

**BERNARDO PASSOS SOBREIRO**

**NOMOGRAMA PREDITIVO DO ESTÁGIO PATOLÓGICO: ESTUDO DE  
VALIDAÇÃO DAS TABELAS DE PARTIN EM PACIENTES BRASILEIROS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do Grau Acadêmico de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tambara Filho  
Co-orientador: Dr. Marcelo L. Bendhack

**CURITIBA  
2004**

---

Sobreiro, Bernardo Passos

Nomograma preditivo do estágio patológico: estudo de validação das tabelas de Partin em pacientes brasileiros/Bernardo Passos Sobreiro. – Curitiba, 2004.

XII, 144 f.

Tese (Doutorado) – Setor de Ciências da Saúde – Universidade Federal do Paraná

---

À minha esposa Aline.

Aos meus pais Sandra e Valter.

---

## **AGRADECIMENTOS**

---

Ao Prof. Dr. RENATO TAMBARA FILHO, meu orientador e Dr. MARCELO LUIZ BENDHACK, meu co-orientador.

Ao Prof. Dr. DONARD BENDHACK, chefe do Departamento de Urologia do Hospital Nossa Senhora das Graças e Prof. Dr. ANTONIO MARMO LUCON, da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela colaboração em diversas etapas deste trabalho:

Aos Departamentos de Patologia do Hospital Nossa Senhora das Graças e Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

---

# SUMÁRIO

---

LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
<b>1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>2- REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>7</b>
<b>3-. PACIENTES E MÉTODO.....</b>	<b>43</b>
3.1 Casuística.....	44
3.2 Banco de dados.....	46
3.3 Análise patológica das peças cirúrgicas.....	46
3.4 Estágio patológico.....	48
3.5 Teste do modelo estatístico.....	49
3.5.1 Idade do paciente.....	49
3.5.2 Antígeno prostático específico.....	50
3.5.3 Soma do escore de gleason na biópsia prostática.....	50
3.5.4 Estágio clínico.....	51
3.6 Análise das distribuições de frequência.....	53
3.7 Aplicação das probabilidades do nomograma de PARTIN et al (1997 e 2001) para a amostra do presente estudo.....	54
3.8 Cálculo da estatística “c” (área sob a curva).....	54
3.9 análise dos intervalos de classe das variáveis pré-operatórias.....	55
3.10 Nomograma de probabilidades com base em amostra brasileira.....	56
<b>4- RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
4.1 Teste do modelo estatístico de PARTIN et al 1997.....	58
4.2 Comparando as amostras do presente estudo e PARTIN et al (1997).....	61
4.3 Capacidade de discriminação do nomograma de PARTIN et al (1997).....	65
4.4 Teste do modelo estatístico de PARTIN et al (2001).....	68
4.5 Comparando as amostras do presente estudo e PARTIN et al (2001).....	70
4.6 Capacidade de discriminação do nomograma de PARTIN et al	

(2001).....	74
4.7 Intervalos de classe das variáveis pré-operatórias e risco de ocorrência dos eventos patológicos (PARTIN et al, 1997).....	77
4.8 Intervalos de classe das variáveis pré-operatórias e risco de ocorrência dos eventos patológicos (PARTIN et al, 2001).....	81
4.9 Inclusão de margens cirúrgicas positivas no nomograma preditivo do estágio patológico baseado em pacientes brasileiros.....	85
4.10 Tabela de probabilidades para estágio patológico baseado em pacientes brasileiros.....	85
4.11 Capacidade de discriminação do nomograma preditivo do estágio patológico baseado em pacientes brasileiros.....	92
<b>5- DISCUSSÃO</b> .....	96
<b>6- CONCLUSÕES</b> .....	104
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	106
<b>ANEXO -</b> Inclusão de margens cirúrgicas positivas no nomograma preditivo do estágio patológico baseado em pacientes brasileiros	

---

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1 -	Prevalência de tumores estágio T1c em séries de pacientes submetidos a prostatectomia radical.....	21
Tabela 2 -	Taxa de margem cirúrgica positiva na prostatectomia radical.....	26
Tabela 3 -	Nomogramas preditivos para diversas situações clínicas do câncer de próstata.....	36
Tabela 4 -	Distribuição da amostra de acordo com a idade.....	45
Tabela 5 -	Estágio clínico do câncer de próstata – sistema TNM, 1992.....	52
Tabela 6 -	Fatores preditivos do estágio patológico - análise univariada por regressão logística usando o modelo de PARTIN et al (1997).....	59
Tabela 7 -	Fatores preditivos do estágio patológico – análise multivariada por regressão logística usando o modelo de PARTIN et al (1997).....	60
Tabela 8 -	Distribuição de acordo com o estágio clínico – comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (1997).....	61
Tabela 9 -	Distribuição de acordo com a soma do escore de Gleason - comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (1997).....	62
Tabela 10 -	Distribuição de acordo com o PSA pré-operatório – comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (1997).....	63

Tabela 11 - Distribuição de acordo com os eventos anátomo-patológicos - comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (1997).....	64
Tabela 12 - Fatores preditivos do estágio patológico análise univariada por regressão logística usando o modelo de PARTIN et al (2001).....	68
Tabela 13 - Fatores preditivos do estágio patológico análise multivariada por regressão logística usando o modelo de PARTIN et al (2001).....	69
Tabela 14 - Distribuição de acordo com o estágio clínico – comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (2001).....	70
Tabela 15 - Distribuição de acordo com a soma do escore de Gleason. Comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (2001).....	71
Tabela 16 - Distribuição de acordo com o PSA pré-operatório. Comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (2001).....	72
Tabela 17 - Distribuição de acordo com os eventos anátomo-patológicos. Comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (2001).....	73
Tabela 18 - Análise dos intervalos de classe do PSA pré-operatório ( <i>odds ratio</i> ). PARTIN et al (1997).....	78
Tabela 19 - Análise dos intervalos de classe da soma do escore de Gleason na biópsia prostática ( <i>odds ratio</i> ). PARTIN et al (1997).....	79
Tabela 20 - Análise dos intervalos de classe do estágio clínico ( <i>odds ratio</i> ). PARTIN et al (1997).....	80
Tabela 21 - Análise dos intervalos de classe do PSA pré-operatório ( <i>odds ratio</i> ). PARTIN et al (2001).....	82
Tabela 22 - Análise dos intervalos de classe da soma do escore de Gleason na biópsia prostática ( <i>odds ratio</i> ). PARTIN et al (2001).....	83



Tabela 23 - Análise dos intervalos de classe do estágio clínico ( <i>odds ratio</i> ) PARTIN et al (2001).....	84
Tabela 24 - Nomograma de probabilidade do estágio patológico em pacientes brasileiros.....	87

---

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1 -	Probabilidade de não ocorrência de recidiva bioquímica da doença em pacientes submetidos a prostatectomia radical.....	24
Figura 2 -	Desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997) na predição de doença restrita a próstata.....	66
Figura 3 -	Desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997) na predição de extensão extracapsular.....	66
Figura 4 -	Desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997) na predição de invasão de vesícula seminal.....	67
Figura 5 -	Desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997) na predição de metástase para linfonodo.....	67
Figura 6 -	Desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001) na predição de doença restrita a próstata.....	75
Figura 7 -	Desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001) na predição de extensão extracapsular.....	75
Figura 8 -	Desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001) na predição de invasão de vesícula seminal.....	76

Figura 9 -	Desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001) na predição de metástase para linfonodos.....	76
Figura 10 -	Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira na predição de doença restrita a próstata.....	93
Figura 11 -	Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira na predição de extensão extracapsular.....	93
Figura 12 -	Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira na predição de invasão de vesícula seminal.....	94
Figura 13 -	Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira na predição de metástase para linfonodos.....	94
Figura 14 -	Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira na predição de margem cirúrgica positiva.....	95

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

ACT	- Alfa <sub>1</sub> -antiquimiotripsina
DP	- Desvio-padrão
DRP	- Doença restrita a próstata
EEC	- Extensão extracapsular
ERD	- Exame retal digital
HPB	- Hiperplasia prostática benigna
IVS	- Invasão de vesícula seminal
MCP	- Margem cirúrgica positiva
MG	- Alfa <sub>2</sub> -macroglobulina
MLF	- Metástase para linfonodos
PSA	- Antígeno prostático específico
USTR	- Ultra-sonografia transretal da próstata

---

## RESUMO

---

O presente trabalho tem por objetivos validar o nomograma preditivo do estágio patológico de PARTIN (versões 1997 e 2001) em amostra de pacientes brasileiros, comparar a capacidade de discriminação das versões 1997 e 2001 desse nomograma e apresentar nova proposta de nomograma preditivo do estágio patológico elaborado a partir de dados nacionais, acrescentando margem cirúrgica positiva aos eventos patológicos utilizados anteriormente. Foram incluídos, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2002, 690 pacientes submetidos a prostatectomia radical em dois centros participantes do estudo: 1) Departamento de Urologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR (n=374) e 2) Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP (n=330). A idade variou de 41 a 80 anos, sendo a média de 64,3 anos (DP = 6,5). A área sob a curva para doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos do nomograma de 1997 foi de 67,1%; 61,9%; 80,4% e 88,3%, respectivamente. Para a versão de 2001 esses valores foram de 67,5%; 65,8%; 76,4% e 84,9%. A capacidade de discriminação do nomograma preditivo do estágio patológico baseado em amostra de pacientes brasileiros para doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais, metástase para linfonodos e margem cirúrgica positiva foi de 72,6%, 71,3%, 80,1%, 92,0% e 70,5%, respectivamente. O nomograma de PARTIN (1997) apresentou capacidade de discriminação inferior ao previamente publicado para doença restrita à próstata e extensão extracapsular. As modificações da versão de 2001 não resultaram em capacidade de discriminação significativamente maior em relação ao nomograma de 1997. A proposta de nomograma do presente estudo obteve valores de discriminação para doença restrita à próstata e extensão extracapsular superiores às versões de PARTIN (1997 E 2001).

---

## ABSTRACT

---

The present study has the following objectives: to validate the predictive nomogram of the pathologic stage of PARTIN (1997 & 2001 versions) in a sample of Brazilian patients; to compare the capacity of discrimination of the 1997 & 2001 versions of that nomogram, and to present a new proposition of a predictive nomogram of the pathologic stage elaborated with national data, adding a positive surgical margin to the formerly used pathological events. The study included 690 patients submitted to radical prostatectomy, from January 1998 to December 2002, in two medical centers: 1) the Department of Urology of Nossa Senhora das Graças Hospital in Curitiba, PR (n=374), and 2) the Division of Urology of the Hospital das Clínicas of the School of Medicine of São Paulo University, São Paulo, SP (n=330). The age of the patients varied from 41 to 80, with an average of 64.3 years (DP= 6.5). The area under curve to disease restricted to the prostate, extracapsular extension, invasion of seminal vesicles and metastasis for lymph nodes of the 1997 nomogram presented values of 67.1%, 61.9%, 80.4%, and 88.3% respectively. For the 2001 version, these values were 67.5%, 65.8%, 76.4%, and 84.9%. The capacity of discrimination of the predictive nomogram of the pathologic stage based on samples of Brazilian patients for the prostate-restricted disease, extracapsular extension, invasion of seminal vesicles, metastasis for lymph-nodes and surgical positive margin were of 72.6%, 71%, 80.1%, 92%, and 70.5%, respectively. The nomogram of PARTIN (1997) presented a capacity of discrimination inferior to the previously published data for a prostate-restricted disease and extracapsular extension. The modifications of the 2001 version did not result in a significantly greater capacity of discrimination compared to the 1997 nomogram. The proposition of a nomogram in the present study achieved discrimination values for the prostate-restricted disease and extracapsular extension superior to the versions of PARTIN (1997 & 2001).

# ***INTRODUÇÃO E OBJETIVOS***

---

---

# 1 INTRODUÇÃO

---

O câncer da próstata é uma das neoplasias de maior prevalência entre indivíduos do sexo masculino (MERRIL et al, 1996; BREWSTER et al, 2000; LANDIS et al, 1999; MAJEED et al, 2000). Dados apresentados pelo Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), referentes ao ano de 1999, apontaram a neoplasia maligna da próstata como a de maior incidência entre homens norte-americanos, com 151.711 novos casos diagnosticados naquele ano. Para câncer de pulmão, historicamente a neoplasia de maior frequência entre homens, foram registrados 82.869 casos novos no mesmo período (CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION, EUA, 2000). Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam para o ano de 2005 a ocorrência de 46.330 casos novos de câncer da próstata no Brasil.

Entre os fatores considerados responsáveis pela elevação na incidência do câncer da próstata, destaca-se a inclusão, em 1987, da dosagem do antígeno prostático específico sérico (PSA) na rotina de diagnóstico precoce (METLIN et al, 1993; OLSSON et al, 1994; SLAWIN et al, 1995). Muitos indivíduos que possuíam exame retal digital normal passaram a ser submetidos à biópsia prostática em razão de alterações no PSA. SMITH e CATALONA (1994), em estudo baseado em



programas de detecção precoce, referiram que cerca de 40% dos casos de carcinoma prostático diagnosticados apresentavam exame retal digital normal.

Com o câncer da próstata sendo identificado mais precocemente, surgiu uma tendência ao emprego da prostatectomia radical como tratamento potencialmente curativo da neoplasia prostática. LITWILLER et al (1995) relataram um aumento de quatro vezes na taxa de pacientes submetidos à prostatectomia radical na Baylor University Medical Center (EUA) entre 1984 e 1994.

Os trabalhos de BLUTE et al (1989), STEIN et al (1992), EPSTEIN et al (1993) e PAULSON et al (1994) demonstraram que os resultados oncológicos da prostatectomia radical estão associados ao estágio patológico da doença, sendo a cirurgia mais efetiva nos casos em que o câncer era restrito à próstata.

Dessa forma, a capacidade de predizer, com alto grau de certeza, o estágio patológico final do câncer de próstata, a partir de variáveis pré-operatórias, passou a ser elemento importante na seleção dos pacientes que serão submetidos à cirurgia (BLUTE et al, 2000).

Historicamente, decisões clínicas eram tomadas com base na experiência prévia com casos semelhantes. Essa abordagem possui méritos, uma vez que um cirurgião experiente pode considerar muito mais variáveis do que um modelo estatístico preditivo. Porém, não existe uma maneira fácil de estender um modelo subjetivo de predição para outros clínicos e tratar com modelos preditivos muito complexos implica perda de acurácia.

A busca por modelos estatísticos para a predição do estágio patológico final do câncer da próstata, sobrevida livre de recidiva bioquímica e clínica da doença resultou na publicação de diversos nomogramas. ROSS et al (2001), em revisão de literatura, identificaram 42 nomogramas preditivos que podem ser aplicados a pacientes em diversas situações clínicas, onde se destacam os trabalhos de ACKERMAN (1993), BAUER (1997, 1998), D'AMICO (1998a, 1998b, 1999, 2000,), GRAEFEN (1999), KATTAN (1998, 1999) PARTIN(1993, 1997, 2001), PISANSKY (1996, 1997) e SNOW (1994).

Atualmente, o nomograma mais utilizado para predizer o estágio patológico final do câncer da próstata é o proposto por PARTIN et al. Desenvolvido em 1993, a partir de um grupo de pacientes submetidos a prostatectomia radical no The Johns Hopkins Hospital, o nomograma de PARTIN baseia-se na combinação dos valores do PSA pré-operatório, soma do score de Gleason na biópsia prostática e estágio clínico para estimar a probabilidade de ocorrência de quatro eventos: 1) doença restrita à próstata; 2) extensão extracapsular; 3) invasão de vesículas seminais e 4) metástase para linfonodos. Estudo de validação conduzido por KATTAN et al (1997) apontou problemas na capacidade de discriminação do nomograma de 1993 para invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos. Em vista disso, o nomograma foi atualizado em 1997, em estudo envolvendo três grandes centros oncológicos dos EUA e mais de 4000 pacientes. Trabalhos de validação foram posteriormente realizados por BLUTE et al (2000), PENSON et al (2002), e GRAEFEN et al (2003) com resultados animadores em relação à validade externa do

nomograma. Nova versão do nomograma de PARTIN foi publicada em 2001, com modificações na amostra de pacientes, estratificação do PSA pré-operatório, soma do escore de Gleason e retirada dos estágios T1a, T1b e T3 da tabela de probabilidade.

Embora amplamente utilizadas em nosso meio, as versões de 1997 e 2001 do nomograma de PARTIN só foram validadas para amostras de pacientes norte-americanos e europeus. Além disso, apenas o trabalho de AUGUSTIN et al (2004) comparou a capacidade de discriminação entre o nomograma de 1997 e a versão de 2001. Não foi publicado, até o presente momento, estudo analisando as modificações na estratificação do PSA pré-operatório e da soma do escore de Gleason realizadas para a tabela de 2001. Um outro aspecto importante é que as probabilidades para ocorrência de margem cirúrgica positiva não foram incluídas no nomograma de PARTIN et al, apesar da clara associação com recorrência bioquímica, local e sistêmica da doença EPSTEIN et al (1993), VAN DEN OUDEN et al (1993) e PAULSON (1994).

---

## OBJETIVOS

---

Baseado no exposto, o presente estudo tem por objetivos:

1. Validar o nomograma de PARTIN (versão 1997 e 2001) utilizando uma amostra de pacientes brasileiros.
2. Realizar análise de risco dos grupos de intervalo de classe das variáveis pré-operatórias do nomograma de PARTIN (versão 1997 e 2001).
3. Comparar a capacidade de discriminação das versões 1997 e 2001 dos nomogramas de PARTIN.
4. Avaliar a capacidade de discriminação de um nomograma preditivo do estágio patológico, elaborado a partir de dados nacionais tendo como base o modelo estatístico proposto por PARTIN et al (1997 e 2001), acrescentando margem cirúrgica positiva aos eventos patológicos utilizados anteriormente.

# *REVISÃO DE LITERATURA*

---

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

---

A incidência do câncer da próstata é bastante variável de país para país, bem como entre grupos étnicos. Homens afro-americanos apresentaram um aumento de 102% na incidência da neoplasia maligna da próstata passando de 124/100,000 em 1986 para 250/100,000 em 1993. Entre homens brancos norte-americanos houve tendência similar, porém, com números inferiores. Em 1986, foi registrada uma incidência de 86/100.000 e, em 1992, uma taxa de 179/100.000. Para homens de origem hispânica residindo nos EUA, a incidência observada no ano de 1995 foi de 104/100.000. Esse número foi de 82/100.000 entre americanos de origem asiática (HANKEY et al, 1999).

Resultados semelhantes foram descritos por BORING et al (1992) e TAYLOR et al (1994), sendo que, em 1989, a taxa mais elevada foi observada entre negros americanos (149/100.000); um valor intermediário foi obtido para brancos americanos (107/100.000) e a incidência mais baixa pôde ser verificada entre homens do Japão (39/100.000) e da China (28/100.000).

Diversos fatores são responsáveis pelas diferenças étnicas observadas na incidência do câncer da próstata, sendo os mais importantes os genéticos e os ambientais. Estudos epidemiológicos referem que homens de origem africana

apresentam as maiores taxas de câncer de próstata independente do país onde residem. Entre jamaicanos, por exemplo, a incidência de neoplasia maligna da próstata foi estimada em 305/100.000 (GLOVER et al, 1998a e 1998b).

Causas ambientais também exercem papel significativo na incidência do câncer da próstata. Trabalhos de MUIR et al (1991) e SHIMIZU et al (1991) demonstraram que homens japoneses e chineses residentes nos EUA apresentam maior risco de desenvolver câncer da próstata e morrer em decorrência da doença do que orientais residentes em seus países de origem. Contudo, a taxa de incidência de neoplasia maligna da próstata descrita para orientais-americanos permanece inferior à de negros e brancos americanos.

O câncer prostático clinicamente aparente é raro abaixo dos 50 anos, mas sua frequência aumenta bastante com o avançar da idade. Dados obtidos por TAYLOR et al (1994) indicaram incidência de 21/100.000 entre homens com idade entre 50-65 anos. Para indivíduos com idade superior a 65 anos, essa taxa foi de 819/100.000.

Em países onde existem estatísticas disponíveis, foi observado grande pico de incidência do câncer da próstata no final dos anos 80, início da década de 90. Nos EUA, Dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) demonstraram que a incidência ajustada para a idade e expressa por 100.000 habitantes aumentou de 84,4 em 1984 para 163 em 1991, o que representou um acréscimo de 93% (RIES et al, 1994). Ao avaliar os resultados obtidos pelo Rotterdam Cancer Registry, SPAPEN et al (2000), observaram aumento no número de casos novos diagnosticados entre 1989 e 1995. Utilizando a população européia

como referência para ajuste da idade, a incidência do câncer da próstata em 1989 foi de 62/100.000 habitantes, metade da taxa determinada para 1995 (125/100.000). Em um trabalho onde foram agrupados os dados da incidência do câncer da próstata de três cidades da Suécia, SANDBLOM et al (2000) descreveram aumento na incidência ajustada para idade de 80/100.000 habitantes em 1987 para 105/100.000 habitantes em 1993. BREWSTER et al (2000), em estudo de base populacional abordando as variações temporais da incidência e mortalidade por câncer da próstata na Escócia, relataram aumento na taxa de incidência de 142/100.000 em 1981 para 240.9/100.00 em 1996. De acordo com os autores, um pico de incidência ocorreu entre os anos de 1992-1993. MAJEED et al (2000) descreveram resultados semelhantes na análise dos dados do National Cancer Registry, o qual abrange Inglaterra e País de Gales. Um aumento de 104% da incidência do câncer da próstata foi observado no período compreendido entre 1971 (29:100.000) e 1993 (59/100.000). BRASSO et al (1998), ao pesquisarem as variações na incidência e mortalidade por câncer da próstata na Dinamarca no período de 1943 a 1992, constataram que o número de casos novos de câncer da próstata diagnosticados em 1988-1992 (30.9/100.000) foi cerca de 2,5 vezes maior do que o descrito para 1943-1947 (11.5/100.000).

Três fatores foram considerados responsáveis pela elevação na incidência do câncer da próstata: o envelhecimento da população, com conseqüente aumento no número de indivíduos com risco aumentado para essa neoplasia (SCARDINO et al, 1992; CATALONA et al, 1993); maior interesse da população pelo câncer da



próstata, motivado por campanhas de prevenção promovidas por instituições ligadas à área da Saúde e por reportagens veiculadas pela imprensa em geral (POTOSKY et al, 1995), e a incorporação da dosagem do antígeno prostático específico sérico (PSA) à rotina de diagnóstico precoce em 1987, por recomendação da American Cancer Society e da American Urological Association (METLIN et al, 1993; OLSSON et al, 1994; SLAWIN et al, 1995; von ESCHENBACH et al, 1997).

Após os primeiros anos da introdução do PSA na rotina de detecção precoce do carcinoma prostático, foi observado declínio na incidência anual. STEPHENSON et al (1996), analisando os dados do Utah Cancer Registry (EUA), observaram uma redução na taxa de incidência, de 236.2/100.000 em 1992 para 164/100.000 em 1994. De acordo com os autores, esse declínio está relacionado a um fenômeno próprio da introdução nas rotinas de detecção de um novo método mais efetivo (neste caso, a dosagem do PSA). Assim, considerando uma população estável, em um primeiro momento, o número de casos novos diagnosticados se eleva rapidamente. Porém, à medida que os indivíduos afetados vão sendo retirados da população (o que se denomina *cull effect*), cada vez menos restam casos a serem identificados, o que resulta em diminuição na incidência e no aumento da prevalência.

A taxa de mortalidade por câncer da próstata, assim como a sua incidência, vem-se elevando a partir do final dos anos 80, porém, de uma forma mais lenta. Para TAYLOR et al (1994) e POTOSKY et al (1995), esse aumento da mortalidade seria,

provavelmente, secundário à maior longevidade da população e à redução na mortalidade por doenças cardiovasculares.

Foi estimado para o ano de 1999, nos Estados Unidos, o diagnóstico de aproximadamente 180.000 casos novos de câncer da próstata e mais de 35.000 óbitos diretamente relacionados a essa neoplasia (LANDIS et al, 1999). Acredita-se que essas cifras se aproximam mais da real incidência e mortalidade do câncer da próstata.

O antígeno prostático específico (PSA) é uma proteína sérica, produzida pelo epitélio prostático e as glândulas periuretrais do homem, tendo sido primeiramente identificado no líquido seminal por HARA et al (1971). Dois anos mais tarde, LI e BELING (1973) determinaram o peso molecular do PSA (30.000 Daltons) e descreveram as suas características na eletroforese. Em 1979, o PSA foi isolado no tecido prostático por WANG et al. No ano seguinte, esse mesmo grupo de investigadores relataram a presença do PSA no soro de pacientes com câncer da próstata (PAPSIDERO et al, 1980). O gene para o PSA está localizado no braço longo do cromossomo 19, e a seqüência do seu DNA foi determinada por LUNDWALL e LILJA (1987).

O PSA é secretado no líquido seminal em altas concentrações (0,24 mg/ml a 5,5 mg/ml, SENSABAUGH, 1978) e sua função é liquefazer o coágulo seminal (LILJA, 1985; MCGEE e HERR, 1988). No soro, o PSA é encontrado normalmente em concentrações muito menores (ng/ml) e possui duas formas moleculares: livre e ligado às antiproteases plasmáticas alfa1-antiquimotripsina e alfa2-macroglobulina

(CHRISTENSSON et al, 1990; LILJA et al, 1991; STENMANN et al, 1991). A concentração no soro das antiproteases é muito superior à do PSA; portanto, todo o PSA enzimaticamente ativo deverá estar formando complexos com as antiproteases, principalmente a alfa2-macroglobulina (MG). A ligação do PSA à alfa1-antiquimotripsina (ACT) inativa a ação proteolítica do PSA, mas o complexo PSA-ACT permanece imunodetectável. Por outro lado, o complexo PSA-MG não cessa totalmente a atividade de protease do PSA, mas não é detectável imunologicamente (CHRISTENSSON et al, 1990). A forma livre do PSA, sem ação proteolítica, provavelmente é mantida inativa dentro das células epiteliais até ser liberada no soro. Essa forma livre não forma complexos com as antiproteases e é imunodetectável (LILJA et al, 1991). Assim, a forma livre do PSA e o complexo PSA-ACT são imunodetectáveis e representam o PSA sérico total determinado pelos métodos atualmente disponíveis. Alterações da arquitetura normal da próstata podem levar à liberação do PSA das células epiteliais para o estroma prostático, permitindo que o PSA tenha acesso à corrente sanguínea, determinando elevações na sua concentração plasmática. Isso pode ocorrer em situações como manipulação prostática por biópsia ou massagem (STAMEY et al, 1987) e presença de doença prostática, como hiperplasia benigna, câncer ou prostatite (WANG et al, 1981; ERCOLE et al, 1987; ROBLES et al, 1988). Desta forma, um valor elevado do PSA sérico é indicativo da presença de doença prostática, não necessariamente câncer. Além disso, nem todos os pacientes com neoplasia maligna da próstata possuem PSA elevado.

Inicialmente, acreditou-se que o PSA não seria útil como marcador para o câncer da próstata, em virtude da sua baixa especificidade. Os primeiros estudos indicaram que 21 a 86% dos indivíduos com hiperplasia prostática benigna (HPB) possuíam PSA elevado (STAMEY et al, 1987; OESTERLING et al, 1988; HUDSON et al, 1989). Contudo, em diversos trabalhos posteriores, foi demonstrada a associação entre os níveis séricos do PSA e o risco para presença de câncer da próstata (CATALONA et al, 1991; LABRIE et al, 1992; STONE et al, 1994; GANN et al, 1995).

O Tandem-Assay (Hybritech, San Diego, California, EUA) com o valor de referência para normalidade entre 0 e 4 ng/ml foi o teste empregado na maioria dos estudos de validação do PSA, como método de detecção precoce do câncer da próstata e é o mais amplamente utilizado na atualidade.

A avaliação dos métodos de detecção do câncer da próstata demonstrou que o PSA, como teste isolado, possuía o mais alto valor preditivo positivo. Uma proporção bem maior de pacientes com PSA elevado apresentou câncer na biópsia prostática do que pacientes com exame retal digital (ERD) alterado ou ultrasonografia transretal da próstata (USTR) sugestiva para neoplasia (CATALONA et al, 1994; ELLIS et al, 1994; STONE et al, 1994). Além disso, o ERD e a USTR são dependentes do examinador, enquanto o PSA é uma medida objetiva do risco para câncer.

Embora o PSA possua o mais alto valor preditivo positivo para câncer da próstata, o seu uso isolado não é recomendado, uma vez que cerca de 25% dos

pacientes com carcinoma prostático possuem PSA inferior a 4 ng/ml. Nesse sentido, o método mais eficaz de detecção precoce do câncer da próstata consiste no emprego conjunto do ERD e dosagem do PSA sérico (CATALONA et al, 1994; LITTRUP et al, 1994; STONE et al, 1994).

O risco para neoplasia maligna da próstata é diretamente proporcional ao nível do PSA (COONER et al, 1990). A chance de detecção de câncer na biópsia prostática é de 1:50 em pacientes com PSA abaixo de 4 ng/ml (LABRIE et al, 1992); 1:4 para PSA entre 4 e 10 ng/ml e 1:2 quando o PSA for superior a 10 ng/ml (BRAUER et al, 1992; CATALONA et al, 1994; STONE et al, 1994; LITTRUP et al, 1994).

Partindo do princípio de que elevações no PSA sérico são comuns com o avançar da idade, em razão do aumento da prevalência de HPB, as investigações foram direcionadas para novos métodos que permitissem distinguir indivíduos com HPB de indivíduos com câncer da próstata. O ajuste do PSA para a idade do paciente foi sugerido por OESTERLING et al (1993b); o emprego da densidade do PSA, calculada pela razão entre PSA sérico e volume prostático, foi proposto por BABAIAN et al (1990) e LITTRUP et al (1991); a avaliação dos níveis do PSA sérico ao longo do tempo, conhecido como velocidade do PSA foi defendida por CARTER et al (1992) e SMITH e CATALONA (1994). Com o surgimento de métodos que permitem determinar a concentração de cada forma molecular do PSA (livre ou conjugada com ACT), PARTIN et al (1995), CATALONA et al (1995) e

LUDERER et al (1995) passaram a estudar a relação PSA livre/total como um meio de aumentar a especificidade do PSA.

A introdução do antígeno prostático específico na rotina de detecção precoce do câncer da próstata não teve como consequência apenas o aumento na incidência e prevalência da doença. O tempo necessário para o diagnóstico foi reduzido de maneira significativa, o que foi confirmado por meio de estudos longitudinais nos quais o PSA foi determinado a partir de amostras de plasma congelado anos antes do diagnóstico de câncer da próstata. Dados do Baltimore Longitudinal Study of Aging (SHOCK et al, 1984) demonstraram que indivíduos com carcinoma prostático apresentavam alteração do PSA cerca de 4 anos antes do diagnóstico. Resultados similares foram encontrados por GANN et al (1995), nos quais elevações do PSA foram percebidas 5,5 anos antes do diagnóstico de neoplasia prostática. Em estudo similar, utilizando amostras de plasma congelado, TIBBLIN et al (1995) comprovaram que um PSA superior a 4 ng/ml estava associado a um risco 20 vezes maior para câncer da próstata seis anos após o plasma ter sido colhido e armazenado. Dessa forma, a utilização do PSA como método de diagnóstico parece resultar em uma identificação do câncer prostático mais precocemente na sua evolução natural (BENDHACK et al, 1997).

Também pôde ser observada, após a introdução do PSA na prática clínica, alteração na idade dos pacientes no diagnóstico e no estadiamento clínico e patológico dos tumores prostáticos. STAMEY et al (1998b), estudando as variações

temporais das características clínicas e patológicas de 896 pacientes submetidos à prostatectomia radical entre 1988 e 1996 verificaram que:

a) a média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico foi reduzida em cerca de 3 anos ( de 65,2 em 1988 para 61,9 em 1996);

b) o percentual de pacientes com diagnóstico de câncer da próstata com base apenas na elevação do PSA sérico e ERD, considerado não sugestivo para câncer, elevou-se de 10 para 73%;

c) em 1988, 40% dos pacientes apresentavam doença patologicamente restrita ao órgão, aproximadamente metade do observado em 1996 (75%);

d) a taxa de margens positivas foi reduzida de 30% em 1988, para 14% em 1996;

e) o percentual de invasão de vesículas seminais foi reduzido de 18 para 5%.

Resultados similares foram observados por METTLIN et al (1998) que, a partir dos dados do National Cancer Data Base (EUA), compararam duas séries de pacientes com diagnóstico de câncer da próstata (103.979 pacientes em 1992 e 72.337 em 1995). Em um intervalo de apenas três anos, a média de idade dos pacientes ao diagnóstico foi reduzida de 70,7 anos em 1992 para 68,8 anos em 1995

e a proporção de casos com doença clinicamente localizada aumentou de 69,3% para 76,7%. Em estudo conduzido por CATALONA et al (1993), foram comparados o estadiamento clínico e patológico de pacientes com tumores identificados apenas pelo ERD (era pré-PSA) ou por meio de elevações do antígeno prostático específico. Os autores relataram uma taxa de doença clínica ou patologicamente avançada de 57% para os casos nos quais o único meio de diagnóstico empregado foi o ERD. Nos casos em que a dosagem sérica do PSA foi utilizada, essa proporção foi de 29%.

Um dado a ser ressaltado, na literatura, é o crescente número de indivíduos que estão sendo submetidos à biópsia prostática com base apenas na elevação de seu PSA sérico. Em um abrangente estudo baseado em programas de detecção precoce, SMITH e CATALONA (1994) referiram que cerca de 40% dos casos de câncer da próstata foram identificados através de elevação do PSA, sendo que o ERD foi considerado normal em todos os pacientes.

O aumento da proporção de tumores impalpáveis diagnosticados somente através da dosagem do PSA levou a uma modificação na classificação TNM (SCHRODER et al, 1992). Esses pacientes passaram a ser agrupados em uma categoria específica do estadiamento clínico denominada T1c.

Atualmente, uma grande parcela de pacientes submetidos à cirurgia radical para o tratamento do câncer da próstata pertencem ao estadio clínico T1c. OESTERLING et al (1993a) relataram um aumento de 743% do número de pacientes com estadio T1c que foram submetidos à prostatectomia radical entre



1989 e 1991. No Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (EUA), uma tendência similar pôde ser observada, sendo que, em 1991, pacientes em estágio T1c representavam cerca de 4% das prostatectomias radicais. Esse número elevou-se para 50% do total de cirurgias em 1995 (COOKSON et al, 1997).

Na tabela 1, é descrita a prevalência de pacientes com estadio T1c em diversas séries de casos de câncer da próstata tratados por prostatectomia radical. A prevalência de tumores prostáticos estágio T1c variou nestas séries de 9 a 74%. Pôde ser observado que o percentual de tumores impalpáveis não ultrapassou 44%, na quase totalidade dos trabalhos. Isso ocorre porque, nesses estudos, a prevalência foi calculada para todo o período, não levando em conta as variações anuais. Assim, por exemplo, se para 1989 foi obtida uma taxa de 20% e para 1995 uma taxa de 70%, a grande parte dos autores descreveu uma prevalência de 45% para o intervalo 1989-1995. Em dois estudos nos quais a prevalência foi estratificada de acordo com o período de tempo, podemos observar que houve um aumento progressivo do número de pacientes diagnosticados a partir da elevação do PSA sérico. SOH et al (1997), analisando uma série de 754 pacientes submetidos à prostatectomia radical como tratamento primário do câncer de próstata clinicamente localizado, verificaram que a prevalência de tumores T1c se elevou significativamente após 1989, sendo que, em 1995, mais da metade dos pacientes operados pertenciam a esse grupo. Resultados similares foram relatados por STAMEY et al (1998b), estudando as características clínicas e patológicas de 896 pacientes submetidos à prostatectomia radical. Os

tumores estadio T1c correspondiam a 10% dos casos operados em 1988. Em 1996, essa taxa foi de 73%.

Tabela 1. Prevalência de tumores estágio T1c em séries de pacientes submetidos a prostatectomia radical .

Autor	N <sup>238</sup> 92 pacientes	Período	Prevalência (%)
Litwiller et al, 1995	428	1984 – 1994	13
Ohuri et al, 1995	478	1983 – 1993	9
Lerner et al, 1996	2203	1987- 1991	12
Watson et al, 1996	215	1991 – 1994	43,7
	754	1989 – 1995	20 - 52
<i>Soh et al, 1997</i>			
Elgamal et al, 1997	400	1991 – 1996	25
Cookson et al, 1997	638	1991 – 1994	21
Hoedemaeker et al, 1997	51	1994 – 1995	33
Vollmer et al, 1998	100	1992 – 1995	74
Gaylis et al, 1998	116	1990 – 1996	43
Stamey et al, 1998b	896	1988 – 1997	10 – 73
D'Amico et al, 1998	862	1989 – 1997	29,1
Ghavamian et al, 1999	4453	1987 – 1995	23,4
Ramos et al, 1999	1620	1988 – 1998	39,4
Jack et al 2002	417	1998 - 2000	58,9
Freedland et al, 2003	992	1988 – 2002	42,4

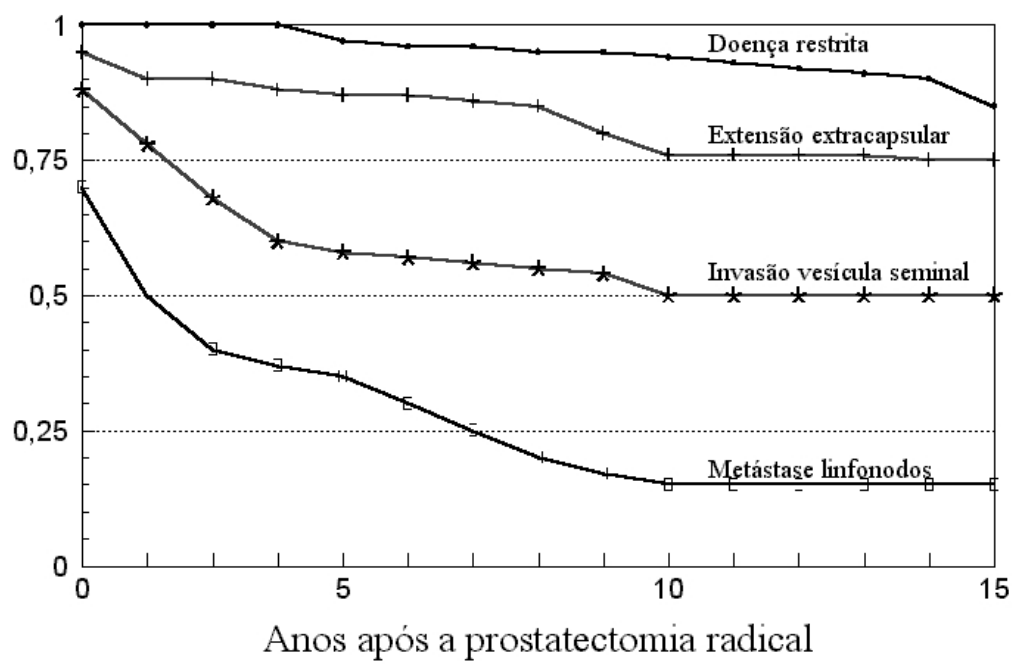
Como resultado das mudanças nas características clínicas e patológicas dos tumores prostáticos, e com a redução da idade dos pacientes no momento do diagnóstico, surgiu importante tendência ao tratamento curativo do câncer da próstata em detrimento da palição e observação. KARAKIEWICK et al (1998), estudando o uso da prostatectomia radical no tratamento do câncer da próstata em Quebec, Canadá, verificaram que, em 1988, a cirurgia correspondia a 6,7% do total de procedimentos urológicos realizados naquela região. Em 1993, essa taxa foi de 35%. LITWILLER et al (1995), avaliando uma série de 428 pacientes submetidos à prostatectomia radical na Baylor University Medical Center (EUA) entre 1984 e 1994, constataram um aumento de cerca de quatro vezes no emprego dessa cirurgia radical no período do referido estudo. OLIVER et al (2003), avaliando as tendências do uso da prostatectomia radical para tratamento do câncer da próstata na Inglaterra, descreveram um aumento de aproximadamente 20 vezes no número de cirurgias realizadas ao ano no período entre 1991 e 1999. Um outro achado relevante é que 1/3 dos procedimentos foram realizados fora dos centros de referência em oncologia.

Contudo, os resultados da prostatectomia radical, avaliados pela sobrevida livre de recidiva bioquímica ou clínica, estão associados ao estágio patológico da doença, sendo a cirurgia mais efetiva nos casos em que não foram observados eventos como extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais, metástase para linfonodos ou margem cirúrgica positiva. A figura 1 expressa a probabilidade de não ocorrência de recidiva bioquímica da doença em pacientes submetidos a prostatectomia radical. Pode ser observada uma probabilidade de recidiva

progressiva entre os eventos patológicos, sendo o valor mais baixo verificado entre os pacientes com doença restrita à próstata, onde aproximadamente 85% dos pacientes permaneceram livre de recidiva bioquímica após 10 anos, e o mais elevado entre os casos com metástase para linfonodos onde praticamente todos os indivíduos apresentaram recidiva bioquímica após 10 anos de seguimento.

FIGURA 1

Probabilidade de não ocorrência de recidiva bioquímica do câncer da próstata em pacientes submetidos a prostatectomia radical



Adaptado de CAMPBELL'S UROLOGY (2003)

Apesar da importância da margem cirúrgica positiva como fator prognóstico esse evento não foi incluído nas versões do nomograma de PARTIN et al (1997 e 2001).

Conceitos iniciais de margem cirúrgica positiva (MCP) eram baseados na distância do tumor em relação à margem de ressecção (ZIETMAN et al, 1993; VAN DEN OUDEN et al, 1993). Atualmente, a definição mais aceita considera margem cirúrgica positiva (MCP) a extensão do tumor para a superfície corada da peça cirúrgica (WATSON et al, 1996; SMITH et al, 1996; STEPHENSON et al, 1997; SOFER et al, 2002).

A presença de margem cirúrgica positiva após a prostatectomia radical ocorre em 11-46% dos pacientes, sendo um valor em torno de 30% o mais comumente observado. Trabalho realizado na Johns Hopkins Medical Institutions, EUA, onde foram avaliadas as variações temporais das taxas de MCP em 9035 pacientes submetidos à prostatectomia radical, demonstrou haver redução no percentual de MCP nas duas últimas décadas. Para os anos de 1982-1986, 39,5% dos pacientes operados apresentavam MCP. Essa cifra foi de 21,1% para o período 1987-1991; de 17,4 para os anos 1992-1996 e de 9,2% para o período de 1997-2001 (HAN et al, 2004). Na tabela 2, são listadas as taxas de MCP em indivíduos submetidos a cirurgia radical para o tratamento do câncer da próstata (excluídos os trabalhos em que foi utilizada terapia neoadjuvante).

Tabela 2. Taxa de margem cirúrgica positiva na prostatectomia radical

Autor	Número pacientes	MCP (%)
Catalona et al, 1985	52	40,0
Catalona et al, 1990	208	31,0
Jones, 1990	104	46,0
Stamey, 1990	189	33,0
Blute et al, 1997	2712	26,0
Blute et al, 1998	5467	26,6
Vollmer et al, 1998	100	35,0
Renshaw et al, 1998	57	31,5
Grossfeld et al, 2000	1383	34,0
Tiguert et al, 2000	738	18,5
Stamey et al, 2000	372	28,8
Sofer et al, 2002	734	29,0
Jack et al, 2002	317	33,4
Hull et al, 2002	1000	12,8
Shah et al, 2003	535	11,0
Bianco Jr et al, 2003	1043	34,4
Han et al, 2004	9035	14,7
Shuford et al, 2004	409	13,9

Legenda:

MCP – Margem Cirúrgica Positiva



A probabilidade de ocorrência de margem cirúrgica positiva é diretamente proporcional ao estágio clínico do tumor (WAHLE et al, 1990; VAN DEN OUDEN et al, 1993; EPSTEIN et al, 1994; ZINCKE et al, 1994; OHORI et al, 1995; WATSON et al, 1996). O exame retal digital (ERD) ainda permanece como principal meio para avaliar a extensão local do câncer de próstata (SCHRÖDER et al, 1992), embora sua falta de acurácia tenha sido amplamente descrita na literatura (RICHIE, 1994; HAMMERER et al, 1995; SMITH et al, 1997). Métodos de imagem, tais como ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, têm sido utilizados na tentativa de tornar o estágio clínico mais preciso (WIEDER E SOLOWAY, 1998).

O volume tumoral parece ser a explicação mais aceita para a associação entre estágio clínico e margem cirúrgica positiva (VILLERS et al, 1989; EPSTEIN et al, 1994a; EPSTEIN et al, 1994b; OHORI et al, 1995; GEARY E STAMEY, 1996). GOMEZ et al (1993) observaram média de volume tumoral de 12,3cc em pacientes com MCP. Esse valor foi de 4,8cc nos casos em que as margens cirúrgicas eram negativas. Outros autores observaram margem positiva em 86-92% dos indivíduos com volume tumoral superior a 12cc (VILLERS et al, 1989; STAMEY et al, 1990; MCNEAL et al, 1990). A dificuldade de medir adequadamente o volume tumoral no pré-operatório limita o uso dessa variável como fator preditivo de margem positiva. Métodos indiretos como bilateralidade do tumor na biópsia, número de biópsias positivas e média de biópsias positivas foram utilizados para estimar o volume tumoral (ACKERMAN et al, 1993; HAMMERER et al, 1995). De modo geral,

pacientes com tumores de grande volume (estimado pelo ERD) e múltiplas biópsias positivas têm risco aumentado para margem cirúrgica positiva (WIEDER E SOLOWAY, 1998).

Pacientes com PSA pré-operatório elevado apresentam maior risco para margem cirúrgica positiva. A taxa de MCP variou de 33 a 43% em pacientes com PSA igual ou superior a 10ng/ml, enquanto que, nos casos com PSA inferior a 10ng/ml, essa taxa variou de 24-30% (GOMEZ et al, 1993; SCALETSCKY, 1994; SHELFO et al, 1998). Em dois estudos, foram calculadas as médias de PSA pré-operatório em pacientes com e sem margens positivas após prostatectomia radical retropúbica. Para os pacientes em que MCP estavam presentes, a média variou de 16,8 a 29,0 ng/dl, comparada à média de 9,27 a 16,6 ng/dl verificada para os pacientes com margens cirúrgicas negativas (VAN DEN OUDEN et al, 1993; ACKERMAN et al, 1993).

Estudos têm demonstrado associação entre margem cirúrgica positiva e a soma do escore de Gleason observado na biópsia da próstata. WATSON E SOLOWAY (1996) verificaram que pacientes com soma do escore de Gleason igual ou superior a 7 apresentam taxa de MCP da ordem de 43%. Para os pacientes com soma do escore de Gleason inferior a 7, o valor foi de 30%. Resultados semelhantes foram descritos quando analisada a soma do escore de Gleason da peça cirúrgica da prostatectomia radical, sendo que o percentual de margens positivas variou de 25 a 43% entre os casos com soma do escore de Gleason superior a 7, e de 17 a 25%

entre os casos com soma do escore inferior a 7 (GOMEZ et al, 1993; ZINCKE et al, 1994; OHORI et al, 1995; SHELF0 et al, 1998).

ACKERMAN et al (1993) observaram que pacientes com MCP apresentam uma média da soma do escore de Gleason na biópsia da próstata superior ao determinado para os casos com margem cirúrgica negativa. Resultados similares foram descritos por ROSEN et al (1992) e VOGES et al (1992). A média também é mais elevada entre os pacientes com MCP (6,24-7,2 comparada a 5,4-6,4 entre casos de margem negativa) quando levada em conta a soma do escore de Gleason determinada na peça cirúrgica (WAHLE et al, 1990; GOMEZ et al, 1993; EPSTEIN et al, 1993; SHELF0 et al, 1998).

A presença de margens cirúrgicas positivas está associada a taxas mais elevadas de recorrência bioquímica, (EPSTEIN et al, 1993; CATALONA E SMITH, 1994; HALE et al, 1994; PAULSON, 1994; D'AMICO et al, 1995; WATSON et al, 1996; BLUTE et al, 1997) local (PAULSON et al, 1986; VAN DEN OUDEN et al, 1993; EPSTEIN et al, 1993) e sistêmica (PAULSON et al, 1986; VAN DEN OUDEN et al, 1993; EPSTEIN et al, 1993).

Estudo realizado por D'AMICO et al (1995) demonstrou que a presença de MCP está associada a uma taxa de recidiva bioquímica em 18 meses de 50%. Esse valor foi de 5% para os casos em que a doença era restrita à próstata e de 25% para os pacientes com doença restrita à peça cirúrgica. Outros trabalhos confirmaram esses achados (STEIN et al, 1992 e HALE et al, 1994).

Estudos com seguimento de 5 anos abordaram o impacto da MCP sobre a progressão da doença em pacientes submetidos à prostatectomia radical. OHORI et al (1995) verificaram que a probabilidade do paciente com margens cirúrgicas negativas não apresentar recorrência é de 83%. Essa taxa cai para 64% em casos com MCP. Resultado semelhante foi descrito por EPSTEIN et al (1993) onde indivíduos com margens negativas apresentaram probabilidade de não-recorrência da doença de 87%. Esse valor foi de 60% em pacientes com MCP. CATALONA E SMITH (1994), avaliando 925 pacientes, observaram probabilidade de não-progressão da doença de 91% nos casos em que a margem cirúrgica era negativa e de 74% nos casos de MCP. MORTON et al (1991) observaram uma taxa de recidiva clínica de 20% em um seguimento de 5 anos para pacientes com margem positiva. Valor idêntico foi descrito por VAN DEN OUDEN et al (1997) em uma série de 273 pacientes submetidos à prostatectomia radical.

Trabalho conduzido por PAULSON et al (1990), em que 441 pacientes submetidos à prostatectomia radical foram acompanhados por 10 anos demonstrou que a presença de margem positiva reduz a probabilidade de não haver progressão da doença. A probabilidade de não-progressão foi de 70% nos pacientes com margem negativa e de 40% nos indivíduos com MCP. O mesmo trabalho avaliou o impacto da margem cirúrgica na sobrevida, sendo esta de 92% para os casos com doença restrita à próstata, 88% para os indivíduos com doença restrita à peça cirúrgica e 70% para os pacientes com margem positiva.

PAULSON (1994) observou uma mortalidade doença-específica de 10% após 13,5 anos de seguimento para pacientes com margem negativa. Após o mesmo período, 40% dos casos com margem cirúrgica positiva haviam morrido em decorrência do câncer da próstata.

VAN DEN OUDEN et al (1997) verificaram que margem positiva está associada a recidiva bioquímica, clínica e mortalidade câncer-específica em um seguimento de até 15 anos. Essa associação permaneceu consistente em análise multivariada, sendo que pacientes com margem positiva apresentaram um risco 1,6 maior de recidiva bioquímica; 1,6 vezes maior de recidiva clínica e 2,5 vezes maior de morrer por câncer de próstata do que indivíduos com margem cirúrgica negativa.

GROSSFELD et al (2000) avaliaram a necessidade de tratamento adjuvante e a recorrência bioquímica do câncer da próstata em 1383 pacientes pertencentes ao estudo CapSURE com acompanhamento de três anos. De acordo com os autores, a probabilidade de um paciente com MCP necessitar de tratamento adjuvante 6 meses após a cirurgia foi de 14,3%. Para os casos com margens negativas, a probabilidade estimada foi de 2,9%. A probabilidade de recorrência bioquímica ou clínica foi de 22% entre os pacientes com MCP e de 8% para os casos de margens negativas. Outro dado significativo é que a probabilidade de tratamento adjuvante e recidiva bioquímica ou clínica estiveram associadas ao número de margens comprometidas. A probabilidade de tratamento adjuvante foi de 2,9% para pacientes com margens negativas, de 9,9% para os casos com uma MCP e de 20,1% para os indivíduos com duas ou mais MCP. Essa tendência foi igualmente verificada para a recorrência

bioquímica ou clínica da doença. A probabilidade de recorrência para os casos de margens negativas foi de 8% em três anos de seguimento. Para os casos com uma MCP, essa taxa foi de 20% e, para os indivíduos com duas ou mais MCP, a probabilidade foi de 27%

Risco adicional de recorrência está presente quando a margem cirúrgica positiva é multifocal (WATSON et al, 1996; D'AMICO et al, 1996; GROSSFELD et al, 2000). Dados do trabalho de BLUTE et al (1997) demonstraram que a sobrevida livre de recidiva bioquímica ou clínica em 5 anos foi ligeiramente maior para os pacientes com uma MCP quando comparado aos com duas MCP (77% versus 68%, respectivamente). Estudo conduzido por SOFER et al (2002) demonstrou que o número de MCP está associado ao risco de recorrência bioquímica. Em análise multivariada, o risco de recorrência foi 2,19 (IC95% 1,11-4,33) maior em pacientes com duas ou mais MCP quando comparado ao grupo de pacientes com uma MCP.

Um outro fator a ser considerado é a extensão da margem positiva. A taxa de recorrência do câncer é maior nos casos de MCP extensas, quando comparados a MCP focais (WELDON et al, 1995; WATSON et al, 1996).

O impacto da localização da MCP sobre as taxas de recorrência é controverso. FESSEHA et al (1993) não observaram diferenças significativas nas taxas de progressão de indivíduos com MCP apical e homens com MCP negativas. VAN DE OUDEN et al (1993) não verificaram progressão da doença em pacientes com MCP apical única. Contudo, EPSTEIN et al (1993) descreveram taxas mais

elevadas de progressão em pacientes com MCP apical do que em casos de margens negativas. Trabalho conduzido por WATSON et al (1996) demonstrou progressão da doença em 25, 29 e 45% dos pacientes com MCP apical, MCP posterior e MCP póstero-lateral, respectivamente. Porém, em análise multivariada, o local da margem positiva não apresentou significância estatística como fator de progressão. Achado similar foi descrito por SOFER et al (2002). BLUTE et al (1997), avaliando 2712 pacientes com estágio clínico T2 submetidos à prostatectomia radical, verificaram que a sobrevida livre de recidiva bioquímica e clínica em um seguimento de 5 anos foi de 79% nos casos de MCP única em ápice, 78% nos casos de MCP póstero-lateral e de 56% para os pacientes com MCP vesical. Análise multivariada demonstrou que MCP é um fator de risco para recidiva bioquímica e clínica (RR 1,65 –95%(1,24-2,18) após controle para soma do escore de Gleason, PSA pré-operatório e ploidia do DNA. O autor conclui que o impacto da MCP sobre a recorrência da doença pode estar relacionado ao sítio anatômico específico, sendo a margem vesical comprometida associada a pior prognóstico.

Dentro desse contexto, parece-nos importante incluir a probabilidade de ocorrência de margens cirúrgicas positivas em um nomograma preditivo das características patológicas do câncer da próstata.

A despeito do tratamento a ser empregado no câncer da próstata, sempre existirá um grau de incerteza com relação aos resultados em termos de cura da doença e efeitos colaterais que possam comprometer a qualidade de vida do paciente.

Existem diversos modos de se prever o resultado de um exame ou tratamento. Mais comumente, os médicos utilizam o conhecimento adquirido ao longo da prática clínica (experiência anterior com casos similares). Não se pode menosprezar esse tipo de modelo preditivo, uma vez que clínicos com larga experiência podem considerar um número muito maior de variáveis do que um método estatístico, bem como elaborar regras muito mais complexas do que uma equação matemática. Contudo, regras de predição com base em experiência clínica não podem ser reproduzidas com facilidade.

Em vista disso, foram criados modelos matemáticos (nomogramas) com o objetivo de maximizar a acurácia da previsão de um resultado. De modo geral emprega-se o termo nomograma para descrever qualquer instrumento que use um conjunto de variáveis para realizar predições de um evento de interesse que possa ser interpretado pelos clínicos e explicados aos pacientes, sendo a representação funcional uma tabela, gráfico ou outro dispositivo (ROSS et al, 2001).

Na literatura, são descritos nomogramas para várias situações clínicas, como, por exemplo, a chance de um paciente apresentar câncer na biópsia prostática; a chance de características patológicas desfavoráveis na peça cirúrgica (metástase para



linfonodos, extensão extracapsular, invasão de vesícula seminal e margem cirúrgica positiva) e a chance de recidiva bioquímica e clínica da doença (Tabela 3).

Tabela 3. Nomogramas preditivos para diversas situações clínicas do câncer de próstata.

Autor	Dispositivo predição	Pctes.	Situação clínica
Babaian et al, 1998	Grupo de risco	171	Câncer na biópsia prostática
Carlson et al, 1998	Tabela probabilidade	3773	Câncer na biópsia prostática
Narayan et al, 1995	Gráfico probabilidade	813	Estágio patológico
Partin et al, 1993	Tabela probabilidade	703	Estágio patológico
Partin et al, 1997	Tabela probabilidade	4133	Estágio patológico
Partin et al, 2001	Tabela probabilidade	5079	Estágio patológico
Peller et al, 1995	Tabela probabilidade	102	Estágio patológico
Epstein et al, 1994	Grupo de risco	157	Doença não significativa
Bostwick et al, 1996	Gráfico probabilidade	314	Extensão extracapsular
Pisansky et al, 1996	Gráfico probabilidade	2953	Invasão de vesícula seminal
Ackerman et al, 1993	Fórmula probabilidade	107	Linfonodo positivo
Ackerman et al, 1993	Fórmula probabilidade	107	Margem cirúrgica positiva
D'Amico et al, 1999	Tabela probabilidade	892	Recorrência bioquímica após PR
Graefen et al, 1999	Grupo de risco	315	Recorrência bioquímica após PR
D'Amico et al, 1999	Grupo de risco	823	Recorrência bioquímica após PR
Kattan et al, 1998	Gráfico probabilidade	983	Recorrência bioquímica após PR
Kattan et al, 2003	Gráfico probabilidade	763	Invasão de vesícula seminal

Legenda:

PR – Prostatectomia radical

Os nomogramas podem ser utilizados como auxiliares nas tomadas de decisão. Assim, em uma avaliação prostática inicial, pacientes com baixa probabilidade de apresentarem câncer da próstata podem ser poupados da realização de biópsia. Para os casos com câncer localizado, os riscos e benefícios das diversas opções de tratamento podem ser comparados e, para os pacientes sem evidência de doença após tratamento definitivo, os nomogramas podem ser úteis para estimar a probabilidade de recorrência bioquímica ou clínica, auxiliando na decisão de instituir ou não tratamento adjuvante.

Tendo em vista que a prostatectomia radical é mais efetiva quando o câncer está restrito à próstata ou à peça cirúrgica e que o exame retal digital, PSA e soma do escore de Gleason na biópsia são os principais indicadores utilizados para avaliar a extensão local da doença, PARTIN et al publicaram, no ano de 1993, a primeira versão de um nomograma preditivo do estágio patológico do câncer de próstata baseado nessas três variáveis. As situações clínicas previstas pelo nomograma eram: 1) doença restrita à próstata; 2) extensão extracapsular da doença; 3) invasão de vesículas seminais e 4) metástase para linfonodos. O dispositivo utilizado foi tabela de predição, onde a probabilidade de ocorrência de cada um desses eventos foi estabelecida de acordo com o estágio clínico, PSA e soma do escore de Gleason. Por exemplo, um paciente com PSA entre 4,1 e 10 ng/ml, estadiamento clínico T2a (TNM 1992) e soma do escore de Gleason igual a 6 teria probabilidade de 62% de apresentar doença restrita à próstata, 38% de extensão extracapsular, 6% de apresentar invasão de vesícula seminal e 4% de ocorrer metástase para linfonodos.

Para definir o melhor modelo preditivo, PARTIN et al utilizaram regressão logística, testando cada variável individualmente e todas as combinações possíveis entre as variáveis. Foi estabelecido que o modelo mais adequado deveria considerar estágio clínico, PSA e soma do escore de Gleason em conjunto.

KATTAN et al (1997) realizaram o primeiro estudo de validação do nomograma proposto por PARTIN et al (1993) utilizando uma amostra de 697 pacientes com câncer da próstata submetidos a cirurgia na Baylor College of Medicine, EUA. Para tal, foi calculado o índice de concordância ou área sob a curva para cada evento patológico previsto no nomograma. Foi observado índice de concordância de 76%, 74,2%, 75% e 76,8% para predição de doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos, respectivamente. Contudo, de acordo com os dados apresentados pelos autores o nomograma não demonstrou uma calibragem adequada para predição de metástase para linfonodos e invasão de vesículas seminais. Principalmente nas áreas de alta probabilidade de ocorrência desses eventos, de acordo com o nomograma de PARTIN, é que a probabilidade observada nos pacientes da Baylor College of Medicine foi baixa. Por exemplo, enquanto o nomograma previa uma probabilidade de ocorrência de linfonodos positivos de 75%, o valor observado para os pacientes da série de KATTAN foi de apenas 20%. Os autores concluíram que o nomograma apresentava boa capacidade preditiva para doença restrita à próstata e os demais eventos patológicos quando em área de baixa probabilidade, sendo necessário rever a calibragem do nomograma em áreas de alta probabilidade.

Tendo em vista a necessidade de melhorar a acurácia do nomograma, PARTIN et al (1997) conduziram estudo multi-institucional envolvendo 4133 casos de câncer da próstata tratados por prostatectomia radical ou submetidos a linfadenectomia obturatória. Algumas modificações foram introduzidas nessa nova versão, como acréscimo dos intervalos de confiança aos percentuais de probabilidade e validação do nomograma pela técnica de *bootstrap* (ELFRON e TIBSHIRANI, 1993). Essa técnica permite comparar as probabilidades de um nomograma com as probabilidades obtidas a partir de  $n$  amostras extraídas do grupo inicial. No trabalho de PARTIN et al (1997), foram criadas 1000 amostras adicionais para validação, sendo construídas tabelas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e preditivo negativo para cada evento patológico. De acordo com os autores, o nomograma foi capaz de prever corretamente o estágio patológico em 72,4% das vezes.

Trabalho de validação com dados externos foi realizado por BLUTE et al (2000) utilizando os dados de 2475 pacientes tratados por prostatectomia radical na Mayo Clinic, Rochester, EUA, entre 1990 e 1996. Utilizando o índice de concordância (área sob a curva), os autores observaram valores similares para doença restrita à próstata entre o previsto pelo nomograma e o grupo de pacientes da Mayo Clinic (72,7% e 75,7%, respectivamente). Para linfonodo positivo, a área sob a curva foi de 83,7% para os pacientes da Mayo Clinic e de 81,8% para os pacientes do trabalho de PARTIN. BLUTE et al concluíram que a nova versão do nomograma

possuía uma calibragem mais adequada que a versão anterior, recomendando o uso do nomograma como ferramenta para a prática clínica.

PENSON et al (2002) avaliaram o desempenho do nomograma de PARTIN em uma série de 1162 pacientes submetidos à prostatectomia radical acompanhados pelo Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE), base de dados que centraliza informações de mais de trinta centros de atendimento primário dos EUA. O principal argumento dos autores é que o modelo desenvolvido por PARTIN et al (1997) ainda não havia sido testado fora do ambiente dos centros terciários acadêmicos norte-americanos, onde geralmente os casos cirúrgicos são rigorosamente selecionados e, portanto, não refletiriam a população em geral. O estudo de validação tendo como amostra os pacientes do CaPSURE demonstrou que a área sob a curva para doença restrita à próstata foi de 68,4%, extensão extracapsular de 61,4%, invasão de vesículas seminais de 72,6% e, para metástase em linfonodos, de 76,6%. Em todas as situações patológicas previstas pelo nomograma, a área sob a curva foi inferior para os pacientes do CaPSURE em relação aos pacientes da Mayo Clinic e da validação interna realizada por PARTIN. Os autores concluíram que estudos adicionais são necessários para melhorar a acurácia do nomograma, principalmente na predição de doença restrita à próstata e extensão extracapsular, para que venha a ser utilizado fora dos centros de referência acadêmicos de tratamento do câncer prostático.

No ano de 2001, PARTIN et al publicaram nova revisão do nomograma preditivo do estágio patológico do câncer da próstata. O principal argumento dos

autores para modificar as tabelas de probabilidade foi que a maioria dos pacientes das séries anteriores foram submetidos à cirurgia entre 1982-1996 e, portanto, já não refletiriam o perfil dos pacientes operados nos dias de hoje. Grande parte dos 5079 pacientes utilizados por PARTIN et al para a construção do nomograma de 2001 possuíam PSA pré-operatório entre 2,5 e 10 ng/ml, soma do escore de Gleason de 6 e estágio clínico T1c. As principais modificações introduzidas com relação às versões anteriores foram: 1) re-estratificação do PSA; 2) agrupamento dos pacientes com soma do escore de Gleason igual a 7 em duas categorias (3+4 e 4+3) e 3) exclusão dos estágios clínicos T1a, T1b e T3. O modelo preditivo foi mantido e a validação interna foi realizada pela técnica de *bootstrap* como na versão de 1997. Apesar das modificações realizadas, o nomograma de 2001 ainda permaneceu com algumas restrições. Os autores enfatizaram dois aspectos principais. O primeiro diz respeito ao pequeno número de pacientes com soma do escore de Gleason entre 2 e 4, fazendo com que as probabilidades estabelecidas para esse grupo sejam interpretadas com cautela. O segundo refere-se ao fato de que apenas 6% dos casos incluídos na amostra eram afro-americanos o que torna o emprego do nomograma questionável para grupos onde a proporção de indivíduos com ascendência africana seja superior a esse número.

Estudo comparativo da capacidade de discriminação das versões de 1997 e 2001 do nomograma de PARTIN et al foi conduzido por AUGUSTIN et al (2004) com base em 2139 pacientes submetidos a prostatectomia radical. De acordo com os autores a área sob a curva para doença restrita à próstata, extensão extracapsular,

invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos foram iguais para as duas versões do nomograma. Apesar da vantagem teórica da re-estratificação do PSA pré-operatório e da soma do escore de Gleason, essas modificações não resultaram em ganho na capacidade de discriminação do nomograma de 2001 o que conduz a questionamento da adoção dessa tabela como novo referencial para predição do estágio patológico.

Embora amplamente utilizadas em nosso meio, as versões de 1997 e 2001 do nomograma de PARTIN não foram validadas para pacientes brasileiros. Além disso, não encontramos, na revisão de literatura do presente trabalho, estudos nacionais que comparassem a capacidade de discriminação das duas versões do nomograma ou que analisassem as modificações na estratificação do PSA pré-operatório e da soma do escore de Gleason. Um outro aspecto importante é que as probabilidades para ocorrência de margem cirúrgica positiva não foram incluídas nos nomogramas, apesar da clara associação com recorrência bioquímica, local e sistêmica da doença.



## ***PACIENTES E MÉTODO***

---

---

## 3 PACIENTES E MÉTODO

---

### 3.1 Casuística

Como primeiro passo para assegurar que os dados do presente estudo fossem comparáveis aos trabalhos publicados por PARTIN et al (1997 e 2001) utilizamos os mesmos critérios de seleção e exclusão para a composição da casuística. Assim, foram incluídos, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2002, 704 pacientes portadores de câncer da próstata clinicamente localizado, tratados primariamente através de prostatectomia radical retropúbica em dois centros participantes do estudo: 1) Departamento de Urologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR (n=374) e 2) Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP (n=330).

Foram excluídos do estudo 14 pacientes que haviam sido tratados com hormonioterapia e/ou radioterapia neoadjuvante.

Portanto, de acordo com os critérios adotados, a casuística deste trabalho foi composta por 690 pacientes, cuja idade variou de 41 a 80 anos (tabela 2), sendo a média de 64,3 anos (DP = 6,5).

Tabela 4 - Distribuição da amostra de acordo com a idade.

Idade	pacientes	%
40-45	3	0,4
46-50	19	2,7
51-55	48	6,9
56-60	106	15,4
61-65	193	28,1
66-70	211	30,6
71-75	101	14,6
>75	9	1,3
Total	690	100,0

### 3.2 Banco de dados

Todas as informações dos pacientes foram armazenadas em um arquivo estruturado com auxílio do programa EPI INFO versão 6.02 (Centers for Disease Control and Prevention e World Health Organization, 1994). A consistência dos dados foi verificada através de dupla digitação, e os valores válidos para cada variável foram previamente estabelecidos.

### 3.3 Análise patológica das peças cirúrgicas

Os espécimes cirúrgicos foram processados de acordo com a rotina dos Departamentos de Patologia dos centros participantes do estudo (que seguem o protocolo descrito pela Sociedade Brasileira de Patologia):

- a) a peça cirúrgica foi inicialmente pesada, medida e toda a sua superfície corada com nanquim de cor verde;
- b) o processo de fixação foi realizado com formalina a 10% por 24h;

- c) as margens uretral e vesical foram seccionadas com auxílio de uma lâmina de micrótomo em sentido transversal, de modo que a uretra ficasse posicionada no centro do corte; a espessura dessas margens foi aproximadamente de 2 mm;
- d) foram realizados cortes seriados de cerca de 5 mm, no sentido ápice-base da próstata e perpendiculares à margem posterior;
- e) uma análise macroscópica dos cortes foi iniciada com o objetivo de identificar a localização do tumor, determinar suas dimensões (medidas em cm nos diâmetros ântero-posterior, súpero-inferior e transverso) e observar a presença de extensão extraprostática;
- f) cortes adicionais foram realizados nas margens anterior, posterior e laterais;
- g) a amostragem das vesículas seminais incluiu dois cortes da base de cada lado;
- h) o material foi então embebido em parafina e foram preparadas lâminas coradas por hematoxilina e eosina para análise de microscopia ótica;

i) os linfonodos obturadores foram submetidos a duas análises:

1) congelação, realizada como primeira etapa da prostatectomia radical;

2) a análise habitual, como descrito acima.

### 3.4 Estágio patológico

Utilizando as mesmas definições de PARTIN et al (1997 e 2001) os pacientes foram distribuídos em quatro grupos de acordo com a análise patológica final da peça cirúrgica:

a) doença restrita à próstata;

b) extensão extracapsular;

c) invasão de vesículas seminais;

d) metástase para linfonodos.

Um quinto grupo de estadiamento patológico foi constituído para avaliar a presença de margens cirúrgicas positivas, tendo sido utilizada como definição de MCP a extensão do tumor para a superfície corada da peça cirúrgica.

### 3.5 Teste do modelo estatístico

Estabelecidos os critérios para casuística e análise patológica, a etapa seguinte consistiu em testar o modelo preditivo proposto por PARTIN et al (1997 e 2001). De acordo com o modelo, quatro variáveis pré-operatórias seriam preditivas do estadiamento patológico (apesar de a idade do paciente já não ter sido significativa nas análises realizadas para a versão de 1997 do nomograma de PARTIN, essa variável foi testada com os dados do presente estudo):

#### 3.5.1 Idade do paciente

Idade do paciente calculada a partir da data da realização da prostatectomia radical e expressa em anos completos.

### 3.5.2 Antígeno prostático específico

Definimos, como PSA pré-operatório, a última dosagem sérica realizada antes de o paciente ter sido submetido à biópsia transretal da próstata. O método utilizado para a quantificação do PSA sérico foi o Tandem-Assay (Hybritech inc, San Diego, California, U.S.A.). Nesse método, o PSA é expresso em ng/ml, tendo sido estabelecido, como normais, valores entre 0 e 4 ng/ml.

### 3.5.3 Soma do escore de Gleason na biópsia prostática

Para a graduação histológica do carcinoma prostático, utilizamos o sistema proposto por GLEASON et al (1974). Essa classificação é baseada no padrão glandular do tumor observado durante a microscopia de pequeno aumento. Assim, são estabelecidos dois padrões glandulares: um primário, que corresponde à arquitetura mais comumente observada, e um secundário, menos prevalente. Para cada padrão observado, é dado um escore que varia de 1 a 5, de acordo com a diferenciação glandular que apresentam. Quanto mais próximo da arquitetura glandular prostática normal, mais baixo o escore. O escore total é determinado pela soma dos escores dos padrões primário e secundário, variando, portanto, de 2 a 10.



#### 3.5.4 Estágio clínico

O estágio clínico dos pacientes foi determinado segundo a rotina descrita pela Sociedade Brasileira de Urologia (DAMIÃO et al, 1998), que consiste basicamente na realização do ERD, dosagem do PSA sérico e biópsia transretal nos pacientes em que o ERD ou o PSA sérico são indicativos da presença de neoplasia maligna da próstata. Além disso, procedem-se exames de imagem em pacientes selecionados. De acordo com os resultados de tais exames, os pacientes da amostra foram classificados em grupos de estágio clínico baseado no sistema TNM de 1992 (tabela 5).

Tabela 5 Estágio clínico do câncer de próstata – sistema TNM, 1992.

Descrição
T1a Câncer como achado histológico incidental em $\leq$ 5% dos fragmentos ressecados.
T1b Câncer como achado histológico incidental em > 5% dos fragmentos ressecados.
T1c Tumor identificado por meio de biópsia prostática, realizada em razão de PSA sérico elevado.
T2a Tumor envolvendo a metade de um lobo prostático ou menos.
T2b Tumor envolvendo mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos.
T2c Tumor acometendo os dois lobos prostáticos.
T3a Extensão extraprostática unilateral.
T3b Extensão extraprostática bilateral.
T3c Tumor invade a(s) vesícula(s) seminal(is).

Para verificar a associação de cada variável pré-operatória com os grupos de eventos patológicos (doença restrita, extensão extracapsular, invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos), foi utilizada análise de regressão logística. Análise univariada e multivariada permitiu avaliar se os resultados obtidos para o presente estudo estavam de acordo com o descrito por PARTIN et al (1993). O programa estatístico STATA INTERCOOLED versão 8.0 (Stata Corporation, Texas, EUA, 2003) foi empregado nessa etapa.

### 3.6 Análise das distribuições de frequência

Com o objetivo de verificar se a amostra do presente estudo apresentava distribuições similares aos grupos de pacientes estudados por PARTIN et al (1997 e 2001), foram construídas tabelas de contingência e aplicado teste de qui-quadrado com auxílio do programa SPSS versão 11.0 (SPSS Inc., Illinois, EUA, 2001). Todas as distribuições das variáveis pré-operatórias e eventos patológicos foram comparadas. O nível de significância estabelecido para a não-aceitação da hipótese nula ( $H_0$ ) foi de 5%.

3.7 Aplicação das probabilidades do nomograma de PARTIN et al (1997 e 2001) para a amostra do presente estudo

Como o objetivo do presente estudo é avaliar o desempenho dos nomogramas de PARTIN et al (1997 e 2001) em uma amostra independente, o banco de dados original utilizado para criar os modelos de regressão logística bem como os coeficientes beta da regressão não são necessários (KATTAN et al, 1997). Os valores dos nomogramas foram diretamente aplicados aos pacientes do presente trabalho com auxílio do programa EPI INFO versão 6.02 (Centers for Disease Control and Prevention e World Health Organization, 1994). A consistência da atribuição dos valores de probabilidade foi testada.

### 3.8 Cálculo da estatística “c” (área sob a curva)

A análise estatística utilizada para avaliar o desempenho dos nomogramas é conhecida como índice de concordância ou estatística c. Nessa análise são avaliados pares de pacientes. Cada par é composto por um paciente onde o evento patológico está presente e um paciente onde o evento patológico está ausente. Dessa forma, a estatística c corresponde à proporção (percentual) de pares onde a probabilidade de ocorrência do evento patológico é superior no paciente onde o evento patológico está presente. O valor de c também é conhecido como área sob a *receiver operating*

*characteristic curve*. Um valor de  $c$  de 0,5 (ou 50%) indica que o nomograma não consegue discriminar pacientes com ou sem o evento patológico. Valor de  $c$  igual a 1 indica perfeita separação entre os dois grupos (com e sem o evento patológico em estudo). No presente trabalho, a estatística  $c$  foi calculada com auxílio do programa STATA INTERCOOLED versão 8.0 (Stata Corporation, Texas, EUA, 2003).

### 3.9 análise dos intervalos de classe das variáveis pré-operatórias

Os intervalos de classe das variáveis pré-operatórias utilizados nas versões de 1997 e 2001 dos nomogramas de PARTIN et al foram submetidas a análise de risco através do cálculo da razão dos produtos cruzados (*odds ratio*) e respectivos intervalos de confiança (95%), com auxílio do programa EPI INFO versão 6.02 (Centers for Disease Control and Prevention e World Health Organization, 1994). O objetivo dessa análise foi verificar se a progressão no intervalo de classe de cada variável estava associado a aumento de risco de ocorrência de determinado evento patológico. Essa análise pode responder quantas vezes maior é o risco de apresentar extensão extracapsular quando o PSA passa do intervalo 0-4 ao intervalo 4,1-10, por exemplo. A partir da análise de risco, também é possível estabelecer quais os pontos de corte ideais (associados a aumento de risco) para os intervalos de classe.

### 3.10 Nomograma de probabilidades com base em amostra brasileira

A partir das análises de validação e grupos de risco dos intervalos de classe, foi elaborada uma proposta de nomograma preditivo do estadiamento patológico com base na amostra do presente estudo. Nesse nomograma, através de regressão logística multinomial e aplicação da função *probit* do programa STATA INTERCOOLED versão 8.0 (Stata Corporation, Texas, EUA, 2003), foram calculadas as probabilidades para ocorrência de doença restrita a próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais, metástase para linfonodos e margem cirúrgica positiva, evento patológico não-incluído no modelo de PARTIN et al (1997 e 2001).



# ***RESULTADOS***

---



---

## 4. RESULTADOS

---

### 4.1 Teste do modelo estatístico de PARTIN et al 1997

Como primeira etapa de validação do nomograma de Partin et al (1997), foi testado o modelo estatístico proposto pelos autores, utilizando-se regressão logística para verificar a associação entre as variáveis idade do paciente, estágio clínico, PSA na biópsia e soma do escore de Gleason e os eventos patológicos: doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão vesícula seminal e metástase para linfonodos. Na análise univariada, apenas a idade do paciente não apresentou associação com os eventos patológicos (tabela 6).

Tabela 6 Fatores preditivos do estágio patológico – análise univariada por regressão logística usando o modelo de PARTIN et al (1997)

Variável	DRP		EEC		IVS		MLF	
	$\chi^2$	valor p	$\chi^2$	valor p	$\chi^2$	valor p	$\chi^2$	valor p
Idade	0,59	>0,05	0,38	>0,05	0,52	>0,05	0,01	>0,05
Estádio clínico	33,73	<0,001	27,28	<0,001	26,86	<0,001	30,31	<0,001
Escore de Gleason	41,85	<0,001	30,46	<0,001	21,36	<0,001	61,45	<0,001
PSA (ng/ml)	54,72	<0,001	34,55	<0,001	36,73	<0,001	52,60	<0,001

Legenda:

DRP – Doença restrita a próstata

EEC – Extensão extracapsular

IVS – Invasão de vesículas seminais

MLF – Metástase para linfonodos

Quando diversas combinações das variáveis pré-operatórias foram testadas, o valor preditivo mais elevado foi obtido com as três variáveis incluídas no modelo (tabela 7). A não-associação da variável idade e o melhor modelo preditivo para os eventos patológicos ter sido determinado pelas três variáveis em conjunto estão de acordo com o descrito por PARTIN et al (1997).

Tabela 7 Fatores preditivos do estágio patológico – análise multivariada por regressão logística usando o modelo de PARTIN et al (1997).

Variável	DRP		EEC		IVS		MLF	
	$\mathcal{J}^2$	valor p	$\mathcal{J}^2$	valor p	$\mathcal{J}^2$	valor p	$\mathcal{J}^2$	valor p
Gleason e Estádio	60,57	<0,001	48,77	<0,001	39,83	<0,001	68,14	<0,001
clínico								
PSA e Estádio	81,78	<0,001	59,36	<0,001	56,25	<0,001	71,71	<0,001
clínico								
Gleason e	88,18	<0,001	64,84	<0,001	58,61	<0,001	88,11	<0,001
PSA								
PSA, Estádio	95,89	<0,001	72,99	<0,001	65,67	<0,001	91,51	<0,001
clínico e								
Gleason								

Legenda:

DRP – Doença restrita a próstata

EEC – Extensão extracapsular

IVS – Invasão de vesículas seminais

MLF – Metástase para linfonodos

#### 4.2 Comparando as amostras do presente estudo e PARTIN et al (1997)

Na tabela 8, são comparadas as distribuições de acordo com o estágio clínico das amostras do presente estudo e PARTIN et al (1997). Com exceção dos estágios T1a e T1b, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo observada uma maior proporção de indivíduos estágio T1c na amostra do presente estudo (56,6%) quando comparado aos pacientes de PARTIN et al (1997 – 33%). Para os estágios T2a-c e T3a, os percentuais foram mais elevados para o grupo estudado por PARTIN et al ( $p < 0,001$ ).

Tabela 8 Distribuição de acordo com o estágio clínico – comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (1997)

TNM 1992	Presente estudo		Partin et al		Valor p
	No.	%	No.	%	
<i>T1a</i>	15	2,17	74	1,0	>0,05
T1b	15	2,17	149	3,0	>0,05
T1c	391	56,66	1358	33,0	<0,0001
T2a	127	18,40	1186	29,0	<0,0001
T2b	105	15,21	852	21,0	<0,0001
T2c	31	4,49	398	10,0	<0,0001
T3a	6	0,86	116	3,0	<0,001
Total	690	100,0	4133	100,0	<0,0001

Em relação ao escore de Gleason (tabela 9), não houve diferença entre a amostra do presente estudo e PARTIN et al (1997) para a soma dos escores 2-4 e 8-10 ( $p>0,05$ ). Para os demais grupos, foram observadas diferenças significativas ( $p<0,05$ ).

Tabela 9. Distribuição de acordo com a soma do escore de Gleason - comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (1997)

Gleason	Presente estudo		Partin et al		Valor p
	No.	%	No.	%	
2-4	34	4,92	222	5,0	$>0,05$
5	194	28,11	688	17,0	$<0,0001$
6	297	43,04	2095	51,0	$<0,0001$
7	125	18,11	906	22,0	$<0,05$
8-10	40	5,79	222	5,0	$>0,05$
Total	690	100,0	4133	100,0	$<0,0001$

Quando analisada a distribuição de acordo com o PSA pré-operatório (tabela 10) foi observada uma proporção mais elevada de pacientes com PSA entre 0-4 para os pacientes estudados por PARTIN et al (1997), ao passo que, para os valores de PSA entre 10,1-20, maior proporção foi verificada entre os pacientes do presente estudo ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença entre os demais grupos de PSA pré-operatório.

Tabela 10 Distribuição de acordo com o PSA pré-operatório – comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (1997)

PSA ng/ml	Presente estudo		Partin et al		Valor p
	No.	%	No.	%	
0-4	86	12,46	943	23,0	<0,0001
4,1-10	358	51,88	2006	48,0	>0,05
10,1-20	197	28,55	856	21,0	<0,0001
20,1-30	30	4,34	194	5,0	>0,05
30,1-40	13	1,88	69	2,0	>0,05
40,1-50	2	0,28	31	0,75	>0,05
>50	4	0,57	34	0,82	>0,05
Total	690	100,0	4133	100,0	<0,0001

Na tabela 11 estão expressas as distribuições dos eventos patológicos sendo a proporção de doença restrita à próstata mais elevada (71,4%) entre os pacientes do presente estudo quando comparado ao grupo estudado por PARTIN et al (1997, 47,3%) ( $p < 0,05$ ). Maior taxa de extensão extracapsular (40,1%) foi observada para a amostra de PARTIN et al (1997) em relação aos pacientes do presente estudo (25,4%) ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença significativa nas taxas de invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos ( $p > 0,05$ )

Tabela 11 Distribuição de acordo com os eventos anátomo-patológicos - comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (1997)

Evento	Presente estudo		Partin et al		Valor p
	No.	%	No.	%	
<i>DRP</i>	491	71,47	1957	47,35	<0,0001
EEC	171	25,44	1661	40,18	<0,0001
IVS	57	8,48	303	7,33	>0,05
MLF	21	3,04	212	5,12	<0,05

Legenda:

DRP – Doença restrita a próstata

EEC – Extensão extracapsular

IVS – Invasão de vesículas seminais

MLF – Metástase para linfonodos

#### 4.3 Capacidade de discriminação do nomograma de PARTIN et al (1997)

As curvas para avaliação do desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997) na discriminação dos eventos patológicos estão representadas nas figuras 2 a 5. A área sob a curva (estatística “c”) para doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos foi de 67,1%; 61,9%; 80,4% e 88,3%, respectivamente.



FIGURA 2  
Desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997)  
na predição de doença restrita a próstata.

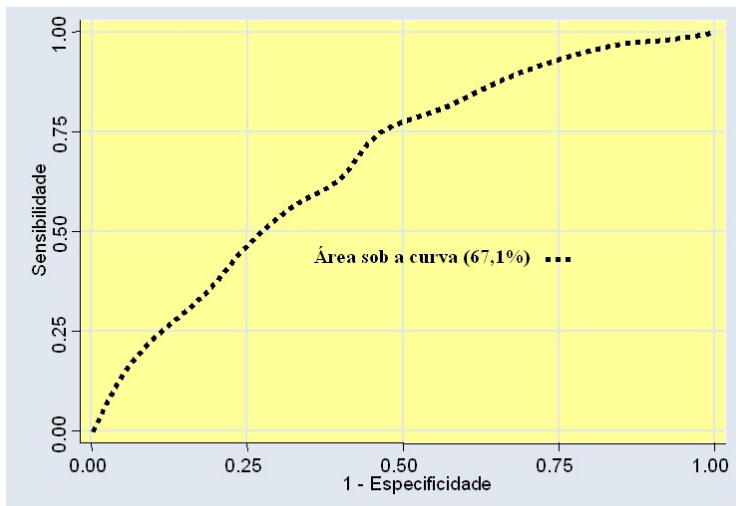


FIGURA 3  
Desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997)  
na predição de extensão extracapsular.

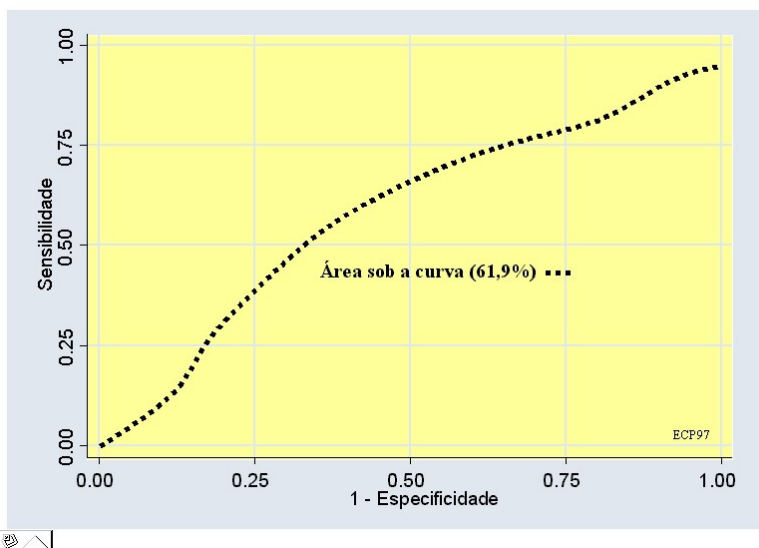


FIGURA 4

Desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997)  
na predição de invasão de vesícula seminal.

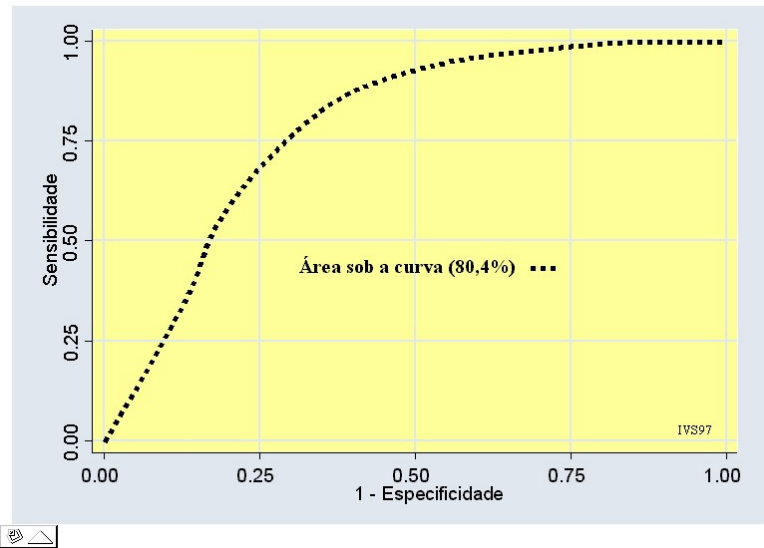
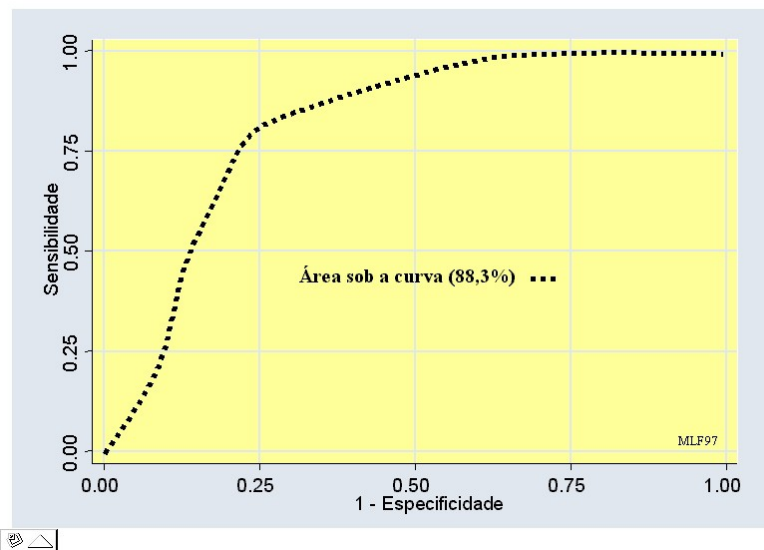


FIGURA 5

Desempenho do nomograma de PARTIN et al (1997)  
na predição de metástase para linfonodo.



#### 4.4 Teste do modelo estatístico de PARTIN et al (2001)

Utilizando regressão logística uni (tabela 12) e multivariada (tabela 13), reavaliamos o modelo proposto por PARTIN et al (2001). A idade do paciente não foi preditiva para os eventos patológicos estudados, sendo novamente excluída da análise multivariada. Como no modelo de 1997, o maior valor preditivo para doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos foi obtido com o emprego das variáveis pré-operatórias em conjunto.

Tabela 12. Fatores preditivos do estágio patológico - análise univariada por regressão logística usando o modelo de PARTIN et al (2001).

Variável	DRP		IVS		IVS		MLF	
	J <sup>2</sup>	p value	J <sup>2</sup>	p value	J <sup>2</sup>	p value	J <sup>2</sup>	p value
Idade	0,59	>0,05	0,38	>0,05	0,52	>0,05	0,01	>0,05
Estádio clínico	21,63		25,31	<0,0001	28,00	<0,0001	11,44	<0,001
Escore de Gleason	<0,0001		46,00	<0,0001	33,61	<0,0001	48,30	<0,0001
PSA (ng/ml)	35,64		32,69	<0,0001	42,31	<0,0001	19,42	<0,0001
	<0,0001							

Legenda:

DRP – Doença restrita a próstata

EEC – Extensão extracapsular

IVS – Invasão de vesículas seminais

MLF – Metástase para linfonodos

Tabela 13. Fatores preditivos do estágio patológico - análise multivariada por regressão logística usando o modelo de PARTIN et al (2001)

Variável	DRP		EEC		IVS		MLF	
	$\chi^2$	p value	$\chi^2$	p value	$\chi^2$	p value	$\chi^2$	p value
Gleason e Estádio clínico	48,78	<0,0001	60,37	<0,0001	50,64	<0,0001	50,46	<0,0001
PSA e Estádio clínico	58,83	<0,0001	59,59	<0,0001	66,38	<0,0001	27,43	<0,0001
Gleason e PSA	62,52	<0,0001	68,69	<0,0001	64,47	<0,0001	58,67	<0,0001
PSA, Estádio clínico e Gleason	77,64	<0,0001	85,73	<0,0001	80,91	<0,0001	59,97	<0,0001

Legenda:

DRP – Doença restrita a próstata

EEC – Extensão extracapsular

IVS – Invasão de vesículas seminais

MLF – Metástase para linfonodos

#### 4.5 Comparando as amostras do presente estudo e PARTIN et al (2001)

De modo similar à amostra de 1997, os pacientes estudados por PARTIN et al (2001) apresentam menor proporção de pacientes estágio T1c (53%) quando comparados aos indivíduos do presente estudo (59,7%) ( $p < 0,05$ ). A taxa de pacientes estágio T2a foi maior no grupo de PARTIN et al (2001), o percentual de pacientes estágio T2b foi mais elevado no presente estudo e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a taxa de estágio T2c (tabela 14).

Tabela 14. Distribuição de acordo com o estágio clínico - comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (2001)

TNM 1992	Presente estudo		Partin et al		Valor p
	No.	%	No.	%	
T1c	391	59,78	2720	53,0	<0,01
T2a	127	19,41	1645	32,0	<0,0001
T2b	105	16,05	561	11,0	<0,0001
T2c	31	4,74	153	3,0	<0,05
Total	654	100,0	5079	100,0	<0,0001

Na análise de distribuição de acordo com a soma do escore de Gleason (tabela 15), foram observadas diferenças significativas, com exceção da soma do escore 3+4=7, para todos os intervalos de classe entre a amostra do presente estudo e o grupo estudado por PARTIN et al (2001).

Tabela 15. Distribuição de acordo com a soma do escore de Gleason. Comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (2001)

Gleason	Presente estudo		Partin et al		Valor p
	No.	%	No.	%	
2-4	31	4,7	31	0,6	<0,0001
5-6	467	71,4	4013	79,0	<0,0001
3+4	70	10,7	660	13,0	>0,05
4+3	51	7,8	223	4,4	<0,0001
8-10	35	5,4	152	3,0	<0,01
Total	654	100,0	5079	100,0	<0,0001

Não foi observada diferença para o intervalo de PSA pré-operatório 6,1-10 entre os pacientes do presente estudo e a amostra de PARTIN et al (2001) ( $p>0,05$ ). Para os demais grupos, foram verificadas diferenças estatisticamente significativas ( $p<0,05$ ) (tabela 16).

Tabela 16. Distribuição de acordo com o PSA pré-operatório.  
Comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (2001)

PSA ng/ml	Presente estudo		Partin et al		Valor p
	No.	%	No.	%	
0-2,5	30	4,6	355	7,0	<0,05
2,6-4,0	41	6,3	508	10,0	<0,01
4,1-6,0	143	21,9	1371	27,0	<0,01
6,1-10	205	31,3	1778	35,0	>0,05
>10	235	35,9	1067	21,0	<0,0001
Total	654	100,0	5079	100,0	<0,0001

Menor proporção de doença restrita à próstata foi verificada entre os pacientes avaliados por PARTIN et al (2001) (64%) quando comparado aos indivíduos do presente estudo (71,4%) ( $p < 0,05$ ). O percentual de extensão extracapsular foi maior na amostra de PARTIN et al (2001) (30%) do que o verificado entre os pacientes do presente estudo (25,4%) ( $p < 0,05$ ). A taxa de invasão de vesículas seminais foi duas vezes mais elevada nos pacientes do presente estudo (8,4%) em relação ao grupo de PARTIN et al (2001) (4%,  $p < 0,05$ ). Não houve diferença entre os grupos para a taxa de metástase para linfonodos ( $p > 0,05$ ) (tabela 17).

Tabela 17. Distribuição de acordo com os eventos anátomo-patológicos. Comparação entre dados do presente estudo e PARTIN et al (2001)

Evento	Presente estudo		Partin et al		Valor p
	No.	%	No.	%	
<i>DRP</i>	491	71,47	3250	64,0	<0,001
EEC	171	25,44	1524	30,0	<0,01
IVS	57	8,48	203	4,0	<0,001
MLF	21	3,04	102	2,0	>0,05

Legenda:

DRP – Doença restrita a próstata

EEC – Extensão extracapsular

IVS – Invasão de vesículas seminais

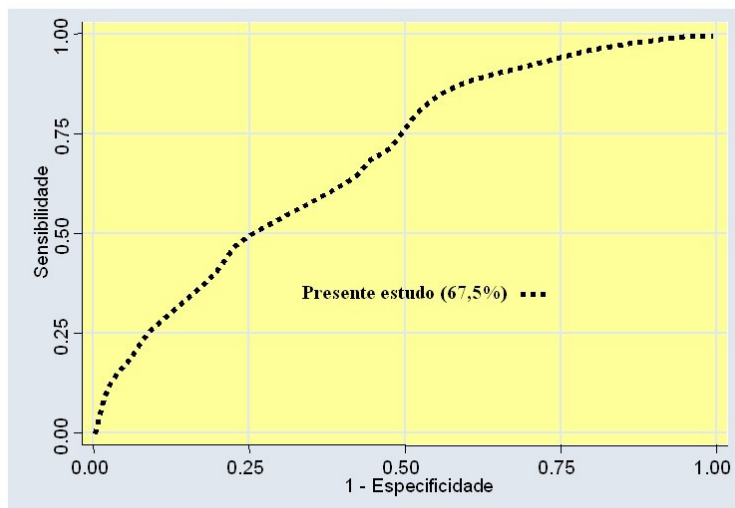
MLF – Metástase para linfonodos



#### 4.6 Capacidade de discriminação do nomograma de PARTIN et al (2001)

As curvas de desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001) estão descritas nas figuras 6 a 9. A capacidade de discriminação para doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos (área sob a curva) foi de 67,5%; 65,8%; 76,4% e 84,9%, respectivamente.

*FIGURA 6*  
Desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001)  
na predição de doença restrita a próstata.



*FIGURA 7*  
Desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001)  
na predição de extensão extracapsular.

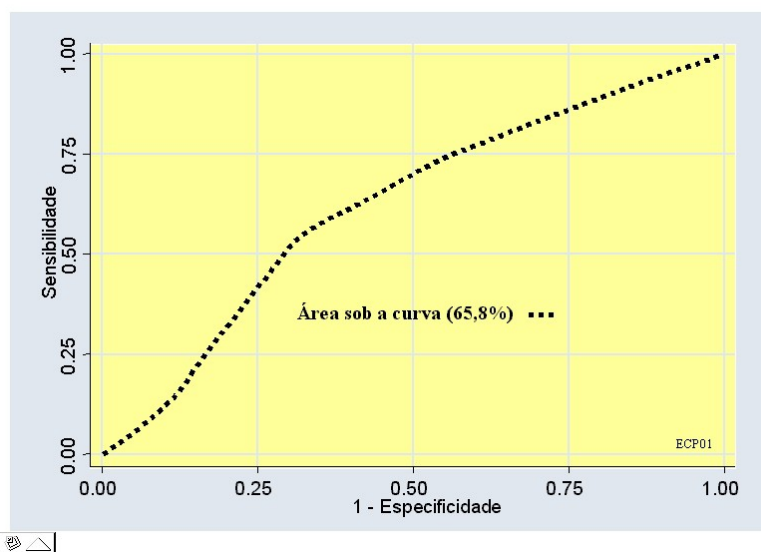


FIGURA 8

Desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001)  
na predição de invasão de vesícula seminal.

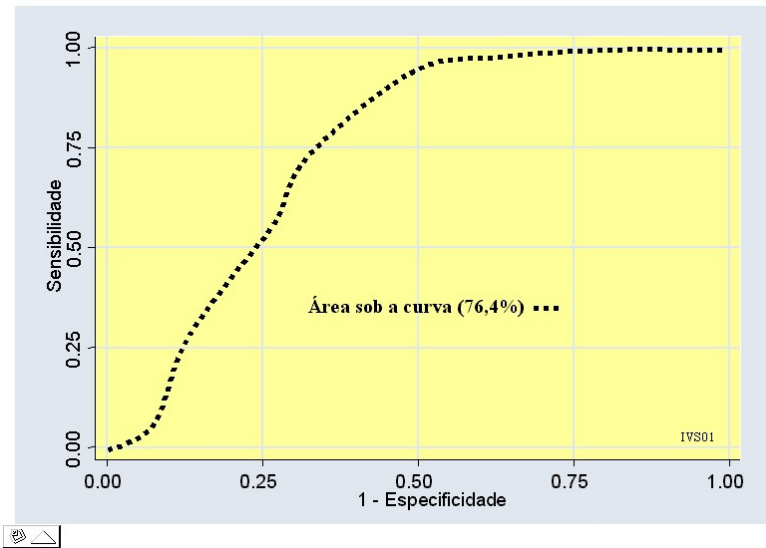
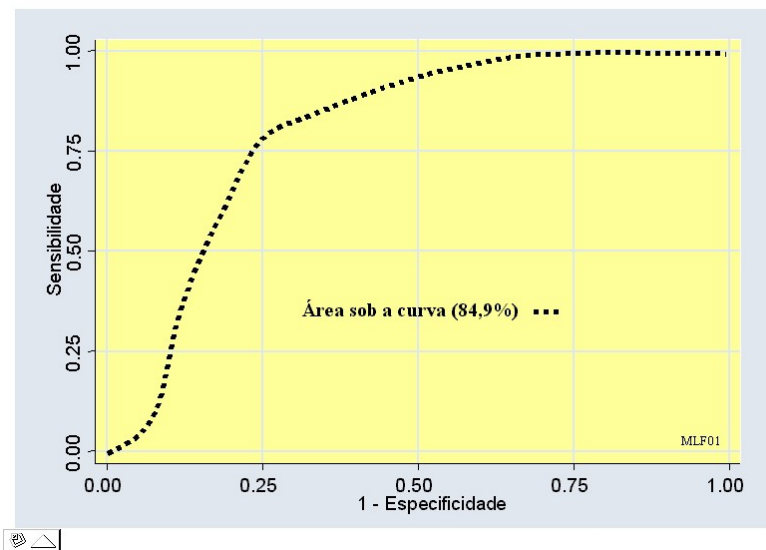


FIGURA 9

Desempenho do nomograma de PARTIN et al (2001)  
na predição de metástase para linfonodos.



#### 4.7 Intervalos de classe das variáveis pré-operatórias e risco de ocorrência dos eventos patológicos (PARTIN et al, 1997)

Nas tabelas 18 a 20 estão descritos os riscos (*odds ratio*) de ocorrência dos eventos patológicos doença não-restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos para cada intervalo de classe utilizado por PARTIN et al (1997) para as variáveis PSA pré-operatório, soma do escore de Gleason e estágio clínico.

A partir dessas análises, podemos verificar que PSA pré-operatório superior a 10 ng/ml e PSA pré-operatório superior a 20 ng/ml são grupos de risco independentes para doença não-restrita à próstata, extensão extracapsular e invasão de vesículas seminais. Para metástase para linfonodos, apenas PSA >20 ng/ml pôde ser considerado fator de risco.

Soma do escore de Gleason igual ou superior a 7 esteve associada a risco adicional para doença não-restrita à próstata, extensão extracapsular e invasão de vesículas seminais. Apenas soma do escore de Gleason superior a 7 esteve associada a risco para metástase em linfonodos.

Estágio clínico T2b e T2c acrescentaram risco para doença não-restrita à próstata e extensão extracapsular. Risco adicional para invasão de vesículas seminais e metástase em linfonodos foi observado apenas para pacientes estágio T2c e T3a.

Tabela 18. Análise dos intervalos de classe do PSA pré-operatório (*odds ratio*).

PARTIN et al (1997)

<i>PSA</i>	Doença restrita			Invasão capsular		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
<i>0-4</i>	1	-	-	1	-	-
4,1-10	1	-	>0,05	1	-	>0,05
10,1-20	2,5	1,7-3,7	<0,0001	1,23	1,1-1,4	<0,0001
>20	6,3	3,1-12,7	<0,0001	1,68	1,2-2,4	<0,0001
<i>PSA</i>	Invasão vesícula seminal			Metástase linfonodo		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
<i>0-4</i>	1	-	-	1	-	-
4,1-10	1	-	>0,05	1	-	>0,05
10,1-20	8,2	3,6-19,0	<0,001	1	-	>0,05
>20	15,0	5,0-44,9	<0,001	9,7	3,3-29,0	<0,0001

Tabela 19. Análise dos intervalos de classe da soma do escore de Gleason na biópsia prostática (*odds ratio*). PARTIN et al (1997)

<i>Gleason</i>	Doença restrita			Invasão capsular		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
2-4	1	-	-	1	-	-
5	1	-	>0,05	1	-	>0,05
6	1	-	>0,05	1	-	>0,05
7	2,8	1,7-4,4	<0,0001	2,9	1,8-4,7	<0,0001
8-10	6,1	2,8-13,4	<0,0001	4,3	1,8-10,3	<0,001
<i>Gleason</i>	Invasão vesícula seminal			Metástase linfonodo		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
2-4	1	-	-	1	-	-
5	1	-	>0,05	1	-	>0,05
6	1	-	>0,05	1	-	>0,05
7	3,5	1,8-7,0	<0,0001	1	-	>0,05
8-10	3,1	1,2-9,5	<0,05	16,3	4,5-64,4	<0,0001

Tabela 20. Análise dos intervalos de classe do estágio clínico (*odds ratio*).

PARTIN et al (1997)

<i>Estágio</i>	Doença restrita			Invasão capsular		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
<i>T1a</i>	1	-	-	1	-	-
T1b	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T1c	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T2a	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T2b	1,9	1,1-3,7	<0,05	1,9	1,1-3,6	<0,05
T2c	12,4	4,5-36,0	<0,001	10,3	3,6-30,7	<0,001
T3a	-	-	-	-	-	-
<i>Estágio</i>	Invasão vesícula seminal			Metástase linfonodo		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
<i>T1a</i>	1	-	-	1	-	>0,05
T1b	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T1c	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T2a	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T2b	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T2c	4,3	1,5-13,0	<0,001	12,4	2,1-95,0	<0,01
T3a	-	-	-	103	8,5-209,0	<0,01

#### 4.8 Intervalos de classe das variáveis pré-operatórias e risco de ocorrência dos eventos patológicos (PARTIN et al, 2001)

Os resultados da análise de risco (*odds ratio*) para doença não-restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos realizada para os intervalos de classe das variáveis pré-operatórias utilizadas no modelo de PARTIN et al (2001) estão expressos nas tabelas 21 a 23.

Com relação ao PSA pré-operatório, foi verificado que somente valor acima de 10 ng/ml acrescentou risco para doença não-restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos.

Soma do escore de Gleason igual ou superior a 7 foram grupos de risco independentes para doença não-restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos. A subdivisão da soma do escore de Gleason 7 em 3+4 e 4+3 não identificou risco adicional.

Estágios clínicos T2b e T2c apresentaram risco adicional para doença não-restrita à próstata e extensão extracapsular. Somente estágio clínico T2c foi fator de risco independente para invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos.



Tabela 21. Análise dos intervalos de classe do PSA pré-operatório (*odds ratio*).

PARTIN et al (2001)

<i>PSA</i>	Doença restrita			Invasão capsular		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
<i>0-2,5</i>	1	-		1	-	-
<i>2,6-4</i>	1	-	>0,05	1	-	>0,05
<i>4,1-6</i>	1	-	>0,05	1	-	>0,05
<i>6,1-10</i>	1	-	>0,05	1	-	>0,05
<i>&gt;10</i>	2,8	1,8-4,4	<0,001	2,35	1,51-3,7	<0,001
<i>PSA</i>	Invasão vesícula seminal			Metástase linfonodo		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
<i>0-2,5</i>	1	-	-	1	-	-
<i>2,6-4</i>	1	-	>0,05	1	-	>0,05
<i>4,1-6</i>	1	-	>0,05	1	-	>0,05
<i>6,1-10</i>	1	-	>0,05	1	-	>0,05
<i>&gt;10</i>	7,5	3,0-20,3	<0,001	2,9	0,4-60,7	>0,05

Tabela 22 Análise dos intervalos de classe da soma do escore de Gleason na biópsia prostática (*odds ratio*). PARTIN et al (2001)

<i>Gleason</i>	Doença restrita			Invasão capsular		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
2-4	1	-	-	1	-	-
5-6	1	-	>0,05	1	-	>0,05
3+4	2,9	1,7-5,0	<0,01	3,1	1,8-5,4	<0,001
4+3	3,0	1,6-5,7	<0,01	3,0	1,6-6,0	<0,001
8-10	5,2	2,4-11,6	<0,01	4,2	1,8-9,8	<0,001
<i>Gleason</i>	Invasão vesícula seminal			Metástase linfonodo		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
2-4	1	1	-	1	-	-
5-6	1	1	>0,05	1	-	>0,05
3+4	5,7	2,6-12,0	<0,001	1	-	>0,05
4+3	3,8	1,5-9,8	<0,01	13,2	2,4-76,8	<0,001
8-10	3,3	1,9-11,3	<0,05	61,8	14,4-305,1	<0,001

Tabela 23 Análise dos intervalos de classe do estágio clínico (*odds ratio*).

PARTIN et al (2001)

<i>Estágio</i>	Doença restrita			Invasão capsular		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
T1c	1	-	-	1	-	-
T2a	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T2b	1,9	1,1-3,7	<0,05	1,9	1,2-3,6	<0,05
T2c	12,4	4,5-35,8	<0,001	10,34	3,6-30,7	<0,001
<i>Estágio</i>	Invasão vesícula seminal			Metástase linfonodo		
	OR.	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
T1c	1	-	-	1	-	-
T2a	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T2b	1	-	>0,05	1	-	>0,05
T2c	4,3	1,5-12,9	<0,01	12,36	2,1-94,9	<0,01

#### 4.9 Inclusão de margens cirúrgicas positivas no nomograma preditivo do estágio patológico baseado em pacientes brasileiros

O teste do modelo estatístico de PARTIN et al (1997 e 2001) para margem cirúrgica positiva, as taxas de MCP de acordo com as variáveis pré-operatórias e a análise de risco (*odds ratio*) para margens positivas de acordo com os intervalos utilizados nos nomogramas de PARTIN (1997 e 2001) estão em anexo.

#### 4.10 Tabela de probabilidades para estágio patológico baseado em pacientes brasileiros

Na tabela 24, estão calculadas as probabilidades para doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais, metástase para linfonodos e margem cirúrgica positiva com base na amostra de pacientes brasileiros e utilizando uma nova proposta de intervalos de classe para as variáveis pré-operatórias. De modo análogo às tabelas de PARTIN et al (1997 e 2001) a probabilidade de um indivíduo com PSA pré-operatório de 9 ng/ml, soma do escore de Gleason na biópsia prostática de 7 e estágio clínico T1c apresentar na análise

patológica final da peça cirúrgica doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais, metástase para linfonodos e margem cirúrgica positiva seria de 50%, 33%, 7%, 3% e 38%, respectivamente.

Tabela 24 Nomograma de probabilidade do estágio patológico em pacientes brasileiros.

PSA pré-operatório = 0-4				
Probabilidade de doença restrita a próstata				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	93	88	80	73
5-6	84	71	63	58
7	68	54	41	36
8-10	-	43	35	-
PSA pré-operatório = 4,1 - 10				
Probabilidade de doença restrita a próstata				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	88	79	70	72
5-6	75	62	48	47
7	50	43	29	32
8-10	45	31	24	-
PSA pré-operatório = 10,1 - 20				
Probabilidade de doença restrita a próstata				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	82	65	53	50
5-6	64	48	36	34
7	39	30	22	17
8-10	27	-	11	9
PSA pré-operatório = >20				
Probabilidade de doença restrita a próstata				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	69	53	36	32
5-6	42	30	21	19
7	20	16	8	7
8-10	14	9	5	6
PSA pré-operatório = 0-4				
Probabilidade de extensão extracapsular				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	8	14	20	24
5-6	17	29	35	37
7	28	37	39	40
8-10	-	41	42	-
PSA pré-operatório = 4,1 - 10				
Probabilidade de extensão extracapsular				

Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	11	19	27	25
5-6	20	31	42	41
7	33	44	45	47
8-10	37	48	49	-

PSA pré-operatório = 10,1 - 20  
Probabilidade de extensão extracapsular

Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	17	28	31	35
5-6	30	45	49	46
7	41	50	50	54
8-10	43	-	55	57

PSA pré-operatório = >20  
Probabilidade de extensão extracapsular

Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	29	37	43	42
5-6	33	49	51	49
7	45	52	56	57
8-10	48	57	57	60

PSA pré-operatório = 0-4  
Probabilidade de invasão de vesículas seminais

Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	1	1	2	2
5-6	2	2	3	4
7	5	6	11	13
8-10	-	11	15	-

PSA pré-operatório = 4,1 - 10  
Probabilidade de invasão de vesículas seminais

Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	1	2	3	5
5-6	2	3	6	7
7	7	11	17	19
8-10	15	17	23	-

PSA pré-operatório = 10,1 - 20  
Probabilidade de invasão de vesículas seminais

Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	2	3	8	9
5-6	5	4	9	11
7	13	15	19	23
8-10	21	-	24	31

PSA pré-operatório = >20  
Probabilidade de invasão de vesículas seminais

Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
------------------	----	----	----	----

---

2-4	6	9	13	16
5-6	8	8	12	19
7	20	22	28	33
8-10	29	35	35	40

---



PSA pré-operatório = 0-4				
Probabilidade de margem cirúrgica positiva				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	9	17	24	20
5-6	18	30	40	35
7	31	43	49	45
8-10	-	46	47	-
PSA pré-operatório = 4,1 - 10				
Probabilidade de margem cirúrgica positiva				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	13	25	34	30
5-6	26	40	50	48
7	38	50	52	51
8-10	42	48	48	-
PSA pré-operatório = 10,1 - 20				
Probabilidade de margem cirúrgica positiva				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	21	33	40	40
5-6	34	50	55	52
7	43	52	52	52
8-10	44	-	47	47
PSA pré-operatório = >20				
Probabilidade de margem cirúrgica positiva				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	32	45	51	52
5-6	46	49	51	55
7	47	55	54	49
8-10	46	49	52	53

PSA pré-operatório = 0-4				
Probabilidade de metástase para linfonodos				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	0	0	0	0
5-6	1	1	1	1
7	2	2	4	5
8-10	-	5	9	-

PSA pré-operatório = 4,1 - 10				
Probabilidade de metástase para linfonodos				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	0	0	1	1
5-6	1	1	2	3
7	3	4	10	11
8-10	7	10	17	-

PSA pré-operatório = 10,1 - 20				
Probabilidade de metástase para linfonodos				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	0	1	1	2
5-6	2	4	6	5
7	8	9	15	16
8-10	15	-	31	30

PSA pré-operatório = >20				
Probabilidade de metástase para linfonodos				
Gleason/TNM 1992	1c	2a	2b	2c
2-4	1	1	4	3
5-6	4	6	10	14
7	15	16	27	26
8-10	26	25	37	38

#### 4.11 Capacidade de discriminação do nomograma preditivo do estágio patológico baseado em pacientes brasileiros

As curvas de desempenho do nomograma preditivo do estágio patológico baseado em amostra de pacientes brasileiros estão descritas nas figuras 10 a 14. A capacidade de discriminação para doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesículas seminais, metástase para linfonodos e margem cirúrgica positiva (área sob a curva) foi de 72,6%, 71,3%, 80,1%, 92,0% e 70,5%, respectivamente.

FIGURA 10  
Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira  
na predição de doença restrita a próstata.

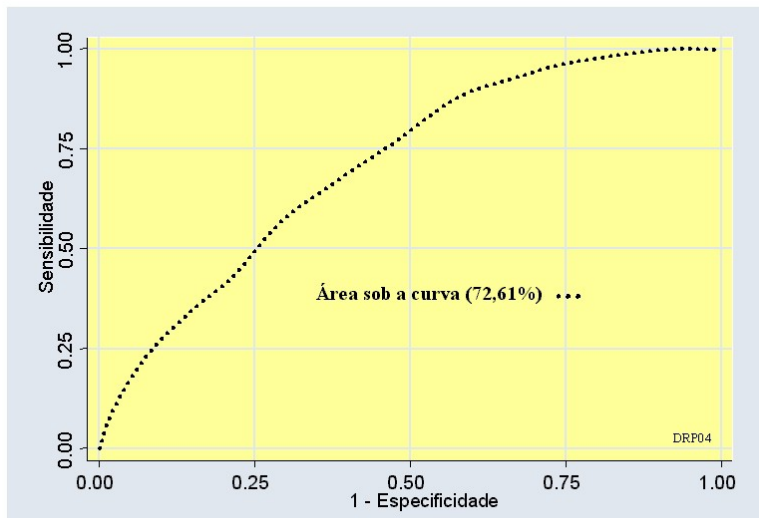


FIGURA 11  
Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira  
na predição de extensão extracapsular.

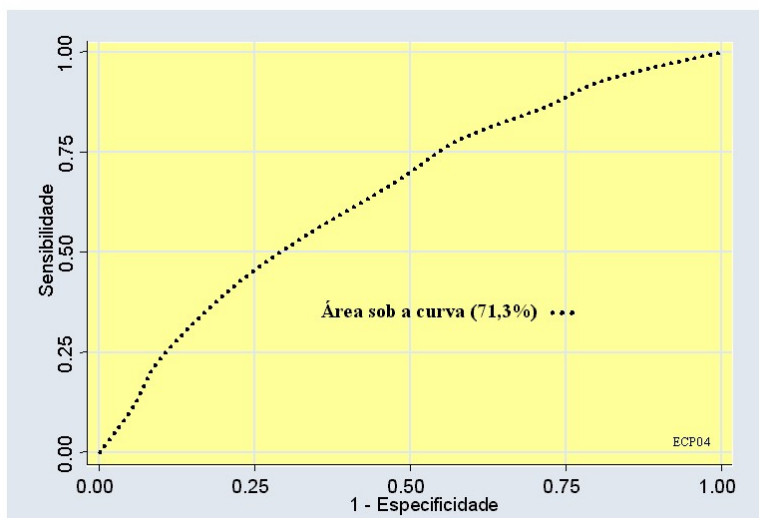


FIGURA 12

Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira na predição de invasão de vesícula seminal.

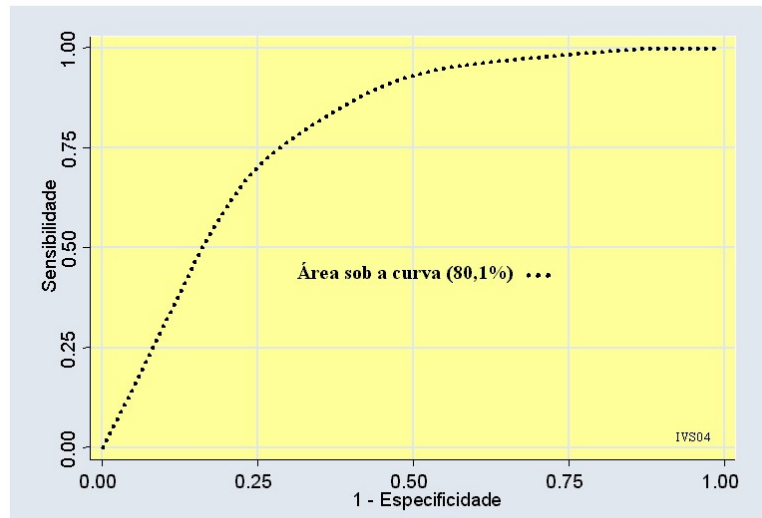


FIGURA 13

Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira na predição de metástase para linfonodos.

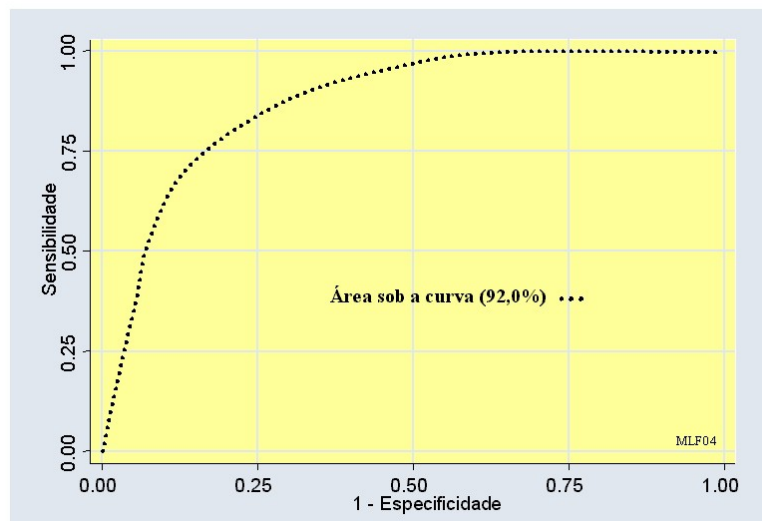
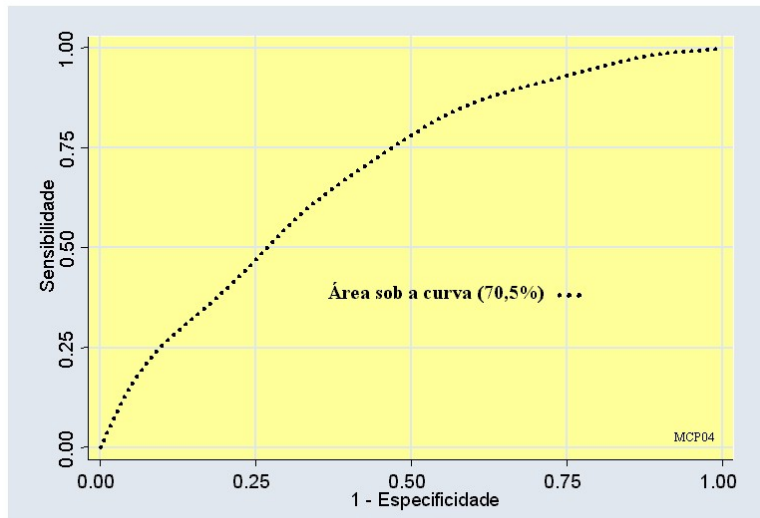


FIGURA 14

Desempenho do nomograma baseado em amostra brasileira  
na predição de margem cirúrgica positiva.



# *DISCUSSÃO*

---

---

## 5 DISCUSSÃO

---

O nomograma preditivo do estágio patológico publicado inicialmente por PARTIN et al em 1993 obteve ampla aceitação pelos urologistas principalmente por utilizar variáveis simples e amplamente disponíveis, não necessitando de análises patológicas ou de imagem complexas. O objetivo primário do nomograma era fornecer dados que auxiliassem no aconselhamento dos pacientes com relação à escolha do método de tratamento do câncer prostático. Nova versão do nomograma foi publicada em 1997, desta vez com uma amostra de mais de 4000 pacientes e com uma validação interna consistente pela técnica de amostragens múltiplas (*bootstrap*). Contudo, diversos fatores podem afetar o desempenho de um instrumento estatístico quando ele é aplicado em populações distintas daquelas em que foi desenvolvido. Portanto, recomenda-se testar (validar) esse instrumento antes de utilizá-lo na prática clínica.

No Brasil, o nomograma de PARTIN et al (1997) é bastante difundido, porém nunca foi realizado estudo de validação em nosso meio.

Quando comparada a área sob a curva para predição dos eventos patológicos da amostra original de PARTIN et al (1997) com o grupo de pacientes brasileiros, foi verificado menor desempenho do nomograma na capacidade de discriminação de



doença restrita à próstata (72,7% contra 67,1%, respectivamente). Diferenças amostrais podem ser responsáveis por esse achado. A taxa de pacientes estágio T1c no presente estudo foi de 56,6%, enquanto na amostra de PARTIN esse valor foi de 33%. Maior proporção de tumores estágio clínico T2a (29%), T2b (21%) e T2c (10%) foi observada no estudo de PARTIN quando comparado aos pacientes brasileiros (18,4%, 15,2% e 4,4%). A distribuição do estágio clínico esteve associada à distribuição do estágio patológico. Dessa forma, entre pacientes brasileiros, 71,4% apresentaram doença restrita à próstata enquanto, para os indivíduos do trabalho de PARTIN, essa cifra foi de 47,3%. Uma provável explicação para as diferenças entre os dois estudos é que todos os pacientes de PARTIN foram tratados em anos anteriores a 1995 e, portanto, não refletem as distribuições de estágio clínico e patológico observadas nos dias de hoje (PARTIN et al, 2001). Quando não existiu diferença entre os grupos, o nomograma apresentou capacidade de discriminação equivalente. A taxa de metástase para linfonodos foi similar entre os pacientes do presente estudo (3%) e PARTIN (5,1%) ( $p < 0,05$ ) e a área sob a curva para predição de metástase em linfonodos foi de 88,3% para os casos brasileiros e de 83,7% para o grupo de PARTIN.

BLUTE et al (2000) realizaram o primeiro estudo de validação do nomograma de PARTIN et al (1997). Com base em 2475 pacientes submetidos a linfadenectomia pélvica e prostatectomia radical na Mayo Clinic (Rochester, EUA), os autores compararam a capacidade preditiva do nomograma para doença restrita à próstata e metástase para linfonodos. As áreas sob a curva foram semelhantes entre

os dois grupos (76% para doença restrita à próstata e 84% para metástase para linfonodos nos pacientes da Mayo Clinic contra 72,7% e 83,7% para os indivíduos estudados por PARTIN). Os autores concluíram que o nomograma de PARTIN apresentou bom desempenho na análise de validação; porém ressaltaram que as características clínicas e patológicas dos pacientes dos dois trabalhos foram muito similares e que a capacidade preditiva do nomograma deveria ser testada em outros grupos para confirmar a sua validade externa.

PENSON et al (2002) validou o nomograma de 1997 em 1162 pacientes do Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE) submetidos a prostatectomia radical e observou área sob a curva de 68,4% para doença restrita à próstata, 61,4% para extensão extracapsular, 72,6% para invasão de vesícula seminal e 76,6% para metástase em linfonodos. Esses valores diferiram do verificado por PARTIN na análise de validação interna onde a capacidade de discriminação para doença restrita à próstata e metástase para linfonodos foram de 72,7%: e 83,7%, respectivamente. Os autores atribuíram esses achados ao perfil dos pacientes do CaPSURE. Ao contrário do grupo de PARTIN, os indivíduos do CaPSURE são provenientes de centros médicos não-vinculados a grandes instituições acadêmicas e, portanto, menos selecionados. Adicionalmente, existem diferenças entre os dois grupos de pacientes nas taxas de doença restrita à próstata (74% entre os indivíduos do CaPSURE contra 48% na amostra de PARTIN) e extensão extracapsular da doença (15% no grupo do CaPSURE contra 40% no trabalho de PARTIN). PENSON et al concluíram que o nomograma de PARTIN

apresenta maior capacidade de discriminação para invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos; contudo, apresenta menor desempenho na predição de doença restrita à próstata e extensão extracapsular. Esses achados são semelhantes ao observado no presente estudo onde a área sob a curva para doença restrita à próstata e extensão extracapsular foi inferior à capacidade de discriminação para invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos. Um dado interessante é que as taxas de doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos do presente estudo foram muito similares às dos pacientes do CaPSURE.

GRAEFEN et al (2003) realizaram a primeira análise de validação do nomograma de PARTIN et al (1997) na Europa com base em 1298 pacientes submetidos à prostatectomia radical no University Hospital Hamburg. Os autores observaram área sob a curva de 81,7% para doença restrita à próstata e de 80,7% para metástase em linfonodos e concluíram que o nomograma de PARTIN poderia ser utilizado em pacientes europeus com capacidade de discriminação comparável à observada em pacientes norte-americanos. Um achado interessante é que, em trabalho comparativo da capacidade de discriminação dos nomogramas de PARTIN (1997 e 2001), o mesmo grupo do University Hospital Hamburg, agora utilizando uma amostra com 2707 pacientes, obteve valores menores de área sob a curva para doença restrita à próstata (78,4%) e metástase para linfonodos (79,9%) quando comparado ao estudo de 2003. Mesmo que essas diferenças não sejam estatisticamente significativas, não se pode ignorar o fato que um nomograma irá

apresentar capacidade de discriminação distinta para cada grupo de pacientes onde for aplicado, o que reforça a necessidade de validação do instrumento antes de utilizá-lo na prática clínica.

Em síntese, observa-se que o nomograma de PARTIN et al (1997) apresenta desempenho similar entre grupos de pacientes de centros acadêmicos norte-americanos e europeus, e que a capacidade de discriminação é inferior em casos menos selecionados como o verificado para os indivíduos do CaPSURE e do presente estudo.

A última versão do nomograma de PARTIN et al foi publicada em 2001 e apenas dois estudos de validação foram encontrados na literatura até o presente momento. O primeiro, conduzido por AUGUSTIN et al (2004) no University Hospital Hamburg verificou área sobre a curva para doença restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesícula seminal e metástase em linfonodos de 78,7%, 76,6%, 77,5% e 79,0%, respectivamente. O segundo trabalho, estudo multicêntrico realizado na Turquia por ESKICORAPCI et al (2004), observou área sob a curva de 66,5% para doença restrita à próstata, 73,3% para invasão de vesícula seminal e 75,9% para metástase em linfonodos. Infelizmente, os autores não calcularam a estatística “c” para extensão extracapsular da doença. Quando comparados os resultados dos dois trabalhos, verifica-se menor desempenho do nomograma de PARTIN na predição dos eventos patológicos no grupo estudado por ESKICORAPCI et al, principalmente para doença restrita à próstata.

Os dados do presente estudo são semelhantes ao verificado para os pacientes da Turquia e deve ser ressaltado que, de modo similar à versão de 1997, a versão de 2001 também apresenta menor capacidade de discriminação para doença restrita à próstata e extensão extracapsular quando comparado à invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos. Uma explicação para essa diferença seria a dificuldade de classificação de um paciente como apresentando ou não invasão capsular na análise patológica da peça cirúrgica, o que não ocorreria na detecção de invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos.

Com relação à análise do desempenho das duas versões do nomograma de PARTIN et al, não foi observado um aumento consistente na capacidade preditiva dos eventos patológicos da versão de 2001 quando comparada à versão de 1997. Apenas o estudo de AUGUSTIN et al (2004) realizou análise comparativa entre as duas versões e os autores concluíram não haver acurácia superior do nomograma de 2001 em relação ao de 1997. Os autores sugeriram que estudos adicionais fossem realizados para elucidar essa questão.

As mudanças realizadas no nomograma de 2001 foram a exclusão dos estágios clínicos T1a, T1b e T3 e a re-estratificação do PSA pré-operatório e soma do escore de Gleason. Na análise dos intervalos de classe das variáveis pré-operatórias do presente estudo, foram identificados grupos específicos de risco para os eventos patológicos: 1) estágio clínico igual ou superior a T2b; 2) PSA superior a 10 ng/ml e 3) soma do escore de Gleason igual ou maior a 7. Deve ser salientado que as modificações dos grupos de PSA pré-operatório do nomograma de 2001

foram realizadas em valores abaixo de 10 ng/ml, portanto fora da faixa de risco para doença não-restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos. De igual modo, a subdivisão da soma do escore de Gleason 7 em dois grupos (3+4 e 4+3) não esteve associada a risco adicional para os eventos patológicos. Assim, não é de todo inesperado que a versão do nomograma de 2001 não tenha apresentado capacidade preditiva superior à versão de 1997 também no presente estudo. Contudo, outros trabalhos devem ser realizados no futuro para comparar o desempenho das duas versões do nomograma de PARTIN.

A menor capacidade de discriminação das tabelas de PARTIN (1997 e 2001) para doença restrita à próstata e extensão extracapsular observada na amostra do presente estudo, aliada à não-inclusão de probabilidades para margem cirúrgica positiva, apontaram a necessidade de uma nova proposta de nomograma preditivo adaptado ao perfil dos pacientes brasileiros.

A área sob a curva para doença restrita à próstata e extensão extracapsular obtida na proposta de nomograma do presente estudo foi superior ao observado na validação das tabelas de PARTIN (1997 e 2001), o que nos leva a acreditar que esse novo nomograma poderá apresentar bom desempenho (provavelmente superior ao nomograma de PARTIN) em outras séries de pacientes brasileiros.

Com aumento do número de pacientes pela inclusão de dados de outros centros de uro-oncologia, será possível aumentar a validade interna do nomograma, tornando-o um instrumento estatístico consistente e confiável para aplicação na prática clínica.

---

## 6 CONCLUSÕES

---

Com base nos resultados do presente estudo, foi concluído que:

1. A capacidade de discriminação do nomograma de 1997 para doença restrita à próstata e extensão extracapsular foi inferior à verificada em estudos de validação previamente publicados. Porém, o nomograma apresentou boa discriminação para invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos.
2. Os intervalos de classe associados a risco para doença não-restrita à próstata, extensão extracapsular, invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos foram: PSA superior a 10 ng/ml; soma do escore de Gleason igual ou superior a 7 e estágio clínico igual ou superior a T2b. Soma do escore de Gleason 3+4 e 4+3 não diferiram com relação a risco para os eventos patológicos estudados.

3. As modificações realizadas no nomograma de 2001 resultaram em aumento pouco significativo da capacidade de discriminação para doença restrita à próstata e extensão extracapsular. Como na versão de 1997, o nomograma apresentou boa capacidade de discriminação para invasão de vesícula seminal e metástase para linfonodos.

4. A proposta de nomograma do presente estudo obteve valores de discriminação para doença restrita à próstata e extensão extracapsular superiores ao observado na validação das tabelas de probabilidade de PARTIN et al (1997 e 2001).



## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- ACKERMAN, D.A. et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. **J Urol**, v. 150, n. 6, p. 1845-1849, 1993.
- AUGUSTIN, H. et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. **J Urol**, v. 171, n. 1, p.177-181, 2004
- BABAIAN, R.J.; FRITSCHÉ, H.A.; EVANS, R.B. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: Correlation and clinical application. **J Clin Lab Anal**, v. 4, n. 2, p. 135-137, 1990.
- BABAIAN, R.J. et al. Evaluation of ProstAsure index in the detection of prostate cancer: a preliminary report. **Urology**, v. 51, v. 8: 132-135, 1998.
- BAUER, J.J. et al. Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. **Cancer**, v. 79, n. 2, 952-955, 1997.

- BAUER, J.J. et al. Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. **J Urol**, v. 159, n. 7, p. 929-934, 1998.
- BENDHACK, M.L.; MILLER, S.; ACKERMANN, R. Surgical therapy of locally confined prostate carcinoma. **Schweiz Rundsch Med Prax**, v. 86, n. 46, p.1819-24, 1997.
- BIANCO JR, F.J. et al. Radical prostatectomy nomograms in black american men: accuracy and applicability. **J Urol**, v. 170, n. 7, p. 73-77, 2003.
- BLUTE, M.L. et al. Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. **J Urol**, v. 142, n. 5, p. 1262-1267, 1989.
- BLUTE, M.L. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. **Urology**, v. 50, n. 5, p. 733-739, 1997
- BLUTE, M.L. et al. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. **Cancer**, v. 82, n. 5, p. 902-908, 1998
- BLUTE, M.L. et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. **J Urol**, v. 164, n. 6, p. 1591-1595, 2000.

- BORING, C.C.; SQUIRES, T.S.; TONG, T. Cancer statistics, 1992. **CA Cancer J Clin**, v. 42, n. 1, p. 19-38, 1992.
- BOSTWICK, D.G. et al. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. **J Urol**, v. 155, n. 4, p. 1361-1367, 1996.
- BRASSO, K. et al. Prostate cancer in Denmark: a 50-year population-based study. **Urology**, v. 51, n. 4, p. 590-594, 1998.
- BRAWER, M.K.; CHETNER, M.P.; BEATIE, J. Screening for prostate carcinoma with prostate specific antigen. **J Urol**, v. 147, n. 3, p. 841-845, 1992.
- BREWSTER, D.H. Rising incidence of prostate cancer in Scotland: increased risk or increased detection? **BJU International**, v. 85, n. 4, p. 463-473, 2000.
- CARLSON, G.D.; CALVANESE, C.B. e PARTIN, A.W. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. **Urology**, v. 52, n. 3, 455-459, 1998.
- CARTER, H.P.; PEARSON, J.D.; METTER, E.J. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. **JAMA**, v. 267, n. 16, p. 2215-2219, 1992.

- CATALONA, W.J. et al. Nerve-sparing radical prostatectomy: extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function. **J Urol**, v. 134, n. 6, p. 1149-1151, 1985.
- CATALONA, W.J. et al. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. **J Urol**, v. 143, n. 3, p. 538-543, 1990.
- CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; RATLIFF, T.L. Measurements of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. **N Eng J Med**, v. 324, n. 4, p. 1156-1161, 1991.
- CATALONA, W.J. et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. **JAMA**, v. 270, n. 8, p. 948-954, 1993.
- CATALONA, W.J. e SMITH, D.S. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. **J Urol**, v. 152, n. 5 parte 2, p. 1837-1842, 1994.
- CATALONA, W.J.; RICHIE, J.P.; AHMANN, F.R. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter trial of 6630 men. **J Urol**, v. 151, n. 5, p. 1283-1290, 1994.

CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; WOLFERT, R.L. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. **JAMA**, v. 274, n. 15, p. 1214-1220, 1995.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION (CDC) E WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epi Info**, versão 6.02, Genebra, Suíça, 1994. 5 disquetes 3½. Análise estatística.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION – 1999 cancer data. [www.cdc.gov/](http://www.cdc.gov/) EUA, 2000

CHRISTENSSON, A.; LAURELL, CB; LILJA, H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. **Eur J Biochem**, v. 194, n. 5, p. 755-763, 1990.

COOKSON, M.S. et al. Prognostic significance of prostate-specific antigen in stage T1c prostate cancer treated by radical prostatectomy. **Urology**, v. 49, n. 6, p. 887-893, 1997.

COONER, W.H.; MOSLEY, B.R.; RUTHERFORD, C.L. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. **J Urol**, v. 143, n. 6, p. 1146-1152, 1990.

DAMIÃO, R. et al. **I Consenso brasileiro do câncer a próstata**. São Paulo, BG Cultural, 1998, p. 23-30.

- D'AMICO, A.V.; WHITTINGTON, R.; MALKOWICZ, S.B. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. **J Urol**, v. 154, n. 1, p. 131-138, 1995.
- D'AMICO, A.V. et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. **J Urol**, v. 160, n. 6, p. 2096-2101, 1998.
- D'AMICO, A.V. et al. Biochemical outcome alter radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **JAMA**, v. 280, n. 7, p. 969-973, 1998a.
- D'AMICO, A.V. et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. **J Urol**, v. 160, n. 2, p. 2096-2099, 1998b.
- D'AMICO, A.V. 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**, v. 17, n. 6, p. 168-172, 1999.
- D'AMICO, A.V. et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome alter radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. **J Clin Oncol**, v. 186, n. 9, p. 1164-1167, 2000.

- DOUGLAS T.H. et al. Prostate specific antigen-detected prostate cancer (stage T1c) an analysis of whole-mount prostatectomy specimens. **Prostate**, v. 32, n. 1, p. 59-64, 1997.
- ELFRON, B. e TIBSHIRANI, R. **An introduction to the Bootstrap**. New York, NY:Chapman e Hall, 1993
- ELGAMAL, A.A. et al. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens – a different view. **J Urol**, v. 157, n. 1, p. 244-250, 1997.
- ELLIS, W.J. et al. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. **J Urol**, v. 152, n. 5, p. 1520-1525, 1994.
- EPSTEIN, J.I.; CARMICHAEL, M.; WALSH, P.C. Adenocarcinoma of the prostate prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. **J Urol**, v. 149, n. 5, p. 1040-1043, 1993a.
- EPSTEIN, J.I. et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: A study of 196 cases with long-term follow-up. **J Urol**, v. 150, n. 1, p. 135-141, 1993b



- EPSTEIN, J.I.; PIZOV, G.; WALSH, P.C. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. **Cancer**, v. 71, n. 11, p. 3582-3593, 1993c
- EPSTEIN, J.I.; WALSH, P.C.; BLENDLER, C.B. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). **J Urol**, v. 152, n. 5, p. 1721-1729, 1994a.
- EPSTEIN, J.I. et al. Pathological and clinical findings to predict extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. **JAMA**, v. 271, n. 5, p. 368-374, 1994b.
- ERCOLE, C.J.; LANGE, P.H.; MATHIESEN, M. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. **J Urol**, v. 138, n. 7, p. 1181-1184, 1987.
- ESKICORAPCI, S.Y. et al. Validation of 2001 Partin Tables in Turkey: A multicenter study. *In press*. **European Urology**, doi.10.1016/j.eurouro.2004.08.002, www.authors.elsevier.com, 2004.
- FESSEHA, T. et al. Prognostic implications of a positive apical margin in radical prostatectomy specimens. **J Urol**, v. 158, n. 6, p. 2176-2179, 1997.
- FREEDLAND, S.J. et al. Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNMN stage for men with T1c and T2 prostate cancer: results from the SEARCH database. **J Urol**, v. 169, n. 6, p. 2129-2135, 2003.

- GANN, P.H.; HENNEKENS, C.H.; STAMPFER, M.J. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection prostatic cancer. **JAMA**, v. 273, n. 4, p. 289-294, 1995.
- GAYLIS, F.D.; FRIEDEL, W.E.; ARMAS, O.A. Radical retropubic prostatectomy outcomes at a community hospital. **J Urol**, v. 159, n. 1, p.167-171, 1998.
- GHAVAMIAN, R. et al. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. **Urology**, v. 54, n. 1, p. 105-110, 1999.
- GLEASON, D.F. e MELLINGER, G.T. – Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. **J Urol**, v. 111, n. 4, p. 58-64, 1974.
- GLOVER Jr, F.E. et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. **J Urol**, v. 159, n. 3, p. 1984-1987, 1998a
- GLOVER Jr, F.E. et al. Familial study of prostate cancer in Jamaica. **Urology**, v. 52, n. 4, p. 441-445, 1998b.
- GOMEZ, C.A. et al. Bladder neck preservation and its impact on positive surgical margins during radical prostatectomy. **Urology**, v. 42, n. 5, p. 689-691, 1993

- GRAEFEN, M. et al. Early prostate-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics. **Eur Urol**, v. 36, n. 2, p21-25, 1999.
- GRAEFEN, M. et al. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. **Eur Urol**, v. 43, n. 1, 6-10, 2003.
- GROSSFELD, G.D. et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. **J Urol**, v. 163, n. 6, p. 1171-1177, 2000.
- HALE, B.D. et al. Value of prostate specific antigen levels in detecting recurrences after radical prostatectomy. **J Urol**, v. 151 (part 2), p. 257A abstract 118, 1994
- HAMMERER, P. et al. Preoperative evaluation of tumor aggressiveness in patients with localized prostate carcinoma. **J Urol**, v. 153, n. 4 (parte 2), p. 428A, abstract 798, 1995.
- HAN, M. et al. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. **J Urol**, v. 171, n.5, p. 23-26, 2004.
- HANKEY, B.F. et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. **J Natl Cancer Inst**, v. 91, p. 1017-1021, 1999.

HARA, M.; KOYANNAGI, Y.; INOUE, T.; Some physicochemical characteristics of “ $\frac{a}{b}$  seminoprotein,” an antigenic component specific for human seminal plasma. **Japanese Journal of Legal Med**, v. 25, n. 6, p. 322-326, 1971.

HOEDEMAEKER, R.F. et al. Comparison of pathologic characteristics of T1c and non-T1c cancers detected in a population-based screening study, the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. **World J Urol**, v. 15, n. 6, p. 339-345, 1997.

HUDSON, M.A.; BAHNSON, R.R.; CATALONA, W.J. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. **J Urol**, v. 142, n. 4, p. 1011-1017, 1989.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Estimativa 2005 – Incidência de câncer no Brasil. [www.inca.gov.br/index.asp](http://www.inca.gov.br/index.asp), 2004.

JACK, G.S. et al. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. **J Urol**, v. 168, n. 2, p. 519-524, 2002.

JONES, E.C. Resection margin status in radical retropubic prostatectomy specimens: relationship to type of operation, tumor size, tumor grade and local tumor extension. **J Urol**, v. 144, p. 89-92, 1990.

- KARAKIEWICZ, P.I. et al. Population-based patterns of radical retropubic prostatectomy use. **Urology**, v. 52, n. 2, p. 219-223, 1998.
- KATTAN, M.W. et al. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. **Cancer**, v. 79, n. 3, p. 528-537, 1997.
- KATTAN, M.W. et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 90, n. 4, p. 90-93, 1998.
- KATTAN, M.W. et al. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. **J Clin Oncol**, v. 17, n. 8, p. 1499-1503, 1999.
- KATTAN, M.W. et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. **J Urol**, v. 170, n. 4 (parte 1), p. 1203-1208, 2003.
- LABRIE, F.; DUPONT, A.; SUBURU, R. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. **J Urol**, v. 147, n. 3, p. 846-852, 1992.
- LANDIS, S.H. et al. Cancer statistics, 1999. **CA Cancer J Clin**, v. 49, n. 1, p. 8-10, 1999.
- LERNER, S.E. et al. Prostate specific antigen detected prostate cancer (clinical stage T1c): an interim analysis. **J Urol**, v. 155, n. 3, p. 821-826, 1996.

- LI, T.S.; BELING, C.G. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. **Fertil Steril**, v. 24, n. 2, p. 134-138, 1973.
- LILJA, H. A kallikreine-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. **J Clin Invest**, v. 76, n. 6, p. 1899-1903, 1985.
- LILJA, H.; CHRISTENSSON, A.; DAHLEN, U. Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alpha<sub>1</sub>-antichymotrypsin. **Clin Chem**, v. 37, n. 4, p. 1618-1625, 1991.
- LITTRUP, P.J. et al. Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening. **Radiology**, v. 178, n. 2, p. 537-542, 1991.
- LITTRUP, P.J.; KANE, R.A.; METTLIN, C.J. Cost-effective prostate cancer detection. **Cancer**, v. 74, n. 12, p. 3146-3158, 1994.
- LITWILLER, S.E. et al. Radical retropubic prostatectomy for localized carcinoma of the prostate in a large metropolitan hospital: changing trends over a 10-year period (1984-1994). **Urology**, v. 45, n. 5, p. 813-822, 1995.
- LUDERER, A.A.; CHEN, Y.T.; SORIANO, T.F. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. **Urology**, v. 46, n. 2, p. 187-194, 1995.

LUNDWALL, A.; LILJA, H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. **FEBS Lett**, v. 214, n. 2, p. 317-322, 1987.

MAJEED, A. et al. Trends in prostate cancer incidence, mortality and survival in England and Wales 1971-1998. **BJU International**, v. 85, n. 9, p. 1058-1062, 2000.

MATTHEWS, G.W.; FRACCHIA, J.A. PSA-detected prostate cancer: contrasts with palpable disease. **J Surg Oncol**, v. 59, n. 1, p. 28-30, 1995.

MCGEE, R.S.; HERR, J.C. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). **Biol Reprod**, v. 39, n. 2, p. 499-510, 1988.

MCNEAL, J.E. et al. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. **Amer J Surg Path**, v. 14, p. 240-245, 1990.

MERRIL, R.M.; POTOSKY, A.L.; FEUER, E.J. Changing trends in US prostate cancer incidence rates. **J Natl Cancer Inst**, v. 88, n. 22, p. 1683-1685, 1996.

METTLIN, C. et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer related check-up: prostate and endometrial cancer. **CA Cancer J Clin**, v. 43, n. 1, p. 42-46, 1993.

METTLIN, C. et al. The National Cancer Data Base report on prostate carcinoma after peak in incidence rates in the U.S. **Cancer**, v. 83, n. 8, p. 1679-1684, 1998.

- MORTON, R.A.; STEINER, M.S. e WALSH P.C. Cancer control following anatomical radical prostatectomy: an interim report. **J Urol**, v. 145, n. 6, p. 1197-200, 1991.
- MUIR, C.S.; NECTOUX, J. E STASZEWSKI, J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. **Acta Oncol**, v. 30, p. 133-136, 1991.
- OESTERLING, J.E.; CHAN, D.W.; EPSTEIN, J.I. Prostate-specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. **J Urol**, v. 139, n. 4, p. 766-772, 1988.
- OESTERLING, J.E. et al. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. **Urol Clin North Am**, v. 20, n. 4, p. 687-693, 1993a.
- OESTERLING, J.E., et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. **JAMA**, v. 270, n. 7, p. 860-865, 1993b.
- OHORI, M. et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **J Urol**, v. 154, n. 5, p. 1818-1824, 1995.
- OLIVER, S.E. et al. Recent trends in the use of radical prostatectomy in England: the epidemiology of diffusion. **BJU Int**, v. 91, p. 331-336, 2003.
- OLSSON, C.; GOLUBOFF, E.T. Detection and treatment of prostate cancer: perspective of the urologist. **J Urol**, v. 152, n. 5, p. 1695-1699, 1994.



- PAPSIDERO, L.D.; WANG, M.C.; VALENZUELA, L.A. A prostate antigen in sera of prostate cancer patients. **Cancer Res**, v. 40, n. 7, p. 2428-2432, 1980.
- PARTIN, A.W. et al. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. **J Urol**, v. 150, n. 1, p. 110-114, 1993.
- PARTIN, A.W. et al. Measurement of the ratio of free PSA to total PSA improves prostate cancer detection for men with total PSA levels between 4.0-10.0 ng/ml (Abstract n°. 266). **J Urol**, v. 153, n. 3, 295A, 1995.
- PARTIN, A.W. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. **JAMA**, v. 277, n. 18, p. 1445-1451, 1997.
- PARTIN, A.W. et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. **Urology**, v. 58, n. 6, p. 843-848, 2001.
- PAULSON, D.F. et al. Radical prostatectomy: anatomical predictors of success or failure. **J Urol**, v. 136, p. 1041-1046, 1986.
- PAULSON, D.F. et al. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. **J Urol**, v. 144, p. 1180-1186, 1990.

- PAULSON, D.F. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. **J Urol**, v. 152, n. 5, p. 1826-1830, 1994.
- PELLER, P.A. et al. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. **Cancer**, v. 75, p. 530-534, 1995.
- PENSON, D.F. et al. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. **J Urol**, v. 167, n. 4, p. 1653-1658, 2002.
- PISANSKY, T.M. et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with seminal vesicle invasion in radical prostatectomy specimens. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 36, n. 5, p. 585-589, 1996.
- PISANSKY, T.M.; KAHN, M.J. e BOSTWICK, D.G. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. **Cancer**, v. 79, n. 6, p. 2154-2157, 1997.
- POTOSKY, A.L. et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. **JAMA**, v. 273, n. 7, p. 548-552, 1995.
- POUND, C.R. et al. Radical prostatectomy for prostate specific antigen-detected stage T1c prostate cancer. **World J Urol**, v. 15, n. 6, p. 373-377, 1997.

- HULL, G.W. et al. Cancer control with radical prostatectomy alone 1000 consecutive patients. **J Urol**, v. 167, n. 2 (Pt 1), p. 528-534, 2002.
- RAMOS, C.G. et al. Clinical and pathological characteristics, and recurrence rates of stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer. **J Urol**, v. 161, n. 5, p. 1525-1529, 1999.
- RENSHAW, A.A. et al. The greatest dimension of prostate carcinoma is a simple, inexpensive predictor of prostate specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. **Cancer**, v. 83, n. 4, p. 748-751, 1998.
- RICHIE, J.P. Management of patients with positive surgical margins following radical prostatectomy. **Urol Clin North Am**, v. 21, n. 4, p. 717-723, 1994.
- RIES, L.A.G. et al. **SEER cancer statistics review: tables and graphs, 1973-1991**. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1994. Relatório técnico n° NIH-94-2789.
- ROBLES, J.M. et al. Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study. **Eur Urol**, v. 14, n. 5, p. 360-366, 1988.
- ROSEN, M.A. et al. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **J Urol**, v. 148, p. 331-335, 1992.

- ROSS, P.L.; SCARDINO, P.T. e KATTAN, M.W. – A catalog of prostate cancer nomograms.. **J Urol**, v. 165, n. 5, p. 1562-1568, 2001.
- SANDBLOM, G. et al. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: results from a population-based National Cancer Register. **Cancer**, v. 88, n. 6, p. 1445-1453, 2000.
- SCALETSKY, R. et al. Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen. **J Urol**, v. 152, n. 1, p. 129-131, 1994.
- SCARDINO, P.T.; WEAVER, R.; HUDSON, M.A. Early detection of prostate cancer. **Hum Path**, v. 23, n. 3, p. 211-215, 1992.
- SCHRÖDER, F.H. et al. The TNM classification of prostate cancer. **Prostate**, v. 4, (suplemento), p. 129-138, 1992.
- SENSABAUGH, G.F. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. **J Forensic Sci**, v. 23, n. 1, p. 106-109, 1978.
- SHAH, O. et al. The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. **J Urol**, v. 169, p. 2147-2152, 2003.

- SHELFO, S.W.; OBEK, C. e SOLOWAY, M.S. Update on bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: impact on pathologic outcome, anastomotic strictures, and incontinence. **Urology**, v. 51, n. 1, p. 73-78, 1998.
- SHIMIZU, H. et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. **Br J Cancer**, v. 63, p. 963-971, 1991.
- SHOCK, N. W.; GREULICH, R. C.; ANDRES, R. **Normal human aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging**. Washington DC, US Government Printing Office, 1984. Relatório técnico n° NIH 84-2450.
- SHUFORD, M.D. et al. Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy. **J Urol**, v. 172, n. 1, p. 119-123, 2004.
- SLAWIN, K.M. et al. Screening for prostate cancer: an analysis of the early experience. **CA Cancer J Clin**, v. 45, n. 3, p. 134-145, 1995.
- SMITH, D.S.; CATALONA, W.J. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. **J Urol**, v. 152, n. 5, p. 1732-1736, 1994.
- SMITH, M.C.; HELTZEL, M. The results of radical prostatectomy at a community hospital during the prostate specific antigen era. **Cancer**, v. 77, n. 5, p. 928-933, 1996.

- SNOW, P.B. et al. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. **J Urol**, v. 152 (part 2), p. 1923-1295, 1994.
- SOFER, M. et al. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. **J Urol**, v. 167, p. 2453-2456, 2002.
- SOH, S. et al. Has been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? **J Urol**, v.157, n. 6, p. 2212-2218, 1997.
- SPAPEN, S.J.J.C. et al. Trends in the curative treatment of localized prostate cancer after the introduction of prostate-specific antigen: data from Rotterdam Cancer Registry. **BJU International**, v. 85, n. 4, p. 474-480, 2000.
- STAMEY, T.A.; YANG, N.; HAY, A.R. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. **N Engl J Med**, v. 317, n. 15, p. 909-916, 1987.
- STAMEY, T.A. et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. **J Urol**, v. 143, n. 6, p. 1166-1172, 1990.
- STAMEY, T.A. et al. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. **J Urol**, v. 160, n. 6, p. 2412-2417, 1998b.

- STAMEY, T.A. et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. **J Urol**, v. 163, p. 1155-1160, 2000.
- STEIN, A. et al. Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. **J Urol**, v. 147, p. 942-946, 1992.
- STENMAN, U.H.; LEINONEN, J.; ALFTHAN, H. A complex between prostate-specific antigen and alpha1-antichymotrypsin is the major form of prostate specific antigen in serum of patients with prostate cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. **Cancer Res**, v. 51, n. 1, p. 222-226, 1991.
- STEPHENSON, R.A. et al. The fall in incidence of prostate carcinoma: on the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence – data from Utah Cancer Registry. **Cancer**, v. 77, n. 1, p. 1342-1348, 1996.
- STEPHENSON, R.A.; MIDDLETON, R.G. e ABBOTT, T.M. Wide excision (nonnerve sparing) radical retropubic prost atectomy using an initial perirectal dissection. **J Urol**, v. 157, n. 1, p. 251-255, 1997.
- STONE, N.N.; DEANTONI, E.P.; CRAWFORD, E.D. Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen: Results of prostate cancer awareness week, 1989-1992. **Urology**, v. 44, n. 3, p. 18-25, 1994.

- SMITH, J.A. et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. **J Urol**, v. 157, n. 3, p. 902-906, 1997.
- TAYLOR, J.D.; HOLMES, T.M.; SWANSON, G.M. Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit. **Cancer**, v. 73, n. 6, p. 1704-1707, 1994.
- TIBBLIN, G. et al. The value of prostate specific antigen in early diagnosis of prostate cancer: the study of men born in 1913. **J Urol**, v. 154, n. 4, p. 1386-1389, 1995.
- TIGUERT, R. et al. Patients with abnormal ultrasound of the prostate but normal digital rectal examination should be classified as having clinical stage T2 tumors. **J Urol**, v. 163, n. 5, p. 1486-1490, 2000.
- van den OUDEN, D.V.D. et al. Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. **Brit J Urol**, v. 72, n. 4, p. 489-493, 1993.
- Van den OUDEN, D. et al. Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. **Br J Urol**, v. 79, n. 2, p. 203-211, 1997.
- VILLERS, A.A. et al. Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. **J Urol**, v. 143, n. 6, p. 1183-1187, 1990.



- VOGES, G.E. et al. The predictive significance of substaging stage A prostate cancer (A1 versus A2) for volume and grade of total cancer in the prostate. **J Urol**, v. 147, n. 3 (part 2), p. 858-863, 1992.
- VOLLMER, R.T.; KEETCH, D.W.; HUMPHREY, P.A. Predicting the pathologic results of radical prostatectomy from preoperative information: a validation study. **Cancer**, v. 83, n. 8, p. 1567-1580, 1998.
- von HESCHENBACH, A. et al. American Cancer Society Guidelines for the early detection of prostate cancer: update, june 10, 1997. **Cancer**, v. 80, n. 9, p. 1805-1807, 1997.
- WAHLE, S. et al. Incidence of surgical margin involvement in various forms of radical prostatectomy. **Urology**, n. 36, v. 1, p. 23-26, 1990.
- WALSH, P.C. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. **J Urol**, v. 160, n. 6, p. 2418-2424, 1998.
- WALSH, P.C.; RETIK, A.B.; VAUGHAN, E.D. e WEIN, A.J. **CAMPBELL'S UROLOGY**. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA, v. 4, section 11, chapter 85, 2003.
- WANG, M.C. et al. Purification of a human prostate specific antigen. **Invest Urol**, v. 17, n. 2, p. 159-163, 1979.

- WANG, M.C.; PAPSIDERO, L.D.; KURIYAMA, M. Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. **Prostate**, v. 2, n. 1, p. 89-96, 1981.
- WATSON, R.B.; CIVANTOS, F.; SOLOWAY, M.S. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. **Urology**, v. 48, n. 1, p. 80-90, 1996.
- WELDON, V.E. et al. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. **J Urol**, v. 153, n. 5, p. 1565-1569, 1995.
- WIEDER, J.A. e SOLOWAY, M.S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. **J Urol**, v.160, n. 2, p. 299-315, 1998.
- ZIETMAN, A.L. et al. Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: analysis of freedom from PSA failure. **Urology**, v. 42, n. 3, p. 292-298, 1993
- ZINCKE, H. et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. **J Clin Oncol**, v. 12, n. 11, p. 2254-2263, 1994.

***ANEXO***

---

---

## MARGEM CIRÚRGICA POSITIVA

---

Teste do modelo estatístico de PARTIN et al (1997) para margem cirúrgica positiva (MCP)

Análise por regressão logística univariada e multivariada demonstrou que as variáveis estágio clínico, PSA pré-operatório e soma do escore de Gleason foram preditivas para margem cirúrgica positiva, sendo o maior valor de qui-quadrado obtido quando as três variáveis foram incluídas no modelo (tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Fatores preditivos para margem cirúrgica positiva análise univariada por regressão logística.

Variável	Margem positiva	
	$\chi^2$	p value
Idade	1,13	>0,05
Estádio clínico	42,50	<0,001
Escore de Gleason	56,25	<0,001
PSA (ng/ml)	44,14	<0,001

Tabela 2. Fatores preditivos para margem cirúrgica positiva  
análise multivariada por regressão logística.

Variável	Margem positiva	
	$\chi^2$	p value
Gleason e Estádio clínico	79,68	<0,001
PSA e Estádio clínico	79,82	<0,001
Gleason e PSA	80,70	<0,001
PSA, Estádio clínico e Gleason	103,40	<0,001

Variáveis pré-operatórias e taxa de margem cirúrgica positiva (PARTIN et al, 1997)

Utilizando a estratificação proposta por PARTIN et al (1997), foi observada associação direta entre a proporção de pacientes com MCP e as variáveis pré-operatórias (tabela 3). Enquanto a taxa de MCP para pacientes com estágio T1a foi de 6,6%, esse valor foi de 100% entre indivíduos em estágio T3a. Com relação à soma do escore de Gleason, o percentual de margem positiva foi de 20,6% entre pacientes com soma 2-4 e de 75% para os casos com soma do escore 8-10. A taxa de MCP foi de 19,7% para os pacientes com PSA 0-4 ng/ml. Entre os indivíduos com PSA >20 ng/ml, esse valor foi de 58,3%

Tabela 3. Taxa de margem cirúrgica positiva de acordo com as variáveis pré-operatórias (PARTIN et al 1997)

TNM 1992	Margem positiva	
	No.	%
T1a	1/15	6,6
T1b	5/15	33,3
T1c	100/386	25,9
T2a	39/125	31,2
T2b	43/103	41,7
T2c	19/26	73,0
T3a	2/2	100,0
Escore Gleason	Margem positiva	
	No.	%
2-4	7/34	20,6
5	44/193	22,8
6	81/295	27,4
7	56/122	45,9
8-10	21/28	75,0
PSA ng/ml	Margem positiva	
	No.	%
<i>0-4</i>	17/86	19,7
4,1-10	96/361	26,6
10,1-20	75/189	39,7
>20	21/36	58,3

Intervalos de classe das variáveis pré-operatórias e risco de ocorrência de margem cirúrgica positiva (PARTIN et al, 1997)

Análise de risco (*odds ratio*) para margem cirúrgica positiva utilizadas no modelo de PARTIN et al (1997) está expressa na tabela 4. Estágio clínico T2c (estágio T3a não foi analisado por insuficiência de dados), soma do escore de Gleason igual ou superior a 7 e PSA pré-operatório igual ou superior a 10 ng/ml foram fatores de risco para MCP.



Tabela 4. Análise dos intervalos de classe e risco (*odds ratio*) para margem cirúrgica positiva (PARTIN 1997)

<i>Estágio</i>	Margem positiva		
	OR.	IC 95%	Valor p
T1a	1	-	-
T1b	1	-	>0,05
T1c	1	-	>0,05
T2a	1	-	>0,05
T2b	1	-	>0,05
T2c	3,8	1,4-11,0	<0,01
T3a	-	-	-
<i>Escore Gleason</i>	OR.	IC 95%	Valor p
2-4	1	-	-
5	1	-	>0,05
6	1	-	>0,05
7	2,2	1,4-3,6	<0,001
8-10	7,9	3,0-21,4	<0,001
<i>PSA ng/ml</i>	OR.	IC 95%	Valor p
0-4	1	-	-
4,1-10	1	-	>0,05
10,1-20	1,8	1,2-2,7	<0,01
>20	3,8	1,8-8,2	<0,001

Teste do modelo estatístico de PARTIN et al (2001) para margem cirúrgica positiva (MCP)

No teste do modelo proposto por PARTIN et al (2001) por regressão logística univariada e multivariada, foi observado que as variáveis estágio clínico, PSA pré-operatório e soma do escore de Gleason foram preditivas para margem cirúrgica positiva. Como no modelo de 1997, o maior valor de qui-quadrado foi obtido quando as três variáveis foram incluídas (tabelas 5 e 6).

Tabela 5. Fatores preditivos para margem cirúrgica positiva análise univariada por regressão logística.

Variável	Margem positiva	
	$\chi^2$	p value
Idade	1,13	>0,05
Estádio clínico	30,70	<0,001
Escore de Gleason	51,68	<0,001
PSA (ng/ml)	29,93	<0,001

Tabela 6. Fatores preditivos para margem cirúrgica positiva  
análise multivariada por regressão logística.

Variável	Margem positiva	
	$\chi^2$	p value
Gleason e Estádio clínico	70,15	<0,001
PSA e Estádio clínico	63,51	<0,001
Gleason e PSA	71,80	<0,001
PSA, Estádio clínico e Gleason	93,84	<0,001

Variáveis pré-operatórias e taxa de margem cirúrgica positiva (PARTIN et al, 2001)

De acordo com os intervalos de classe utilizados por PARTIN et al (2001) para as variáveis pré-operatórias, foi verificada associação entre essas variáveis e a taxa de margem cirúrgica positiva (tabela 7). Assim, pacientes com estágio T1c apresentaram menor proporção de MCP (25,9%) quando comparados a indivíduos com estágio T2c (73%). Tendência similar foi verificada para soma do escore de Gleason. Enquanto pacientes com soma do escore entre 2-4 possuíam uma taxa de MCP de 20,6%, homens com soma do escore entre 8-10 apresentaram valor de 75%. Na estratificação da soma do escore 7, foi observada maior proporção de MCP em indivíduos com padrão primário 4 (50%) do que em casos com padrão primário 3 (41,4%). No intervalo de PSA pré-operatório de 0-2,5 ng/ml, foi observada presença de MCP em 16,6% dos casos. Entre os pacientes com PSA superior a 10 ng/ml esse valor foi de 43,4%

Tabela 7. Taxa de margem cirúrgica positiva de acordo com as variáveis pré-operatórias (PARTIN 2001)

TNM 1992	Margem positiva	
	No.	%
T1c	100/386	25,9
T2a	39/125	31,2
T2b	43/103	41,7
T2c	19/26	73,0
Escore Gleason	Margem positiva	
	No.	%
2-4	7/34	20,6
5	44/193	22,8
6	81/295	27,4
3+4	29/70	41,4
4+3	24/48	50,0
8-10	21/28	75,0
PSA ng/ml	Margem positiva	
	No.	%
	5/30	16,6
0-2,5		
2,6-4	9/41	21,9
4,1-6	33/143	23,1
6,1-10	58/205	28,3
>10	96/221	43,4

Intervalos de classe das variáveis pré-operatórias e risco de ocorrência de margem cirúrgica positiva (PARTIN et al, 1997)

Cálculo do risco para margem cirúrgica positiva (*odds ratio*) utilizando os intervalos de classe propostos por PARTIN et al (2001) está demonstrado na tabela 8. Estágio clínico T2c, soma do escore de Gleason igual ou maior que 7 e PSA pré-operatório superior a 10 ng/ml estiveram associados a risco aumentado para MCP. Convém ressaltar que padrão primário 3 do escore de Gleason apresentou menor risco para MCP quando comparado ao padrão primário 4 ( $p < 0,05$ ). Esse resultado não foi observado para os demais eventos patológicos estudados.

Tabela 8. Análise dos intervalos de classe e risco (*odds ratio*) para margem cirúrgica positiva (PARTIN 2001)

<i>Estágio</i>	OR.	Margem positiva IC 95%	Valor p
T1c	1	-	-
T2a	1	-	>0,05
T2b	1	-	>0,05
T2c	3,8	1,3-10,9	<0,01
<i>Escore Gleason</i>	OR.	Margem positiva IC 95%	Valor p
2-4	1	-	-
5-6	1	-	>0,05
3+4	2,0	1,2-3,5	<0,01
4+3	2,8	1,5-5,4	<0,001
8-10	8,1	3,1-21,7	<0,001
<i>PSA ng/ml</i>	OR.	Margem positiva IC 95%	Valor p
0-2,5	1	-	-
2,6-4	1	-	>0,05
4,1-6	1	-	>0,05
6,1-10	1	-	>0,05
>10	1,9	1,3-3,0	<0,01