico de PSA e peso prostático. Observou-se correlação negativa com significância estatística para os dados idade e densidade de PSA e peso prostático e densidade de PSA. As demais correlações não apresentaram significância estatística.

6 - DISCUSSÃO

Alguns estudos que se propõem avaliar novos fatores prognósticos no câncer de próstata se destacam por avaliar uma possível associação entre peso e/ou volume prostático e a presença de perfil histológico desfavorável em homens com câncer de próstata com resultados bastante divergentes^{87,88,91,94}.

A associação entre baixo peso prostático e CaP de alto grau foi inicialmente sugerida na década 90. Um estudo, que avaliou a associação entre peso prostático ao ultrassom em pacientes submetidos a biópsia prostática em sextante, não obteve êxito em estabelecer tal relação⁹⁵.

Posteriormente o Estudo Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) trouxe novamente tal tema à tona. Este estudo observou que o uso crônico de finasterida estava associado ao aumento de incidência de tumores de alto grau além de redução de volume prostático³⁹, sendo posteriormente aventado que esta associação poderia se dar meramente por viés de seleção dos pacientes e não por associação direta⁹⁶.

Turley et al, em outro estudo com o mesmo propósito, após avaliação de 646 homens submetidos a diagnóstico de CaP por biópsia prostática e posterior tratamento cirúrgico considerou que a associação entre baixo peso prostático e presença de tumores de alto grau pode estar associada a viés de seleção diagnóstica⁹³.

Freedland et al, em avaliação de 1.602 homens com CaP, buscou avaliar fatores de risco associados a progressão do câncer de próstata e observou que pacientes com próstata com peso inferior a 20g apresentavam maior incidência de tumores de alto grau quando comparados a pacientes com peso prostático acima de 100g⁸⁷.

Posteriormente Kulkarni et al tentou explicar os achados do estudo PCPT. Análise de 369 homens observou que o aumento do volume prostático está associado a redução do achado de tumores de alto grau apenas na análise do produto de biópsia prostática porém tal associação não foi encontrada quando analisada a peça cirúrgica final⁸⁵.

Contrariando os achados acima, Nir et al analisou retrospectivamente 390 homens portadores de CaP com o intuito de avaliar tal associação. Observou-se

relação inversa entre o volume prostático e o achado de tumores de alto grau tanto quando analisado material obtido por biópsia da próstata quanto por avaliação de toda glândula prostática obtida através de cirurgia para retirada da mesma⁸⁶.

Em outra publicação interessante Kassouf et al, em análise de 247 homens, observou que pacientes com próstatas com volume acima de 50 cm³ estavam significativamente associados a maior incidência de tumores bem diferenciados (Score de Gleason igual a 6) na análise da peça cirúrgica. Observou ainda maior incidência subestadiamento da biópsia prostática em próstatas com peso inferior a 50 cm³ quando comparadas as com peso superior a 50cm³. Curiosamente a incidência de tumores de baixo grau se elevou conforme se aumento o peso prostático⁹⁰.

Os resultados do presente estudo mostraram que o baixo peso prostático (peso prostático abaixo de 50 gramas) não está associado a nenhum outro fator prognóstico avaliado.

Quando avaliada a associação entre peso prostático da peça cirúrgica e presença histológica de Score de Gleason maior que 6, foi observado maior incidência deste evento nos grupos com peso prostático acima de 50 gramas, em especial no grupo 2 (peso prostático entre 50 e 80g), quando comparado ao grupo de menor peso prostático (p=0,022). Também foi observado que a incidência de Score de Gleason acima de 6 em cerca de 63,64% dos pacientes do grupo 2 contra 34,72% do grupo 1 e 53% do grupo 3. Porém não foi observado diferença estatística quando avaliado incidência de Score de Gleason acima de 7.

Os achados do presente estudo corroboram com resultados previamente publicados. Liu et al, após avaliação de 1404 homens, evidenciou relação entre baixo volume prostático e presença de tipo histológico desfavorável apenas em pacientes com estágio clínico T1c. Nenhuma relação foi encontrada em pacientes com estágio clínico T2⁹². Ngo et al em análise semelhante observou que o aumento de 10 ml no volume prostático esteve associado a um risco relativo de 0,85 para presença de tumores de alto grau em pacientes em estágio T1c e 0,99 para pacientes em estágio T2⁹¹. De acordo com estes autores tais achados sugerem que a associação entre volume prostático e doença de alto

grau se dê mais pela performance do antígeno prostático específico (PSA) do que pela biologia tumoral propriamente dita⁹².

A associação entre peso prostático e presença de tumores de alto grau merece algumas considerações. Parte das publicações existentes comparam resultados histológicos obtidos através de biópsias prostáticas e mensuração de peso prostático obtida através de ultrassonografia transretal.

Sabe-se que a taxa de diagnóstico de CaP através em biópsia prostática única gira em torno de 39 - 51% e que a mesma depende de técnicas utilizadas⁹⁷. Cerca de 10% dos pacientes com primeira biópsia negativa serão diagnosticados com CaP em uma segunda biópsia⁹⁸. Existe divergência entre o Score de Gleason relatado em biópsia de próstata e o encontrado na análise de produto de prostatectomia radical. De forma geral tal correlação direta entre achados de biópsia e produto de prostatectomia radical gira em torno de 69,7% e 75,9%^{99,100}. A ocorrência de sub-estadiamento pode chegar a 38% e de super estadiamento a 14%¹⁰¹. Desta forma a avaliação histológica por meio de análise de produto de biópsia prostática pode não ser o método mais apropriado para estabelecer associações.

Outras publicações acharam associação entre baixo peso prostático e presença de tumores de alto grau apenas em pacientes com doença em estadiamento clínico T1c mas não em pacientes com estadiamento clínico T2 ou superior⁹². É importante ressaltar que pacientes com câncer de próstata em estado clínico T1c apresentam características diferentes dos pacientes com estadiamento clínico mais avançado.

Se consideradas as publicações que avaliaram a peça cirúrgica, acredita-se que a relação de baixo peso prostático e presença de tumores de alto grau possa ser dada devido a viés de seleção e não por biologia tumoral propriamente dita. Se o baixo peso prostático fosse um indicador de pior prognóstico independente este achado deveria ser observado em qualquer estadiamento clínico avaliado.

Acredita-se que a eficácia do PSA no rastreamento do CaP seja maior para pacientes com baixo peso prostático por apresentarem maior densidade de PSA quando comparados a pacientes com maior peso da glândula^{98,102}. Desta forma os tumores prostáticos seriam mais facilmente rastreados e diagnosticados em pacientes portadores de próstatas de baixo peso.

No presente estudo foi observado maior densidade de PSA em pacientes no grupo 1 e 2 quando comparados aos pacientes do grupo 3. Tal achado reforça a hipótese inicial de que a relação entre Score de Gleason menor ou igual a 6 e próstata de pequeno volume possa ser dar devido a viés de seleção durante rastreamento populacional de CaP.

Observou-se também que os pacientes do grupo 3 apresentaram níveis séricos de PSA total médio maiores quando comparados aos indivíduos dos demais grupos. Talvez, devido a menor densidade de PSA e a inevitável associação destes indivíduos com a hiperplasia prostática benigna, pacientes com glândulas prostáticas de maior peso possam demorar mais a ser submetidos a biópsias prostáticas em programas de rastreamento populacional de CaP e assim ter o seu diagnóstico postergado.

Outra consideração está na forma de mapeamento da glândula prostática durante a realização de biópsia prostáticas. Uzzo et al observou que, em biópsias em sextante, a taxa de detecção de CaP foi maior em indivíduos com volumes prostáticos abaixo de 50cc¹⁰³. Posteriormente Oesterling et al observou que a realização de biópsias em sextante seria inadequada para mapear próstatas de grande volume e em pacientes jovens com níveis séricos de PSA considerados normais¹⁰⁴.

Remzi et al sugere que, para pacientes com níveis séricos de PSA entre 2 e 10 ng/ml, o número de fragmentos a ser obtido em uma biópsia prostática deve ser maior conforme maior for a idade do paciente e quanto maior for o volume prostático. O autor sugere um mínimo de 12 fragmentos para volumes prostáticos entre 50 e 70 ml e de 16 para volumes prostáticos acima de 70ml¹⁰⁵.

Considerando as demais variáveis, também foi obtido nesta publicação, resultados diferentes dos previamente publicados na literatura mundial.

A associação entre baixo peso prostático e a presença de margens cirúrgicas positivas foi previamente estudada. Freedland et al notou que próstatas com peso abaixo de 20 g apresentavam maior risco relativo de apresentar margens cirúrgicas positivas quando comparadas a próstatas com peso acima de 100g. Tal associação também foi encontrada quando se avaliou a presença de extensão extra capsular tumoral⁸⁷. Tal achado foi reforçado por Lee et em publicação onde grupos de pacientes com próstatas com peso abaixo de 38 g

apresentaram não só maior incidência de margens cirúrgicas positivas como presença de extensão extra-capsular¹⁰⁶.

Os resultados aqui apresentados diferem dos previamente publicados. Não foi observada relação entre baixo peso prostático com presença de margens cirúrgicas positivas. Tal evento foi encontrado em 11,26%, 21,21% e 17,64% respectivamente quando analisados os 3 grupos não sendo evidenciado diferença estatística entre eles ($p=0,383$). Também não foi encontrado diferenças entre grupos quando avaliada a incidência de acometimento de margem vesical em especial ($p=0,583$).

Quando estudada a presença de invasão de cápsula prostática, foi verificado maior incidência de tal evento nos sujeitos do grupo 1. Tal evento foi achado nos sujeitos dos grupos 1, 2 e 3 respectivamente em cerca de 33,33%, 15,15% e 6,06%. Análise estatística observou maior incidência nos sujeitos do grupo 1 ($p=0,004$).

Não foi encontrada nenhuma referência entre avaliação de tamanho prostático e invasão de cápsula prostática na literatura revisada. Nomogramas que avaliam fatores prognósticos também não relacionam tal evento a fatores de risco para progressão do CaP.

Quando avaliada a presença de extensão extra capsular tumoral encontrou-se tal evento em 11,11%, 18,18% e 11,76% respectivamente nos grupos 1, 2 e 3 porém sem diferença estatística entre os grupos ($p=0,591$).

Freedland et al e Barrocas et al não encontraram associação entre peso prostático e a presença de acometimento de vesículas seminais^{87,88}. Achados aqui relatados corroboram com tais publicações. Foi observado no presente estudo baixa incidência de acometimento nos grupos avaliados. Não foi encontrado nenhum evento de acometimento de vesículas seminais no grupo de pacientes com peso prostático acima de 80g. Nos demais grupos a incidência foi de 6,95% e 15,15% respectivamente nos grupos 1 e 2 sem observamos diferença estatística entre os grupos ($p=0,072$).

Quando avaliada a associação entre baixo peso prostático e presença de acometimento linfonodal foi obtido um resultado interessante. Não foi observado qualquer incidência de envolvimento linfonodal nos grupos de pacientes com baixo peso prostático (abaixo de 50g) ou elevado peso prostático (acima de 80 g). Tal achado foi visto apenas no grupo de pacientes com peso prostático neste

intervalo o que corrobora com os achados previamente publicados por Barrocas et al onde o baixo peso prostático também não se correlaciona com achado de envolvimento linfonodal⁸⁸.

Não foi encontrada qualquer associação entre baixo peso prostático e presença de acometimento angiolinfático ($p=0,07$) e perineural ($p=0,153$) no presente estudo assim como na literatura revisada.

Finalmente, quando avaliado o estadiamento patológico, encontrou-se maior incidência de tumores com estágio até T2c nos sujeitos do grupo 3 (76,3%, 72,72% e 94,11% respectivamente nos grupos 1, 2 e 3) ($p=0,002$). Neste grupo observou-se também menor incidência de tumores com estágio superior a T2c quando comparado aos demais grupos (23,61%, 27,27% e 5,88% respectivamente nos grupos 1, 2 e 3) ($p= 0,045$).

Assim como os trabalhos de Liu et al e Ngo et al, não foi observado nesta publicação associação entre estágio patológico pT2 ou superior com presença de Score de Gleason desfavorável^{91,92}. A correlação positiva entre nível sérico de PSA e presença de Score de Gleason maior ou igual a 7 reforça dados previamente citados de que a presença de histologia desfavorável possa estar mais relacionada ao desempenho do PSA do que a outros fatores como o peso prostático^{88,92}

Classicamente a associação entre câncer de próstata e risco de doença localmente avançada está relacionada a outros fatores e não ao peso prostático em especial. Avaliação de risco através de nomogramas mostra que os fatores bem estabelecidos para tal evento são: nível sérico de PSA, estágio clínico pré-operatório e Score de Gleason^{63,64,107}. Nenhuma das publicações que estratificam fatores de risco para tumores localmente avançados ou avançados sugere o volume ou peso prostático como fator de risco para tal evento.

Talvez a presença de tumores prostáticos de alto grau e tumores considerados mais agressivos possa estar também associada ao perfil genético tumoral do que a fatores mais simples como a avaliação do peso prostático.

Estudos de mapeamento genético em CaP parecem ser um campo promissor para melhor entendimento de fatores prognósticos. Cory Abate-Schen et al avaliou 43 pacientes com tumores prostáticos considerados clinicamente de baixo risco de progressão. Esses tumores foram mapeados geneticamente para 3 genes em especial e estes pacientes foram seguidos por 10 anos. Destes, 14

apresentaram progressão da doença sendo que todos haviam sido testados positivamente para estes mesmos 3 genes¹⁰⁸. Embora ainda se careça de maiores estudos tais achados nos parecem promissores.

Os achados de alguns estudos anteriores a esta publicação podem se dar devido a viés de seleção de pacientes e não a real biologia tumoral. Futuros estudos envolvendo genética tumoral poderão nos dar avaliação mais fidedigna em prever presença de tumores prostáticos de comportamento mais agressivo.

Achados do presente estudo corroboram os resultados de publicações que falharam em encontrar associação entre baixo volume prostático e presença de histologia de alto grau. Acredita-se que tal associação se dê muito mais por artefato do que por biologia tumoral propriamente dita. Se validados, os achados deste estudo podem mudar a forma de urologistas em aconselhar pacientes e estratificar risco envolvendo o CaP. A avaliação prognóstica de um paciente portador de CaP baseada apenas na avaliação do peso prostático não parece ser a medida correta. Seria arriscado dizer a um paciente que o seu prognóstico pode ser pior apenas devido ao seu baixo peso prostático avaliado inicialmente por USG.

A presença de tumor de pior prognóstico pode estar mais relacionada ao desempenho do PSA, a biologia e genética tumoral mais agressiva independentemente do tamanho prostático. Estudos posteriores poderão trazer melhor elucidação sobre este tema.

7 – CONCLUSÃO

Considerando as limitações do presente estudo, pode-se concluir que: não houve associação entre baixo peso prostático (até 50 gramas) e os Scores de Gleason igual a 7,8 ou 9 considerados isoladamente; houve associação entre o peso prostático e o Score de Gleason maior que 6 significativamente mais frequente no grupo com peso prostático entre 50 e 80 gramas e foi significativamente menos frequente no grupo com peso prostático de até 50g; houve associação entre o peso prostático e o critério patológico “T” do estágio da doença, sendo significativamente mais frequente tumores em estágio < pT2c no grupo de próstatas com peso maior que 80g quando comparado aos demais grupos; houve comprometimento linfonodal apenas no grupo com peso prostático entre 50 – 80g; houve associação entre o peso prostático e a invasão de cápsula prostática, sendo significativamente mais frequente o acometimento desta nas próstatas com peso de até 50g do que nos demais grupos; houve associação inversa entre o peso prostático e a densidade de PSA, sendo significativamente menor quanto maior o peso prostático; não houve associação entre o peso prostático e o comprometimento de margens cirúrgicas e, finalmente, não houve associação entre o peso prostático e os demais sub-ítems do estadiamento avaliados.

8 – BIBLIOGRAFIA

- 1 – Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 2 – Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012; 61: 1079-92
- 3 – Câncer no Brasil: Dados dos Registros de base populacional – INCA <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=353> (acessado em 27/02/2014)
- 4 – Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações em saúde. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa>> (acessado em 27/02/2014)
- 5 – Platz EA, Giovannucci E. Prostate cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention.* New York, NY: Oxford University Press; 2006. p. 1128–50
- 6 – Alberti C. Hereditary/familial versus sporadic prostate cancer: few indisputable genetic differences and many similar clinicopathological features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14:31-41.
- 7 – Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17 (4): 337-47, 1990
- 8 – Wein AJ, Kavouscsi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell Walsh Urology* 9a ed. Philadelphia: Saunders/ Elsevier; 2007
- 9 – Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol.* 1994; 151:1283-90
- 10 – Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland *N Engl J Med.* 2000 Jul 13; 343(2):78-85
- 11 – Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, et al.: Familial risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv* 11: 5-13, 1991
- 12 – Cancel-Tassin G, Cussenot O. Genetic susceptibility to prostate cancer. *BJU Int.* 2005; 96:1380-5
- 13 – Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science.* 1996; 274: 1371-4
- 14 – Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risk of cancer in BRCA 1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet.* 1994; 343: 692-5.

- 15 – Tomlins SA, Laxman B, Varambally S, Cao X, Yu J, Helgeson BE. Role of the TMPRSS2-ERG gene fusion in prostate cancer. *Neoplasia*. 2008; 10: 177-88.
- 16 – Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005; 310: 644-8
- 17 – Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 2012; 366:141-9
- 18 – Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing and castration-resistant prostate cancer. *Eur urol*. 2011; 59: 572-83.
- 19 – Stanford JL, Stephenson RA, Cole LM et al. Prostate Cancer trends, 1973-1995. Bethesda, MD: SEER program, National Cancer Institute, NIH pub; 1999 n 99-4543.
- 20 – Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann CJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103:714-36
- 21 – Hoffman RM, Guilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. Racial and ethnic differences in advanced-staged prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93: 388-95.
- 22 – Shimizu H, Ross R, Bernstein L, et al. 1991. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles county. *Br J Cancer* 63(6):963-966.
- 23 – Klein EA, Goodman PJ. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009 Jan 7;301(1):39-51. Epub 2008 Dec 9.
- 24 – Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1625-38.
- 25 – Gapstur SM, Gann PH, Colangelo LA, Barron-Simpson R, Kopp P, Dyer A, et al. Postload plasma glucose concentration and 27-year prostate cancer mortality. *Cancer Causes Control*. 2001 ; 12(8): 763-72.
- 26 – Lee IM, Paffenbarger RS jr, Hsieh CC. Physical activity and risk of prostatic cancer among college alumni. *Am J Epidemiol*. 1992; 135: 169-79.
- 27 – Giovannucci E, Leitzmann M, Spiegelman D, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer, et al. A prospective study of physical activity and prostate cancer in male health professionals. *Cancer Res*. 1998; 58: 5117-22.
- 28 – Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J public health*. 2010; 100:693-701.

- 29 – Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. *JAMA*. 2011;305(24):2548-2555
- 30 – Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, et al. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet* 2001; 358:641 – 2
- 31 – Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C, Bagnardi V. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose–risk relation. *Eur J Cancer Prev* .2012 ,21 (4) 350–359
- 32 – Dennis LK, Dawson DV, Meta-Analysis of Measures of Sexual Activity and Prostate Cancer. *Epidemiology*: 13 (1): 72-79
- 33 – Platz EA, Clinton SK, Giovannucci E. Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era. *Int J Cancer* 2008; 123: 1693–8
- 34 – Platz EA, Till C, Goodman PJ, et al. Men with low serum cholesterol have a lower risk of high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 2807-2813
- 35 – Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. 1 The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–7
- 36 – Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1118-26.
- 37 – Shaneyfelt T, Husei R. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A meta-analysis, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 4 (February), 2000: pp 847-853
- 38 – Liverman CT, Blazer DG. 2004 Testosterone and aging: clinical research directions. Washington DC: National Academies Press
- 39 – Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:215-224
- 40 – Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004; 172:1314-1317
- 41 – Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, Justice R, Keegan P, Pazdur R. The risks and benefits of 5 α -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2011;365(2):97-99
- 42 – Howlader N Noone AM, Krapcho M.Neyman N. SEER câncer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD:National Cancer Institute; 2011
- 43 – Sociedade Brasileira de Urologia – Diretrizes.
<<http://www.sbu.org.br/?diretrizes>> (acessado em 24/02/2014)

- 44 – Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Subur RE, Levesque J. Evaluation of prostatic specific antigen and digital examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate*.2000,45: 19-35
- 45 – Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, TremblayM, Gomez JL. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol*, 1992; 147: 846-51
- 46 – Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990; 143:1146-52.
- 47 – McNeal JE, The Zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981; 2 (1):35-49
- 48 – Bostwick DG, Meiers I. Neoplasms of the prostate. *Urologic surgical pathology*. 2nd Ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008. 443-579.
- 49 – Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966, 50(3):125-8.
- 50 – Gleason DF, The veterans administrative cooperative urologic research group: Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In *Urologic Pathology: The prostate*. Philadelphia: Lea and Febiger Edited by Tannenbaum M. 1977, 171-198.
- 51 – Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 1228-42.
- 52 – Berney DM. Low Gleason score prostatic adenocarcinomas are no longer viable entities. *Histopathology* 2007. (6) pages 683–690,
- 53 – Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wonjjo KJ, Oesterlind JE. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA*.1997; 277: 1445-51
- 54 – Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind. *TNM Classification of Malignant Tumours 7th Edition*. 2009 Wiley-Blackwell
- 55 – Thompson I, Thrasher JB, AUS G. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007; 177:2106-31
- 56 – Heidenreich A, Aus G, Bolla H. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol*. 2008; 53:68-80
- 57 – Obek C, Lai S, Sadek S, Civantos F, Sloway MS. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999; 54: 533–8.

- 58 – Freedland SJ, Presti JC, Kane CJ, Arosen WJ, Terris MK. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy. *Urology* 2004; 63: 518–22
- 59 – McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 1990, 14:240-247
- 60 – Bostwick DG, Graham SD, Napalkov P, Abrahamsson PA, di Sant'agnese PA, Algaba F, et al.: Staging of early prostate cancer: a proposed tumour volume-based prognostic index. *Urology* 1993, 41:403-411
- 61 – Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrlle R, Gardner TA: The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005, 23(13):2911-7
- 62 – Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, Lesser ML, Whitmore WF: Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. *Urology* 1985, 25:223-227
- 63 – Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58:843–848
- 64 – Kattan MW, Eastham J, Wheeler TM. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol.* 2003; 170: 1792–97.
- 65 – <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools> (acessado em 24/02/2014)
- 66 – Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR, Moul JW, Miranda-Sousa AJ, Sexton WJ. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):516-2
- 67 – Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993, 150:135-141
- 68 – Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, Muramoto M, Reuter VE, Wheeler TM, Scardino PT. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol.* 2004 May;171(5):1844-9
- 69 – Theiss M, Wirth MP, Manseck A, Frohmuller HG: Prognostic significance of capsular invasion and capsular penetration in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Prostate* 1995, 27:13-17

70 – Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC: Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumour volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993, 149:1040-1045

71 – Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC, Amling CL, Terris MK, Trock B, et al.: Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. *Cancer* 2004, 15;100(8):1633-8

72 – Bloom KD, Richie JP, Schultz D, Renshaw A, Saegaert T, D'amico AV: Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. *Urology* 2004, 63(2):333-6

73 – Moore RA: Morphology of small prostatic carcinomas. *J Urol* 1935, 33:224-235

74 – Djavan B, Susani M, Bursa B, Basharkhah A, Simak R, Marberger M: Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen. *Tech Urol* 1999, 5(3):139-42

75 – Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ, The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: The Washington University experience. *Cancer* 1997 Volume 8 (9) pages 1852–1856.

76 – D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:168-72.

77 – D'Amico AV, Ming-Hui Chen, Roel J, Catalona WJ Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate N Engl J Med 2004; 351:125-135 July 8, 2004

78 – D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 17;95(18):1376-83.

79 – Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J. Urol.* 2010; 183: 1003–1009.

80 – Wright JL, Dalkin BL, True LD, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol.* 2010; 183:2213–2218

81 – Swindle P, Eastham JA, Otori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT . Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Uro;* 2008 174:903-907.

82 – Masterson TA, Bianco FJ, Vickers AJ, et al. The association between total and positive lymph nodes counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2006; 175:1320–1324

83 – Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al: Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 168:514-518, 2002

84 – Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al: Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: Long-term results. *J Urol* 172:2252-2255, 2004

85 – Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G et al. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate gland. *J Urol* 2006; 175: 505–9

86 – Nir M, Planas J, Raventos C, Torresl, Trilla E, Cecchini L, Orsola A, Morote J. Is there a relationship between prostate volume and Gleason score? *BJU International* 2008 102 (5) 563-5

87 – Freedland S, Isacs W, Platz E, Terris M, Aronson W, Amling C, Presti J, Kane C. Prostate size and risk of high grade advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: A search database study. *JCO* 2005 vol. 23 no. 30 7546-7554

88 – Barocas D, Newton M, Phillips S, Chang S, Clark P, Cookson M, Davis R, Fowke J, Herrell S. Smaller Prostate Size Predicts High Grade Prostate Cancer at Final Pathology. *J Urol*. 2010. Vol. 184, 930-937,

89 – Briganti A, Chun F, Suardi F, Gallina A, Walz J, Graefen M, Shariat S, Ebersdobler A, Rigatti, Perrotte P, Saad F, Montorsi F, Huland H, Karakiewicz P. Prostate volume and adverse prostate cancer feature: Fact not artifact. *Eur J Cancer*. 2007; 43 (18): 2669-77.

90 – Kassouf W, Nakanishi H, Ochiai A et al. Effect of prostate volume on tumor grade in patients undergoing radical prostatectomy in the era of extended prostatic biopsies. *J Urol* 2007; 178 :111–4

91 – Ngo T, Conti S, Presti J. Prostate Size Does Not Predict High Grade Cancer. *J Urol* 2012; 187: 477-481

92 – Liu J, Brooks J, Ferrari M, Nolley R, Presti J. Small Prostate Size and High Grade Disease—Biology or Artifact ?, *J Urol* 2011; 185: 2108-2111.

93 – Turley R, Terris M, Kane C, Aronson W, Presti J, Amling C, Freedland S. The association between prostate size and Gleason score upgrading depends on the number of biopsy cores obtained: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital Database. *BJUI International* 2008 102, 1074–1079

94 – Newton NR, Phillips S, Chang SS et al: Smaller prostate size predicts high grade prostate cancer at final pathology. *J Urol* 2010; 184: 930.

95 – Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG et al: Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997; 49: 55.

96 – Thompson IM, Klein EA, Lippman SM. Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective. *Eur Urol* 2003; 44: 650–5 3

97 – Brock M, Von Bodman C, Palisaar RJ et al. The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. *J Urol* 2012; 187: 2039–2043

98 – Elliott CS, Shinghal R and Presti JC: The performance of prostate specific antigen, prostate specific antigen density and transition zone density in the era of extended biopsy schemes. *J Urol* 2008; 179:1756

99 – Fine S, Epstein J A Contemporary Study Correlating Prostate Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score Volume 179, Issue 4, April 2008, Pages 1335–1339

100 – Müntener M, Epstein JI, Hernandez DJ, Gonzalgo ML, Mangold L, Humphreys E, Walsh PC, Partin AW, Nielsen ME Discordance between the Gleason score (GS) on needle biopsy (NB) and the GS of the radical prostatectomy (RP) specimen. *Eur Urol.* 2008 Apr;53(4):767-75; discussion 775-6. Epub 2007 Nov 20.

101 – Lima SV, Andrade RT, Santos MW, Lucena RG. Gleason Score: the relationship between prostate biopsy and histologic findings after radical prostatectomy. *An. Fac. Med. Univ. Fed. Pernamb.* 2007; 52(2): 144-7.

102 – Benson MC, Whang IS, Pantuck A et al: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147:815.

103 – Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne, JC, Vaughan Jr D. The influence of prostate size on cancer detectio. *Urology* 1995; 46 (6):831-836.

104 – Oerterling JE, Vashi AR, Wojno KJ Gillespie B. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 1998; 159 (3); 920-924.

105 – Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, Harik M, Marihart S, Marberger M, Djava B. The Vienna Nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal numver of cores based on patiente age and total prostate volume. *J Urol* 2005; 174 (4): 1256-1621.

106 – Lee SE, Hong SK, Yu HJ, Han BY, Chang IH, Jeong SJ, Byun SS, Lee HJ, Choe G. Association of Prostate Size and Tumor Grade in Korean Men with Clinically Localized Prostate Cancer. *Urology* 70: 91–95, 2007

107 – Eifler JB, Feng Z, Lin BM. “An updated prostate cancer staging nomogram (partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *British Journal of Urology International* 2013: Vol 111 (1) 22–29.

108 – Cory Abate-Schen, Irshad S, Bansal M, Castillo-Martin M, Zheng T, Aytes A, Wenske S, Le Magnen C, Guarnieri P, Sumazin P, Benson MC, Shen MM, Califano A. A molecular signature predictive of indolent prostate cancer. *Sci Transl Med* 2013;vol 5 (202) 202.