

BERNARDO PASSOS SOBREIRO

**CÂNCER DA PRÓSTATA ESTADIO T1c TRATADO POR PROSTATECTOMIA
RADICAL: ESTUDO COMPARATIVO COM TUMORES ESTADIO CLÍNICO T2,
UTILIZANDO VARIÁVEIS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS E SIGNIFICADO
PREDITIVO DO PSA E ESCORE DE GLEASON PRÉ-OPERATÓRIOS NA
EXTENSÃO EXTRACAPSULAR E MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS**

Dissertação 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 Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos

Co-Orientador: Prof. Dr. Donard Augusto Bendhack

CURITIBA

2000



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO

DECLARAÇÃO


Declaro, que o Dr. Bernardo Passos Sobreiro completou os requisitos necessários para obtenção do Grau Acadêmico de Mestre em Clínica Cirúrgica ofertado pela Universidade Federal do Paraná.

Para obtê-los, concluiu os créditos didáticos previstos no Regimento do Programa e apresentou sua dissertação sob título: "CÂNCER DA PRÓSTATA ESTADIO T1c TRATADO POR PROSTATECTOMIA RADICAL: ESTUDO COMPARATIVO COM TUMORES ESTADIO CLÍNICO T2, UTILIZANDO VARIÁVEIS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS E SIGNIFICADO PREDITIVO DO PSA E ESCORE DE GLEASON PRÉ-OPERATÓRIOS NA ESTENSÃO EXTRACAPSULAR E MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS", em tempo hábil.

A dissertação foi defendida nesta data e aprovada pela Comissão Examinadora composta pelos Professores Drs. Mirandolino Mariano - Membro, Marcelo Luiz Bendhack - Membro e Renato Tambara Filho - Presidente.

E, por ser verdade, firmo a presente.

Curitiba, 21 de dezembro de 2000.


Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
em Clínica Cirúrgica da UFPR

Sobreiro, Bernardo Passos

Câncer da próstata estadio T1c tratado por prostatectomia radical : estudo comparativo com tumores estadio clínico T2, utilizando variáveis clínicas e patológicas e significado preditivo do PSA e escore de Gleason pré-operatórios na extensão extracapsular e margens cirúrgicas positivas. – Curitiba, 2000.

f. 83.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos.

Dissertação (Mestrado)/Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

1. Câncer de Próstata. 2. Estadio T1c. 3. Prostatéctomia radical.

I. Título

À minha esposa Aline.

Aos meus pais Sandra e Valter.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. ANTÔNIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS, meu orientador.

Ao Dr. DONARD AUGUSTO BENDHACK, meu co-orientador.

Aos Médicos do Departamento de Urologia do Hospital Nossa Senhora das

Graças, pela colaboração em diversas etapas deste trabalho:

Dr. MARCELO LUIZ BENDHACK;

Dr. EDSON LUIZ MOREIRA;

Dr. LUIZ EDISON SLONGO;

Dr. JOSÉ MAURÍCIO FREHSE;

Dr. LUIZ AUGUSTO BENDHACK;

Dr. NEY D'ALMEIDA FARIA NETO.

SUMÁRIO

	LISTA DE TABELAS.....	vii
	LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
	RESUMO.....	ix
	ABSTRACT.....	x
1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	5
3	ACIENTES E MÉTODO.....	16
3.1	CASUÍSTICA.....	17
3.1.1	Critérios de exclusão do estudo.....	17
3.2	ESTADIAMENTO CLÍNICO.....	18
3.3	TÉCNICA OPERATÓRIA.....	19
3.4	ANÁLISE PATOLÓGICA DAS PEÇAS CIRÚRGICAS.....	20
3.5	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO.....	21
3.6	VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS.....	22
3.6.1	Variáveis pré-operatórias.....	22
3.6.2	Antígeno prostático específico.....	22
3.6.3	Soma do escore de Gleason na biópsia prostática.....	23
3.7	VARIÁVEIS PATOLÓGICAS.....	23
3.7.1	Estadiamento patológico.....	23

3.7.2	Volume tumoral.....	23
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
3.8.1	Banco de dados.....	24
3.8.2	Análise inferencial para variáveis discretas.....	24
3.8.3	Análise inferencial para variáveis contínuas.....	24
3.8.4	Definição do valor do erro alfa.....	25
4	RESULTADOS.....	26
4.1	VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS.....	27
4.2	VARIÁVEIS PATOLÓGICAS.....	28
4.3	PSA E EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA DO TUMOR.....	30
4.4	PSA E MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS.....	31
4.5	GRAU HISTOLÓGICO E EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA DO TUMOR.....	32
4.6	GRAU HISTOLÓGICO E MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS.....	33
5	DISCUSSÃO.....	35
5.1	VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS.....	36
5.1.1	Idade.....	36
5.1.2	Antígeno prostático específico.....	37
5.1.3	Gradação histológica pelo sistema de Gleason.....	38
5.2	VARIÁVEIS PATOLÓGICAS.....	39
5.2.1	Volume tumoral.....	39
5.2.2	Extensão extraprostática do tumor.....	40
5.2.3	Invasão de vesículas seminais.....	41
5.2.4	Margens cirúrgicas positivas.....	43
5.3	VALOR PREDITIVO DO PSA PRÉ-OPERATÓRIO.....	45

5.4	VALOR PREDITIVO DO GRAU HISTOLÓGICO.....	48
6	CONCLUSÕES.....	49
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
	ANEXOS	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	REVISÃO DE LITERATURA DA PREVALÊNCIA DE TUMORES ESTADIO T1C	14
Tabela 2	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM A IDADE	18
Tabela 3	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO CLÍNICO.....	19
Tabela 4	COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ESTADIO T1C E CT2 DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS: IDADE, PSA E HISTOLOGIA TUMORAL.....	28
Tabela 5	COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DOS PACIENTES COM TUMORES ESTADIO T1C E CT2.....	30
Tabela 6	FREQÜÊNCIA DE EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA NOS TUMORES ESTADIO T1C PARA DIFERENTES INTERVALOS DE PSA PRÉ-OPERATÓRIO.....	31
Tabela 7	FREQÜÊNCIA DE MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS NOS TUMORES T1C, DE ACORDO COM O PSA PRÉ-OPERATÓRIO.....	32
Tabela 8	FREQÜÊNCIA DE EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA NOS TUMORES ESTADIO T1C, DE ACORDO COM O GRAU HISTOLÓGICO.....	33
Tabela 9	FREQÜÊNCIA DE MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS NOS TUMORES ESTADIO T1C, DE ACORDO COM O GRAU HISTOLÓGICO.....	34
Tabela 10	INCIDÊNCIA DE MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ACT	-	Alfa ₁ -antiquimiotripsina
DP	-	Desvio-padrão
ERD	-	Exame retal digital
HPB	-	Hiperplasia prostática benigna
MG	-	Alfa ₂ -macroglobulina
PSA	-	Antígeno prostático específico
USTR	-	Ultra-sonografia trans-retal da próstata

RESUMO

Neste trabalho foram comparados pacientes com câncer prostático estadio T1c e cT2, utilizando-se as variáveis: idade do paciente; antígeno prostático específico (PSA) pré-operatório; escore de Gleason na biópsia prostática; volume tumoral e estadiamento patológico. Adicionalmente, foi verificado para pacientes estadio T1c o significado preditivo do PSA pré-operatório e do grau histológico do tumor obtido por biópsia na extensão extraprostática e margens cirúrgicas positivas. Foram incluídos no estudo 150 casos de câncer da próstata estadio T1c (90) e cT2 (60), tratados por prostatectomia radical no período de janeiro de 1996 a agosto de 2000. A média de idade foi de 61,9 ($\pm 5,9$) e 64,1($\pm 7,8$) anos para pacientes estadio T1c e cT2, respectivamente ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças entre tumores T1c e cT2 para as variáveis PSA pré-operatório, grau histológico na biópsia e volume tumoral. Em 61,6% dos pacientes estadio cT2 o tumor era não-confinado à próstata. Para os casos estadio T1c esta cifra foi de 46,6% ($p > 0,05$). Invasão das vesículas seminais ocorreu em 16,6% dos tumores cT2 e em 3,3% dos tumores T1c ($p < 0,05$). A taxa de margens cirúrgicas positivas foi de 55% para os casos estadio cT2 e de 28,8% entre os pacientes estadio T1c ($p < 0,01$). Tumores estadio T1c não diferiram dos tumores cT2 para a maioria dos indicadores utilizados. Verificou-se que pacientes estadio T1c são, em média, mais jovens que pacientes estadio cT2 e que invasão de vesículas seminais e margens cirúrgicas positivas são mais frequentes entre pacientes com tumores estadio cT2. O PSA pré-operatório e o grau histológico não foram preditivos para extensão extraprostática ou margens cirúrgicas positivas para os pacientes com tumores estadio T1c.

ABSTRACT

In this work we have compared patients with prostate cancer T1c and cT2, using the following variables: patient age, preoperative prostate-specific antigen (PSA), Gleason score in prostate biopsy, tumor volume and pathologic staging. Additionally, we have verified in Stage T1c patients the predictive meaning of preoperative PSA and tumor histologic grade by means of biopsy in extraprostatic extension, and positive surgical margins. We have included 150 cases of T1c (90) and cT2 (60) prostate cancer, treated with radical prostatectomy in a period of time from January, 1996 to August, 2000. Age average of patients was 61.9 (± 5.9) and 64.1 (± 7.8) for T1c and cT2 Stage patients, respectively ($p < 0.05$). Differences were not observed between Stage T1c and cT2 tumors in the preoperative PSA, Gleason score in prostate biopsy and tumor volume variables. In 61.6% of cT2 Stage patients the tumor was not confined to prostate. For T1c Stage cases that number was 46.6% ($p > 0.05$). Seminal vesicle invasion occurred in 16.6% of cT2 tumors, and in 3.3% of T1c tumors ($p < 0.05$). The rate of positive surgical margins was 55% for Stage cT2 cases, and 28,8% among Stage T1c patients ($p < 0.01$). Stage T1c tumors did not differ from cT2 tumors in most of the used indicatives. We verified that Stage T1c patients are, on average, younger than Stage cT2 patients, and that invasion of seminal vesicles and positive surgical margins are more frequent among patients with Stage cT2 tumors. Preoperative PSA and histologic grade were not predictive for extraprostatic extension, or positive surgical margins for patients with Stage T1c tumors.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Em países industrializados, o câncer da próstata é uma das neoplasias de maior prevalência entre indivíduos do sexo masculino, sendo superada apenas pelo câncer de pulmão e, em algumas regiões, pelo câncer de pele (MERRIL et al., 1996; BREWSTER et al., 2000; MAJEED et al., 2000). Estatísticas de 1999 estimaram para os Estados Unidos, o diagnóstico de cerca de 180.000 casos novos de câncer da próstata e mais de 35.000 óbitos causados diretamente por essa neoplasia (LANDIS et al., 1999).

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).

O antígeno prostático específico (PSA) é uma proteína sérica, produzida pelo epitélio prostático e pelas glândulas periuretrais do homem, cuja função é liquefazer o coágulo seminal.

Em um primeiro momento, acreditou-se que o PSA não teria utilidade como marcador para o câncer da próstata, devido à sua baixa especificidade. Estudos realizados por STAMEY et al. (1987); OESTERLING et al. (1988) e HUDSON et al. (1989) indicaram que 21 a 86% dos indivíduos com hiperplasia prostática benigna (HPB) possuíam PSA elevado. Porém, a associação entre os níveis séricos do PSA e o risco para presença de câncer da próstata foi demonstrada por trabalhos posteriores (CATALONA et al., 1991; LABRIE et al., 1992; STONE et al., 1994; GANN et al., 1995).

A incorporação da dosagem do PSA sérico à rotina de detecção precoce do câncer da próstata elevou de maneira significativa o número de indivíduos submetidos à biópsia prostática com base unicamente na elevação de seu PSA sérico. 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. Em vista disso, a classificação TNM foi modificada em 1992, sendo criado o estadió T1c, categoria específica para tumores diagnosticados por elevação do PSA (SCHRODER et al., 1992).

Com o câncer da próstata sendo identificado mais precocemente, e com os aperfeiçoamentos técnicos introduzidos por WALSH (1998) na prostatectomia radical retropúbica, surgiu uma tendência ao emprego desta cirurgia como tratamento 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.

Atualmente, grande proporção de pacientes com câncer da próstata tratados por prostatectomia radical pertencem ao estadió clínico T1c. OESTERLING et al. (1993a) relataram um aumento de 743% do número de pacientes com estadió T1c que foram submetidos à cirurgia radical entre 1989 e 1991. STAMEY et al. (1998b), avaliando 896 pacientes submetidos à prostatectomia radical verificaram que tumores estadió T1c correspondiam a 10% dos casos operados em 1988. Em 1996, essa taxa foi de 73%.

Utilizando como critério o grau histológico e o volume tumoral, aproximadamente 80-90% dos tumores prostáticos estadió T1c são considerados significativos e de agressividade biológica comparável aos tumores palpáveis (estadió clínico cT2 - EPSTEIN et al., 1994b; STORMONT et al., 1993; OHORI et al., 1994; MATTHEWS et al., 1995; DOUGLAS et al., 1997). Porém, os trabalhos de LERNER et al. (1996) e GHAVAMIAN et al. (1999) demonstraram que tumores T1c são neoplasias de agressividade biológica intermediária entre tumores incidentais, diagnosticados após ressecções prostáticas e tumores palpáveis.

Na literatura, poucos estudos comparam o PSA pré-operatório, grau histológico e as características patológicas de tumores impalpáveis (estadió T1c) e palpáveis (estadió cT2), e em apenas um trabalho foi avaliado o valor preditivo do PSA pré-operatório e grau histológico sobre o estadiamento patológico somente para neoplasias T1c (COOKSON et al., 1997).

OBJETIVOS

Baseado no exposto, este trabalho tem por objetivos:

1) comparar os pacientes com câncer da próstata estadio T1c, com os pacientes com tumores palpáveis (estadio cT2) que foram submetidos à prostatectomia radical no mesmo período, através dos seguintes indicadores:

Variáveis pré-operatórias:

1a - idade do paciente;

1b - PSA sérico;

1c - escore de Gleason na biópsia prostática.

Variáveis patológicas:

1d - volume tumoral;

1e - estadiamento patológico.

2) verificar, para os tumores estadio T1c, se o PSA sérico pré-operatório e o grau histológico obtido por biópsia prostática possuem significado preditivo para extensão extracapsular ou margens cirúrgicas positivas.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer da próstata é, atualmente, a segunda neoplasia de maior prevalência entre indivíduos do sexo masculino no mundo inteiro, sendo superada apenas pelos tumores malignos do pulmão (LANDIS et al., 1999; BREWSTER et al., 2000; MAJEED et al., 2000).

A incidência do câncer da próstata é bastante variável de país para país, bem como entre grupos étnicos. De acordo com BORING et al. (1992) e TAYLOR et al. (1994), 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 japoneses (39/100.000) e chineses (28/100.000).

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 esta 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 o mais importante: a incorporação da dosagem do antígeno prostático específico sérico (PSA) à rotina de diagnóstico precoce em 1987, por recomendação da *American Cancer Society e 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 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 esta 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, este 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 α_1 -antiquimotripsina e α_2 -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. Esta 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. Isto 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 ultra-sonografia trans-retal 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.

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 (BRAWER et al., 1992; CATALONA et al., 1994; STONE et al., 1994; LITTRUP et al., 1994).

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).

Partindo do princípio 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 COLLINS et al. (1993) e OESTERLING et al. (1993b); o emprego da densidade do PSA, calculada pela razão entre PSA sérico e volume prostático foi proposta 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, ERD considerado não sugestivo para câncer, elevou-se de 10 para 73%;

- c) em 1988, 40% dos pacientes apresentavam doença patologicamente órgão-confinada, 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.

A grande 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 (descrição do sistema TNM 1992 em anexo).

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. LU-YAO et al. (1993), determinando as variações temporais e geográficas do uso da prostatectomia radical a partir dos dados do *Medicare* (EUA), verificaram um aumento de 5,75 vezes na realização dessa cirurgia entre 1984 e 1990.

Como comentado anteriormente, grande parcela de pacientes atualmente 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 estadio T1c representavam cerca de 4% das prostatectomias radicais. Este 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 estadio 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. Isto 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 - REVISÃO DE LITERATURA DA PREVALÊNCIA DE TUMORES ESTADIO T1C

Autor	Nº 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
Soh et al., 1997	754	1989 – 1995	20 - 52
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

Cerca de 80-90% dos tumores prostáticos detectados por meio de elevação do PSA são considerados significativos quando se utiliza, como critério, o volume e o grau histológico. EPSTEIN et al. (1994b), avaliando as características de tumores detectados pelo PSA e utilizando como indicadores de agressividade biológica o volume, o grau histológico e o estadiamento patológico do câncer, afirmaram que os tumores estadio T1c

são similares aos tumores palpáveis (estadio cT2) e não aos pequenos tumores incidentais identificados nos fragmentos de ressecção transuretral da próstata (T1a, T1b), os quais, eventualmente, são tratados de maneira expectante. Outros autores também relataram esta similaridade, em termos de agressividade biológica, entre tumores T1c e cT2 (STORMONT et al., 1993; OHORI et al., 1994; MATTHEWS et al., 1995; DOUGLAS et al., 1997)

Por outro lado, LERNER et al., 1996 e GHAVAMIAN et al., 1999, afirmaram que os tumores T1c representam um grupo intermediário de agressividade biológica entre as neoplasias incidentais e o câncer palpável (cT2).

Apesar da grande importância desse grupo de pacientes com tumores impalpáveis, é observado, na literatura, número relativamente pequeno de publicações descrevendo suas características clínicas e patológicas, bem como são infreqüentes os trabalhos comparativos entre tumores T1c e neoplasias palpáveis (OESTERLING et al., 1993a; STORMONT et al., 1993; EPSTEIN et al., 1994a; EPSTEIN et al., 1994b; OHORI et al., 1994; SCALETSKY et al., 1994; MATHEWS et al., 1995; BRENDLER et al., 1995; LERNER et al., 1996; DOUGLAS et al., 1997; ELGAMAL et al., 1997; CARTER et al., 1997; POUND et al., 1997; HOEDEMAEKER et al., 1997; GHAVAMIAN et al., 1999; RAMOS et al., 1999).

Em apenas um estudo, foi avaliado o impacto do PSA pré-operatório, grau histológico e idade dos pacientes sobre o estadiamento patológico dos tumores T1c (COOKSON et al., 1997).

PACIENTES E MÉTODO

3 PACIENTES E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Foram incluídos, no estudo, 170 pacientes portadores de câncer da próstata clinicamente localizado, tratados primariamente através de prostatectomia radical retropúbica no Departamento de Urologia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, no período compreendido entre janeiro de 1996 e agosto de 2000.

3.1.1 Critérios de exclusão do estudo

Foram excluídos do estudo os pacientes que:

- A) haviam sido tratados com hormonioterapia neoadjuvante – 13 casos;
- B) apresentavam câncer incidental da próstata (diagnóstico na análise patológica dos fragmentos de ressecção transuretral da próstata por hiperplasia benigna – estadios T1a e T1b) – 7 casos.

Assim, de acordo com os critérios adotados, a casuística deste trabalho foi composta por 150 pacientes, cuja idade variou de 45 a 77 anos (tabela 2), sendo a média de 62,8 anos (DP = 6,8).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM A IDADE

Idade	pacientes	%
45 – 55	22	14,6
56 - 60	33	22,0
61 – 65	34	22,7
66 – 70	38	25,4
71 – 75	21	14,0
> 75	2	1,3
Total	150	100,0

3.2 ESTADIAMENTO CLÍNICO

O estadiamento clínico dos pacientes foi realizado 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 (cintilografia óssea, raio-x de tórax, coluna lombosacra e ossos da bacia e tomografia computadorizada da pelve) em pacientes selecionados.

De acordo com os resultados de tais exames, os pacientes da amostra foram divididos em dois grupos de estadiamento clínico (baseado no sistema TNM de 1997 (SOBIN, 1997 – descrição em anexo):

- A) T1c - 90 casos em que o exame retal digital foi considerado não sugestivo para câncer, mas a elevação do PSA sérico foi indicativo da biópsia transretal da próstata;
- B) cT2 – 60 pacientes com exame retal digital sugestivo para câncer da próstata, incluindo, portanto, os tumores cT2a (tumor envolvendo apenas um lobo prostático) e cT2b (tumor envolvendo ambos os lobos).

Na tabela 3, é demonstrada a distribuição da amostra de acordo com o estadiamento clínico.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO CLÍNICO

Estadiamento	pacientes	%
T1c	90	60,0
T2a	25	16,7
T2b	35	23,3
Total	150	100,0

3.3 TÉCNICA OPERATÓRIA

Todos os pacientes foram submetidos à prostatectomia radical retropúbica, de acordo com o descrito por Walsh PC (1998 – descrição e ilustrações das etapas da cirurgia em anexo). Esta abordagem tenta maximizar o resultado oncológico do procedimento, preservando a continência urinária e a função sexual do paciente.

3.4 ANÁLISE PATOLÓGICA DAS PEÇAS CIRÚRGICAS

Os espécimes cirúrgicos foram processados de acordo com a rotina do Departamento de Patologia do Hospital Nossa Senhora das Graças:

- 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 transversal) 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 (se houvesse metástase para este grupo de linfonodos, a cirurgia seria interrompida);

2) a análise habitual, como descrito acima.

3.5 ESTADIAMENTO PATOLÓGICO

O estadiamento patológico foi descrito de acordo com o sistema TNM de 1997 (SOBIN, 1997). Para fins de comparação entre os dois grupos de pacientes (T1c e cT2), foram consideradas as seguintes situações patológicas:

A) doença órgão-confinada: tumor confinado à próstata (estadio pT2a e pT2b);

B) doença não confinada à próstata (estadio pT3), que incluiu os casos de:

1) extensão extraprostática – quando havia presença de células neoplásicas em contato com o tecido periprostático (estadio pT3a);

2) invasão de vesículas seminais (estadio pT3b).

- C) Margem positiva – quando existiam células neoplásicas em contato com a superfície corada da peça.

3.6 VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS

Para fins de descrição e comparação das características clínicas e patológicas dos pacientes com câncer de próstata estadios T1c e cT2, foram consideradas as seguintes variáveis pré-operatórias:

3.6.1 Idade do paciente

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

3.6.2 Antígeno prostático específico

Definimos como PSA pré-operatório, a última dosagem sérica realizada antes do 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.) na totalidade dos pacientes. Neste método, o PSA é expresso em ng/ml, tendo sido estabelecido, como normal, valores entre 0 e 4 ng/ml.

3.6.3 Soma do escore de Gleason da 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.

3.7 VARIÁVEIS PATOLÓGICAS

3.7.1 Estadiamento patológico

A variável estadiamento patológico foi avaliada de acordo com os critérios estabelecidos no item 3.5.

3.7.2 Volume tumoral

Para o cálculo do volume tumoral, utilizamos as medidas dos diâmetros (em cm) do tumor, obtidas na análise patológica da peça cirúrgica. A conversão para centímetros cúbicos foi realizada a partir da fórmula proposta por TERRIS e STAMEY (1987), na qual $\text{volume} = (\text{diâmetro antero-posterior} \times \text{diâmetro súpero-inferior} \times \text{diâmetro transversal} \times \pi) / 6$. Para fins de análise, esta variável foi dicotomizada em:

A) tumores com volume ≤ 12 cc;

B) tumores com volume > 12 cc.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.8.1 Banco de dados

Todas as informações 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.

3.8.2 Análise inferencial para variáveis discretas

Para verificação da associação entre variáveis discretas, foram construídas tabelas de contingência e aplicado o teste de qui-quadrado (*Centers for Disease Control and Prevention e World Health Organization*, 1994).

3.8.3 Análise inferencial para variáveis contínuas

Na comparação entre médias de grupos, foi utilizada análise de variância (*Centers for Disease Control and Prevention e World Health Organization*, 1994)..

3.8.4 Definição do valor do erro alfa (α)

O nível de significância estabelecido para a não aceitação da hipótese nula (H_0) foi de 5%.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS

Na comparação entre os pacientes com tumores estadio clínico T1c e cT2 em relação às variáveis pré-operatórias (tabela 4), foi verificado que:

- A) os pacientes com estadio T1c eram, em média, 2 anos mais jovens que os pacientes com estadio cT2, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,0402$);

- B) a média do PSA pré-operatório foi menor entre os pacientes com estadio T1c, porém essa diferença não foi significativa ($p=0,3990$);

- C) não houve diferença na graduação histológica, avaliada através do sistema de Gleason, entre os tumores T1c e cT2 ($p=0,6115$).

TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES ESTADIO T1C E CT2 DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS: IDADE, PSA E HISTOLOGIA TUMORAL

Variável pré-operatória	Estadio clínico		Valor de p
	T1c (n=90)	cT2 (n=60)	
Média de idade	61,9 (DP=5,9)	64,1 (DP=7,8)	0,0402
Variação	(50 - 74)	(45 - 77)	
Média do PSA sérico (ng/ml)	9,4 (DP=4,7)	10,2 (DP=7,1)	0,3990
Variação	(4,2 - 31,0)	(0,7 - 41,1)	
Escore de Gleason na biópsia			0,6115
2-4	7 (7,7%)	4 (6,6%)	
5-6	73 (81,2%)	46 (76,7%)	
7-10	10 (11,1%)	10 (16,7%)	

4.2 VARIÁVEIS PATOLÓGICAS

Quando comparadas as características patológicas dos dois grupos de pacientes (tabela 5), portadores de tumores impalpáveis ou de palpáveis, foi observado que:

- A) a média de volume do tumor (expressa em cc) foi menor entre os pacientes com tumores impalpáveis; contudo, esta diferença não foi significativa ($p=0,4218$);

- B) quando a variável volume tumoral foi dicotomizada, utilizando-se como ponto de corte 12 cc, foi verificado que tumores com volume acima de 12 cc foram encontrados em 41,6% dos paciente com estadio cT2, enquanto entre os pacientes com estadio T1c essa taxa foi de 28,8%. Não houve, porém, diferença estatisticamente significativa ($p=0,1055$);
- C) em relação à extensão tumoral, foi observado que em 61,6% dos pacientes com estadio cT2 o tumor era não-confinado à próstata. Entre os casos com estadio T1c esta cifra foi de 46,6%), não havendo diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,0714$);
- D) a presença de invasão das vesículas seminais pelo carcinoma prostático foi cerca de 5 vezes mais freqüente entre os pacientes com tumores cT2 (16,6%) em relação aos com tumores T1c (3,3%), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,0044$);
- E) a taxa de margens cirúrgicas positivas foi aproximadamente 2 vezes maior entre os casos com tumores cT2 (55%) quando comparada aos pacientes com tumores T1c (28,8%). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,0013$).

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DOS PACIENTES COM TUMORES ESTADIO T1C E CT2

Variável patológica	Estadio Clínico		Valor de p
	T1c (n=90)	T2 (n=60)	
Média do volume tumoral (cc)	9,3 (DP=8,5)	10,4 (DP=8,9)	0,4218
Variação	(0,3 - 44)	(0,4 - 46)	
Tumor de grande volume			0,1055
≤ 12 cc	64 (71,1%)	35 (58,4%)	
> 12 cc	26 (28,9%)	25 (41,6%)	
Órgão-confinado (pT2)	48 (53,4%)	23 (38,4%)	0,0714
Não órgão-confinado (pT3)	42 (46,6%)	37 (61,6%)	
Invasão de vesículas seminais	3/90 (3,3%)	10/60 (16,6%)	0,0044
Margem cirúrgica positiva	26/90 (28,8%)	33/60 (55%)	0,0013

4.3 PSA E EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA DOTUMOR

Para que fosse possível avaliar a associação entre PSA pré-operatório e a presença de extensão extraprostática do tumor, os pacientes com estadio T1c foram estratificados

em grupos de acordo com o valor de seu PSA sérico (tabela 6). Não foi observada, nesta amostra de pacientes, nenhuma associação entre estas duas variáveis, uma vez que a proporção de casos com estadiopT3 se manteve aproximadamente constante nos diversos níveis de PSA pré-operatório.

TABELA 6 - FREQUÊNCIA DE EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA NOS TUMORES ESTADIO T1C PARA DIFERENTES INTERVALOS DE PSA PRÉ-OPERATÓRIO

Intervalo de PSA (em ng/ml)	Estadiamento patológico	
	pT3	pT2
4.1 – 7	16 (50%)	16 (50%)
7.1 – 10	12 (42,8%)	16 (57,2%)
> 10	14 (46,6%)	16 (53,4%)

$p = 0,8580$

4.4 PSA E MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS

Quando analisada a associação entre PSA pré-operatório e a presença de margens cirúrgicas positivas (tabela 7), foi verificado que não houve diferença nas taxas de margens positivas para os diversos intervalos de PSA sérico ($p=0,8559$).

TABELA 7 - FREQUÊNCIA DE MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS NOS TUMORES ESTADIO T1c, DE ACORDO COM O PSA PRÉ-OPERATÓRIO

Intervalo de PSA (em ng/ml)	Margem cirúrgica	
	Positiva	Negativa
4.1 – 7	10 (31,2%)	22 (68,8%)
7.1 – 10	7 (25%)	21 (75%)
> 10	9 (30%)	21 (70%)

$p = 0,8559$

4.5 GRAU HISTOLÓGICO E EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA DO TUMOR

Para verificar a associação entre grau histológico e extensão extraprostática, os pacientes com tumores estadio T1c foram distribuídos em três grupos, de acordo com o escore de Gleason (tabela 8). Não foi observada diferença nas taxas de estadio patológico pT3 para os diferentes graus histológicos do tumor ($p=0,9580$).

TABELA 8 - FREQUÊNCIA DE EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA NOS TUMORES ESTADIO T1C, DE ACORDO COM O GRAU HISTOLÓGICO

Escore de Gleason	Estadiamento patológico	
	pT2	pT3
2 – 4	4 (57,2%)	3 (42,8%)
5 – 6	39 (53,5%)	34 (46,5%)
7 – 10	5 (50%)	5 (50%)

p = 0,9580

4.6 GRAU HISTOLÓGICO E MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS

As taxas de margem cirúrgica positiva foram estratificadas de acordo com o grau histológico dos tumores T1c (tabela 9). Embora haja tendência a um maior percentual de margens positivas entre os tumores pouco diferenciados (escore de Gleason entre 7 e 10), esta diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,0815).

TABELA 9 - FREQUÊNCIA DE MARGEM CIRÚRGICA POSITIVA NOS TUMORES ESTADIO T1C, DE ACORDO COM O GRAU HISTOLÓGICO

Escore de Gleason	Margem cirúrgica	
	Positiva	Negativa
2 - 4	0 (0%)	7 (100%)
5 - 6	21 (28,7%)	52 (71,3%)
7 - 10	5 (50%)	5 (50%)

p = 0,0815

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS

5.1.1 Idade

A média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico vem sendo reduzida a partir de 1987, com a introdução do PSA na rotina de detecção precoce do câncer da próstata. STAMEY et al. (1998b) observaram uma redução na média de idade de cerca de 3 anos entre 1988 (65,2) e 1996 (61,9). METTLIN et al. (1998) descreveram uma tendência semelhante na comparação de duas séries de pacientes. Houve redução na média de idade de 70,7 anos em 1992 para 68,8 anos em 1995.

Alguns autores verificaram que pacientes em estadio T1c são, em média, mais jovens que os pacientes com tumores palpáveis ao diagnóstico (cT2). COOKSON et al. (1997), estudando uma série de 638 pacientes submetidos à prostatectomia radical, relataram diferença na média de idade entre pacientes estadio T1c e cT2 de cerca de dois anos (60 e 62 anos, respectivamente). RAMOS et al. (1999), comparando as características clínicas e patológicas de 1620 pacientes com câncer da próstata clinicamente localizado, observaram uma associação entre média de idade e estadiamento clínico, sendo os pacientes em estadio T1c (61 anos) mais jovens que os em estadio cT2a (62 anos) e cT2b (64 anos).

Por outro lado, LERNER et al. (1996), analisando uma série de 2203 prostatectomias radicais realizadas na *Mayo Clinic* (EUA) entre 1987 e 1991, não encontraram diferenças em relação à média de idade dos pacientes de acordo com o estadio clínico. Uma média de idade de 67 anos foi relatada para pacientes em estadio T1c, cT2a, cT2b.

Na presente série, houve associação entre idade e estadiamento clínico, sendo que os pacientes com estadio T1c foram, em média, 2 anos mais jovens que os pacientes com tumores palpáveis ($p=0,0402$).

5.1.2 Antígeno prostático específico

No presente estudo, não foi percebida diferença estatisticamente significativa entre as médias do PSA pré-operatório de pacientes com tumores estadio T1c (9,4 ng/ml) e cT2 (10,2 ng/ml).

Dados da literatura são controversos quando se compara a média de PSA pré-operatório entre tumores palpáveis e não-palpáveis, mas um maior número de trabalhos indicam não haver diferença entre os dois grupos. COOKSON et al. (1997), em estudo comparativo entre tumores T1c e cT2, relataram uma média de PSA pré-operatório de 11 ng/ml, idêntica para tumores palpáveis e não-palpáveis. STAMEY et al. (1998a), avaliando uma série de 791 casos de câncer da próstata clinicamente localizado, constataram que a média de PSA no pré-operatório foi de 8,4 ng/ml para pacientes em estadio T1c e aproximadamente 7 ng/ml para os casos com estadio cT2 ($p>0,05$). GHAVAMIAN et al. (1999), analisando dados de 4453 pacientes submetidos à prostatectomia radical na *Mayo Clinic* (EUA) entre 1987 e 1995, não observaram diferença estatisticamente significativa na média do PSA pré-operatório entre pacientes com tumores T1c e cT2. Dados similares foram descritos por RAMOS et al. (1999), sendo a média do PSA pré-operatório para os estadios T1c e cT2 de 8 ng/ml e 9 ng/ml, respectivamente ($p>0,05$).

Entretanto, STORMONT et al (1993), avaliando os dados de um estudo caso-controle, em que foram pareados 60 pacientes estadio T1c com 60 pacientes estadio cT2, verificaram que a mediana do PSA pré-operatório foi inferior entre os pacientes estadio cT2 (4,6 ng/ml), quando comparados aos casos com estadio T1c (12,3 ng/ml), sendo esta diferença bastante significativa ($p<0,001$).

Por outro lado, MATTHEWS et al. (1995), analisando as características clínicas de 100 pacientes submetidos à prostatectomia radical, constataram que a média de PSA pré-operatório dos tumores estadio T1c (11,8 ng/ml) foi inferior à dos tumores estadio cT2 (14,1 ng/ml).

5.1.3 Graduação histológica pelo sistema de Gleason

Diversos sistemas de graduação histológica foram desenvolvidos para o câncer da próstata, com o objetivo de prever o estadiamento patológico e o prognóstico. O sistema mais comumente utilizado é o proposto por GLEASON et al. (1974), o qual apresenta relação direta com o estadiamento patológico.

PARTIN et al. (1993), estudando a associação entre escore de Gleason obtido na biópsia prostática e o estadiamento patológico final do tumor em uma série de 703 pacientes, observaram que, para um escore entre 2-4, 77% dos casos apresentavam doença órgão-confinada (pT2). Essa taxa foi de 13% para os casos com escore de Gleason entre 8-10. Com relação à invasão de vesículas seminais, foi relatada uma taxa de 3% entre os pacientes com escore de Gleason inferior ou igual a 4. Uma cifra 7 vezes maior foi descrita para os casos com escore de Gleason igual ou superior a 8. Metástases para os linfonodos obturadores foram detectadas em apenas 1% dos pacientes com escore de Gleason entre 2-4. Para os casos com escore de Gleason maior ou igual a 8, essa cifra foi de 42%.

Estudos de análise multivariada indicam que o escore de Gleason é o fator isolado mais importante como preditivo da extensão da doença (EPSTEIN et al., 1993b; BLACKWELL et al., 1994; D'AMICO et al., 1995; TERRIS et al., 1995).

EPSTEIN et al. (1995) sugeriram que qualquer novo fator prognóstico seja comparado ao escore de Gleason, antes de ser utilizado na prática clínica.

Na presente série, não foi encontrada diferença entre os tumores T1c e cT2 em relação ao grau histológico. Para os dois grupos, os tumores moderadamente

diferenciados (soma do escore de Gleason entre 5 e 6) foram os de maior frequência, seguidos pelos tumores pouco diferenciados (soma do escore de Gleason entre 7 e 10) e tumores bem diferenciados (soma do escore de Gleason entre 2 e 4).

Na revisão de literatura, encontramos apenas dois estudos comparando o grau histológico do tumor na biópsia prostática de acordo com o estadiamento clínico. MATTHEWS et al. (1995), avaliando a média do escore de Gleason entre pacientes com estadio T1c (6,4) e T2c (6,6), não verificaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Resultado semelhante foi descrito por COOKSON et al. (1997), analisando uma série de 407 pacientes submetidos à prostatectomia radical no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (EUA) no qual não foi observada diferença na distribuição dos tumores T1c e cT2 em relação ao grau histológico.

5.2 VARIÁVEIS PATOLÓGICAS

5.2.1 Volume tumoral

Foi proposto por McNEAL (1969) que o câncer da próstata intracapsular cresce com um padrão de duplicação constante, adquirindo heterogeneidade celular e, eventualmente, capacidade metastática como resultado de seu grande volume. Desde então, diversos estudos têm confirmado que o volume tumoral está associado ao estadiamento patológico, grau histológico na patologia, margens cirúrgicas e progressão da doença após a prostatectomia radical (STAMEY et al., 1988; VILLERS et al., 1990; McNEAL, 1992; BLACKWELL, 1994; D'AMICO et al., 1997; RENSHAW et al., 1998).

No entanto, uma das maiores limitações do uso do volume tumoral, como fator prognóstico isolado do estadiamento patológico, é a inexistência de métodos suficientemente acurados e não invasivos para sua determinação (HUMPHREY et al., 1997).

Na presente série, não foi observada diferença entre as médias de volume tumoral obtidas na análise patológica da peça cirúrgica para tumores em estadio T1c (9,3 cc) e cT2 (10,4 cc).

Quando comparada a taxa de tumores de grande volume (>12cc) entre os pacientes em estadio T1c e cT2, também não foi verificada diferença estatisticamente significativa.

Estes achados são similares ao descrito por LERNER et al. (1996), em que a média de volume para tumores T1c (4 cc) não diferiu do observado para os tumores cT2 (6,1cc).

STAMEY et al. (1998a), comparando a média de volume tumoral entre os estadios clínicos (classificação TNM de 1992) T1c (2,4cc) e cT2a (1,8cc), cT2b (4,1cc) e cT2c (5,5cc), observaram um aumento progressivo do volume tumoral de acordo com o estadiamento. Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

HUMPHREY et al. (1996), analisando as características patológicas de 100 pacientes submetidos à prostatectomia radical, relataram uma média de volume tumoral de 1,9 cc para os pacientes com estadio T1c. Entre os pacientes estadio cT2, essa média foi de 1,7 cc.

5.2.2 Extensão extraprostática do tumor

A maior probabilidade de cura do câncer da próstata após a prostatectomia radical encontra-se no grupo de pacientes com doença órgão-confinada e com margens cirúrgicas negativas (VAN DEN OUDEN et al., 1993; PAULSON, 1994; OHORI et al., 1995; BOSTWICK et al., 1996).

EPSTEIN et al. (1993c), estudando a taxa de progressão do câncer da próstata em 507 pacientes estadio cT2 submetidos à prostatectomia radical, observaram que a extensão extracapsular (pT3) esteve associada a um pior prognóstico em relação aos casos de doença confinada à próstata (pT2).

No presente trabalho, verificamos que 46,6% dos tumores T1c apresentavam extensão extracapsular, enquanto entre os tumores cT2, este percentual foi de 61,6%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,0714$).

BRENDLER (1995), analisando os dados de cinco séries de tumores T1c, verificou uma taxa de extensão extracapsular de 30-50%. Resultados similares foram descritos por STORMONT et al. (1993), que relataram uma taxa de extensão extracapsular de 30% entre pacientes com tumores não-palpáveis. DOUGLAS et al. (1997), descrevendo as características patológicas de 67 pacientes com tumores T1c, observaram uma taxa de 54% de extensão extraprostática.

MATTHEWS et al. (1995), comparando a taxa de doença não confinada à próstata entre tumores T1c (36%) e cT2 (51%), não observaram diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$). Dados do estudo de COOKSON et al. (1997) também não apontaram diferenças entre as taxas de extensão extracapsular entre tumores T1c (45,8%) e cT2 (53,3%).

Assim sendo, os percentuais obtidos na presente série estão de acordo com a literatura para as taxas de extensão extracapsular entre tumores T1c. Da mesma forma, para a não existência de diferenças na incidência de extensão extracapsular entre os tumores palpáveis e não palpáveis.

5.2.3 Invasão de vesículas seminais

A invasão das vesículas seminais tem sido associada ao mau prognóstico após o tratamento local do câncer da próstata. Estima-se um risco de recorrência ou progressão da doença de 50% para este grupo de pacientes após a prostatectomia radical (EPSTEIN et al., 1993a; VAN DEN OUDEN et al., 1993; OHORI et al., 1995; D'AMICO et al., 1995; CONNOLLY et al., 1996; BOSTWICK et al., 1996). Além disso, a invasão de vesículas seminais costuma ser acompanhada de outros fatores de mau prognóstico, tais como: alto grau histológico, grande volume tumoral, margens cirúrgicas positivas e

metástases para linfonodos (EPSTEIN et al., 1993a; VAN DEN OUDEN et al., 1993; BOSTWICK et al., 1996; TEFFILLI et al., 1998).

Na presente série, constatamos uma taxa cerca de 5 vezes maior de invasão de vesículas seminais entre os pacientes com tumores palpáveis (cT2, 16,6%), quando comparados aos pacientes estadio T1c (3,3%).

STORMONT et al. (1993), descrevendo uma série de 60 pacientes com tumores não-palpáveis, relataram uma taxa de invasão de vesículas seminais de 5%.

BRENDLER (1995), em artigo de revisão comparando tumores estadio T1c com tumores diagnosticados incidentalmente em pacientes submetidos à cistoprostatectomia, verificou a ocorrência de invasão de vesículas seminais em 5-10% dos casos de tumores T1c.

DOUGLAS et al. (1997), estudando as características patológicas de 67 pacientes estadio T1c, observaram a existência de invasão das vesículas seminais em 5 casos (7%).

KATTAN et al. (1997), avaliando o valor preditivo do estadiamento clínico no estadiamento patológico final de 697 pacientes, referiram uma taxa de invasão de vesículas seminais de 9% para pacientes em estadio T1c; de 8%, para o estadio cT2a; 21%, para o estadio cT2b e 20%, para tumores em estadio cT2c (classificação TNM de 1992).

D'AMICO et al. (1998), analisando uma série de 862 pacientes submetidos à prostatectomia radical para o tratamento do câncer da próstata clinicamente localizado, descreveram um aumento progressivo na taxa de invasão de vesículas seminais de acordo com o estadiamento clínico. Assim, pacientes com tumores T1c apresentaram uma incidência de 4%, enquanto para os casos em estadio (classificação TNM 1992) cT2a, cT2b e cT2c, esses valores foram de 4, 19 e 20%, respectivamente. Tendência similar foi identificada por RAMOS et al. (1999) em trabalho comparativo entre tumores palpáveis (cT2) e não palpáveis (T1c), no qual a taxa de invasão de vesículas seminais foi de 5% para os tumores T1c, e de 11% para os tumores cT2.

As incidências de invasão de vesículas seminais para os estadios T1c e cT2 da presente série está de acordo com o descrito na literatura. A frequência mais elevada de

invasão de vesículas seminais entre os pacientes com tumores estadio cT2 pode estar relacionada ao maior volume destes tumores. Embora essa diferença não tenha significado estatístico, os tumores cT2 foram, em média, 1cc maiores que os T1c. Também a frequência de tumores de grande volume (>12cc) foi 12,8% maior entre os tumores palpáveis, quando comparados aos não-palpáveis.

5.2.4 Margens cirúrgicas positivas

A incidência de margens positivas na prostatectomia radical varia na literatura entre 16 – 36,7% (tabela 10).

TABELA 10 - INCIDÊNCIA DE MARGENS CIRÚRGICAS POSITIVAS

Autor	Nº pacientes	Período	Incidência (%)
Paulson, 1994	895	1973 - 1993	25
D'amico, 1995	327	1989 - 1993	30
Ohuri, 1995	478	1983 - 1992	16
Epstein, 1996a	562	1994 – 1995	16
Smith, 1996	100	1990 - 1993	30
Watson, 1996	215	1991 - 1994	34
Blute, 1997	2712	1987 - 1995	26
Fesseha, 1997	590	1990 – 1994	36,7
Gaylis, 1998	116	1990 - 1996	17,2
Stamey, 1998b	896	1988 – 1996	24,7
Presente série	150	1996 - 2000	39,3%

Muitos fatores são responsáveis pelas diferenças na incidência de margens positivas entre os diversos estudos. Entre eles, podemos destacar o processo de seleção dos pacientes, a técnica cirúrgica utilizada e a forma de análise do espécime cirúrgico realizada pelo patologista.

Dados da literatura indicam que a presença de margem cirúrgica positiva é um fator de mau prognóstico. A relação entre margem cirúrgica positiva e progressão da doença em 5 anos após a prostatectomia radical foi descrita por VAN DEN OUDEN et al. (1993), OHORI et al. (1995) e EPSTEIN et al. (1996a). O percentual de pacientes com margens cirúrgicas negativas livres de progressão da doença em 5 anos variou de 80,9 – 83%. Para os pacientes com margens positivas, essa taxa foi de 50 – 64%. PAULSON (1994), analisando uma série de 610 pacientes operados na *Duke University*, observou que apenas 38% dos casos com margens cirúrgicas positivas não apresentavam progressão da doença após 10 anos de seguimento.

Na revisão de literatura da presente série, verificamos que a menor taxa de margens cirúrgicas positivas para pacientes em estadió T1c foi relatada por OHORI et al. (1995), os quais obtiveram uma incidência de 7%. O maior valor foi observado por DOUGLAS et al. (1997), que verificaram uma taxa de 46% entre 67 pacientes submetidos a prostatectomia radical. Porém, uma incidência entre 20-30% é o mais comumente descrito (OESTERLING et al. (1993), 34%; SCALETSKY et al. (1994), 26%; EPSTEIN et al. (1994b), 17%; ELGAMAL et al. (1997), 34%; RAMOS et al. (1999), 20%.

A incidência de 28,8% de margens cirúrgicas positivas observada entre os pacientes com estadió T1c da presente série, está de acordo com o descrito na literatura. Entre os tumores cT2, foi verificada uma taxa de 55%.

EPSTEIN (1996b) referiu que tumores não palpáveis estavam associados com melhores resultados patológicos, sendo em sua maior parte confinados à próstata, de menor grau e menor volume, quando comparados aos tumores cT2.

Por outro lado, STORMONT et al. (1993), comparando 60 pacientes estadió T1c com 60 pacientes estadió cT2, não observaram diferenças significativas entre as

características patológicas dos dois grupos. Resultados similares foram descritos por MATTHEWS et al. (1995) e COOKSON et al. (1997).

5.3 VALOR PREDITIVO DO PSA PRÉ-OPERATÓRIO

Diversos estudos têm demonstrado uma associação entre os níveis do PSA sérico de pacientes com câncer da próstata e o estadiamento clínico e patológico (ERCOLE et al., 1987; STAMEY et al., 1987; OESTERLING et al., 1988; CATALONA et al., 1991; PARTIN et al., 1993, HERING e SROUGI, 1995).

Mais recentemente, LERNER et al. (1996) verificaram que cerca de 70% dos tumores são órgão-confinados, quando a dosagem do PSA pré-operatório era igual ou inferior a 4 ng/ml. Essa taxa foi de 33% para os pacientes com PSA entre 10 e 20 ng/ml. D'AMICO et al. (1998) obtiveram resultados semelhantes, sendo que em 83% dos casos com PSA inferior ou igual a 4 ng/ml, os tumores eram confinados à próstata. Essa cifra foi aproximadamente a metade para pacientes com PSA superior a 20 ng/ml (35%). Em relação à invasão de vesículas seminais, o autor verificou que esta foi 6 vezes mais freqüente entre os pacientes com PSA superior a 20 ng/ml (30%), quando comparada aos pacientes com PSA entre 4 e 10 ng/ml (5%).

WATSON et al. (1996), estudando a associação entre PSA pré-operatório e margens cirúrgicas positivas, relataram que a incidência de margens positivas foi duas vezes maior para os pacientes com PSA entre 10 e 20 ng/ml (16%), quando comparada aos casos com PSA igual ou inferior a 4 ng/ml (8%).

Os níveis de PSA dosados no pré-operatório estão diretamente relacionados ao volume do tumor (STAMEY et al., 1987). Porém, outras variáveis também exercem influência sobre o PSA sérico, dificultando, assim, a interpretação do PSA pré-operatório como prognóstico do estadiamento patológico. O volume de tecido hiperplásico benigno na glândula e o grau histológico do tumor são as principais variáveis que afetam a relação

PSA - volume tumoral (PARTIN et al., 1990). A contribuição do tecido hiperplásico benigno para o nível sérico total do PSA foi estimada como sendo de 0,15 ng/ml por grama de tecido (STAMEY et al., 1987), quando se utiliza o teste monoclonal (*Hybritech*, San Diego, Califórnia, USA). Uma medida acurada da fração de PSA produzida pelo tecido hiperplásico não é possível em base individual, uma vez que apenas o componente epitelial é fonte de PSA, sendo que sua quantidade em relação ao estroma é variável e não pode ser medida por métodos não-invasivos.

PARTIN et al. (1990) demonstraram que uma grande parte dos pacientes com doença em estadio clínico avançado (cT2b, cT3) possuíam tumores de alto grau e grande volume, e que estes tumores produziam uma quantidade menor de PSA por grama de tecido neoplásico. Além disso, a heterogeneidade do câncer da próstata em relação ao grau histológico impossibilita a utilização do PSA pré-operatório como fator prognóstico acurado do estadiamento patológico.

De modo geral, a maioria dos pacientes (70 a 80%) com PSA inferior ou igual a 4 possuem doença patologicamente confinada a próstata. Essa taxa é reduzida para cerca de 50%, quando o PSA pré-operatório é superior a 10 ng/ml. Metástase para linfonodos são observadas em aproximadamente 75% dos pacientes em que a dosagem do PSA foi superior a 50 ng/ml anteriormente à cirurgia (PARTIN et al., 1993).

Na presente série, não foi observada associação entre diferentes níveis de PSA pré-operatório, estadiamento patológico e margens cirúrgicas positivas para os pacientes com tumores T1c. Uma possível explicação para esse dado é que os tumores T1c representam um grupo heterogêneo em relação às suas características patológicas.

A quase totalidade dos autores concordam que os tumores T1c são tumores clinicamente significativos, devendo ser tratados da mesma forma que o câncer estadio cT2. Porém existem divergências quando se comparam as características clínicas e patológicas das neoplasias T1c e cT2. Para EPSTEIN et al, 1994b; LERNER et al, 1996 e GHAVAMIAN et al, 1999, os tumores T1c representam um grupo intermediário entre as neoplasias incidentais e o câncer palpável. Já para STORMONT et al., 1993; MATTHEWS et al., 1995 e DOUGLAS et al., 1997, os tumores T1c não apresentam

diferenças significativas em suas características clínicas e patológicas, quando comparados aos estadios cT2.

Foi encontrado, na literatura, apenas um trabalho em que foi estudado o impacto de diferentes níveis de PSA pré-operatório, grau histológico e idade do paciente sobre estadiamento patológico (variável dicotomizada em pT2 e pT3) e margens cirúrgicas positivas para tumores estadio T1c (COOKSON et al., 1997). Inicialmente, esse autor testou, dentro de um modelo de análise bivariada, a existência de associação entre as variáveis descritas acima. Assim, pacientes com PSA pré-operatório > 20 ng/ml apresentavam uma taxa de 73% de margens positivas, sendo que esse valor foi de 22% entre os pacientes com PSA entre 4,1 e 7 ng/ml ($p < 0,05$). Uma associação consistente também foi observada entre PSA pré-operatório e estadiamento patológico. Para os casos com PSA entre 4,1 e 7 ng/ml a incidência de doença órgão-confinada foi de 72%. Este percentual foi de 18% para os casos com PSA > 20 ng/ml ($p < 0,05$). As variáveis idade e grau histológico não foram associadas ao estadiamento patológico e margens cirúrgicas positivas. Utilizando regressão logística múltipla, o PSA pré-operatório se manteve significativo, e o autor concluiu ser o PSA pré-operatório um fator prognóstico importante do estadiamento patológico e margens cirúrgicas positivas para os pacientes com tumores T1c.

No presente estudo, não empregamos análise multivariada, uma vez que não foi observada associação entre PSA pré-operatório, estadiamento patológico e margens cirúrgicas positivas na análise bivariada ($p > 0,05$). Desta forma, acreditamos que estudos adicionais devam ser realizados para definir os fatores prognósticos das características patológicas desse grupo de tumores.

5.4 VALOR PREDITIVO DO GRAU HISTOLÓGICO

Apesar de existirem diversos estudos demonstrando a importância do grau histológico do tumor como fator preditivo isolado mais importante da extensão da doença (EPSTEIN et al., 1993b; BLACKWELL et al., 1994; D'AMICO et al., 1995; TERRIS et al, 1995), não encontramos, na literatura, trabalhos que confirmassem essa associação somente para tumores estadio T1c.

Na presente série, o grau histológico obtido através de biópsia prostática não foi fator preditivo de extensão extracapsular ou de margens cirúrgicas positivas. Esse resultado está de acordo com os dados obtidos por COOKSON et al. (1997), em cujo modelo de análise multivariada, incluindo o grau histológico, idade do paciente e PSA pré-operatório, apenas esse último foi fator preditivo da extensão da doença.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. Na comparação entre tumores prostáticos estadio T1c e cT2 conclui-se que:

1a - Idade – pacientes com câncer da próstata diagnosticado com base na elevação do PSA sérico são, em média, dois anos mais jovens que pacientes com tumores palpáveis.

1b - PSA pré-operatório – não há diferença na média do PSA pré-operatório entre tumores estadio T1c e cT2.

1c - Escore de Gleason na biópsia – tumores T1c e cT2 são similares em relação ao grau histológico.

1d - Volume tumoral - não existem diferenças na média de volume tumoral e percentual de tumores de grande volume (>12cc) entre pacientes estadio T1c e cT2.

1e - Estadiamento patológico - a taxa de extensão extraprostática do tumor é igual para ambos os grupos. Invasão de vesículas seminais e margens cirúrgicas positivas são mais frequentes entre tumores estadio cT2

2. O PSA pré-operatório e o grau histológico não são preditivos para extensão extraprostática ou margens cirúrgicas positivas para os pacientes com tumores estadio T1c.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

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.

BLACKWELL, K.L. et al. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate antigen cancer density. **J. Urol.**, v.151, n.6, p.1566-1570, 1994.

BLENDER, C.B. Characteristics of prostate cancer found with early detection regimens. **Urology**, v.46, n.3, suplemento A, p.71-76, 1995.

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

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.

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.

CARTER, H.B. et al. Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. **J. Urol.**, v.157, n.6, p.2206-2209, 1997.

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.; 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.

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.

CONNOLLY, I. et al. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristic in size, location and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. **Urology**, v.47, n.2, p.225-228, 1996.

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. Calculated prostate cancer volume: The optimal predictor of actual Cancer volume and pathologic stage. **Urology**, v.49, n.3, p.385-391, 1997.

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.

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.

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.

EPSTEIN, J.I.; CARMICHAEL, M.; PARTIN, A.W. OA-519 (Fatty acid synthase) as an independent predictor of pathologic stage in adenocarcinoma of the prostate. **Urology**, v.45, n.1, p.81-86, 1995.

EPSTEIN, J.I.; PARTIN, A.W.; SAUVAGEOT, J. Prediction of progression following radical prostatectomy: A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. **Am. J. Surg. Pathol.**, v.20, n.3, p.286-292, 1996a.

EPSTEIN, J.I. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. **Urologic Clin. N. America**, v.23, n.4, p.651-663, 1996b.

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.

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.

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.

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

HERING, F.L.; SROUGI, M. Adenocarcinoma de próstata: correlação entre valor do PSA pré-operatório, doença extraprostática e progressão do tumor. **J. Bras. Urol.**, v.21, n.2, p.51-53, 1995.

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.

HUMPHREY, P.A.; VOLLMER, R.T. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. **Mod. Pathol.**, v.10, n.4, p.326-333, 1997.

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.

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 alpha₁-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. Origin and development of carcinoma in the prostate. **Cancer**, v.23, n.3, p.24-34, 1969.

MCNEAL, J.E. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma of the prostate: Relationship to local and distant spread. **Hum. Pathol.**, v.23, n.3, p.258-163, 1992.

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.; LEE, F.; DRAGO, J. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. **Cancer**, v.67, n.12, p.2949-2957, 1991

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.

OHORI, M. et al. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnosis tests. **J. Urol.**, v.152, n.5, p.1714-1720, 1994.

OHORI, M. et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **J. Urol.**, v.154, n.5, p.1818-1824, 1995.

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.

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.

PARTIN, A.W.; CARTER, H.B.; CHAN, D.W. Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. **J. Urol.**, v.143, n.4, p.747-752, 1990.

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.

PAULSON, D.F. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. **J. Urol.**, v.152, n.5, p.1826-1830, 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

SOBIN, L.H. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 5. ed., New York, John Wiley & Sons, 1997, 227 p.

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. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. **J. Urol.**, v.139, n.6, p.1235-1241, 1988.

STAMEY, T.A. et al. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. **J. Urol.**, v.159, n.6, p.2009-2012, 1998a.

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.

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.

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.

STORMONT, T.J. et al. Clinical stage B0 or T1c prostate cancer : nonpalpable disease Identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. **Urology**, v.41, n.1, p.3-8, 1993.

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.

TERRIS, M.K.; STAMEY, T.A. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. **J. Urol.**, v.145, n.6, p.984-988, 1987.

TERRIS, M.K.; HANEY, D.J.; JOHNSTONE, I.M. Prediction of prostate cancer volume using prostate specific antigen levels, transrectal ultrasound and systematic sextant biopsies. **Urology**, v.45, n.1, p.75-80, 1995.

TIBBLIN, G.; WELIN, L.; BERGSTRON, R. 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.

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.

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.

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.

WALSH, P.C. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. **J. Urol.**, v.160, n.6, p.2418-2424, 1998.

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.

ANEXOS

ANEXO 1 CLASSIFICAÇÃO TNM, 1992

T	Descrição
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável e não visível por meio de exames de imagem.
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.
T2	Tumor confinado à próstata.
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.
T3	Tumor se estende além da cápsula prostática.
T3a	Extensão extraprostática unilateral.
T3b	Extensão extraprostática bilateral.
T3c	Tumor invade a(s) vesícula(s) seminal(is).
T4	Tumor invade outras estruturas além das vesículas seminais.
T4a	Tumor invadindo colo vesical, e/ou esfíncter externo, e/ou reto.
T4b	Tumor invade músculo elevador e/ou é fixo à pelve.
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Sem metástases para linfonodos regionais.
N1	Metástase em linfonodo solitário ≤ 2 cm.
N2	Metástase em linfonodo solitário > 2 e ≤ 5 cm, ou múltiplos linfonodos ≤ 5 cm.
N3	Metástase para linfonodo ≥ 5 cm.
MX	Presença de metástases à distância não pode ser avaliada.
M0	Sem metástases à distância.
M1	Metástases à distância.
M1a	Envolvimento de linfonodos regionais.
M1b	Acometimento ósseo.
M1c	Metástases para outros órgãos (pulmões, fígado e etc.).

ANEXO 2 CLASSIFICAÇÃO TNM, 1997

T	Descrição
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável e não visível por meio de exames de imagem.
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.
T2	Tumor confinado à próstata.
T2a	Tumor envolvendo um lobo prostático.
T2b	Tumor acometendo os dois lobos prostáticos.
T3	Tumor se estende além da cápsula prostática.
T3a	Extensão extraprostática unilateral ou bilateral.
T3b	Tumor invade a(s) vesícula(s) seminal(is).
T4	Tumor invade outras estruturas além das vesículas seminais.
T4a	Tumor invadindo colo vesical, e/ou esfíncter externo, e/ou reto.
T4b	Tumor invade músculo elevador e/ou é fixo à pelve.
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Sem metástases para linfonodos regionais.
N1	Metástase em linfonodo solitário ≤ 2 cm.
N2	Metástase em linfonodo solitário > 2 e ≤ 5 cm, ou múltiplos linfonodos ≤ 5 cm.
N3	Metástase para linfonodo ≥ 5 cm.
MX	Presença de metástases à distância não pode ser avaliada.
M0	Sem metástases à distância.
M1	Metástases à distância.
M1a	Envolvimento de linfonodos regionais.
M1b	Acometimento ósseo.
M1c	Metástases para outros órgãos (pulmões, fígado e etc.).

ANEXO 3 DESCRIÇÃO E ILUSTRAÇÕES

DAS ETAPAS DA PROSTATECTOMIA RADICAL RETROPÚBICA

- A) após a anestesia geral, o paciente é colocado em posição supina na mesa cirúrgica, sendo realizada flexão parcial da mesma, seguida de uma leve inclinação da cabeceira (posição de Trendelenburg). A antisepsia e colocação dos campos operatórios é feita de maneira habitual. Um cateter de Foley n.º. 18 Fr é introduzido até a bexiga. O balão é inflado com 30 ml de solução salina, e conectado a um sistema de drenagem estéril fechado;
- B) é realizada uma incisão na linha média que se inicia cerca de 5 cm abaixo da cicatriz umbilical e se estende até o púbis. Os músculos retos abdominais são separados na linha média, e a fáscia transversalis é seccionada para expor o espaço de Retzius. O peritônio é mobilizado superiormente, permitindo acesso aos vasos ilíacos;
- C) a dissecação dos linfonodos pélvicos é realizada bilateralmente como parte do estadiamento, a qual não possui valor terapêutico, e deve ser limitada à retirada dos linfonodos que se situam no ângulo formado pela bifurcação da artéria ilíaca comum e ao longo do nervo obturador;

- D) após a linfadenectomia, a bexiga é tracionada superiormente, permitindo a exposição da superfície anterior da próstata. O tecido fibroadiposo que se situa na superfície prostática é cuidadosamente removido para que sejam visualizados a fáschia endopélvica, os ligamentos pubo-prostáticos e o ramo superficial da veia dorsal. A fáschia endopélvica é então incisada bilateralmente, na sua porção inferior e lateral aos ligamentos pubo-prostáticos (figura 1). Essa incisão é então prolongada até os ligamentos pubo-prostáticos e, por meio de dissecação digital, o músculo elevador do ânus é liberado da superfície lateral da próstata até o ápice prostático;
- E) os ligamentos pubo-prostáticos são seccionados, permitindo uma ampliação do espaço entre a próstata e o púbis. Neste momento, deve ser identificada a superfície lateral da uretra, por meio da palpação do catéter de Foley. Anteriormente ao catéter está situado o ramo principal da veia dorsal, que deve ser ligado. Uma pinça de McDougal é delicadamente passada através do plano avascular entre a superfície anterior da uretra e a superfície posterior do ramo principal da veia dorsal (figura 2), o qual é ligado com fio de Vicryl n°. 0 e seccionado (figura 3).
- F) com a secção do ramo principal da veia dorsal, a superfície anterior da uretra é visualizada e seccionada distalmente à junção próstato-uretral, expondo o cateter de Foley. Neste momento, três a quatro pontos de fio Vicryl n° 3-0, para a anastomose uretro-vesical, são passados no coto distal da uretra, em sua porção anterior (figura 4);

- G) uma secção completa da uretra membranosa é seguida pela dissecção anterior da próstata. O músculo retouretral é dividido e os pedículos laterais da próstata são ligados e seccionados. Nesta etapa, a próstata pode ser tracionada superiormente e as vesículas seminais são visualizadas (figura 5);
- H) concluída a dissecção anterior da próstata, é realizada uma incisão através da parede vesical, superiormente à junção próstato-vesical. Esta incisão irá se estender posteriormente, de modo que a próstata possa ser separada completamente da bexiga (figura 6);
- I) As vesículas seminais são dissecadas, e os ductos deferentes ligados e seccionados. A peça é retirada e o colo vesical reconstruído com pontos separados de fio Vicryl n.º. 2-0 (figura 7). A mucosa vesical é evertida igualmente com pontos separados de fio Vicryl n.º. 2-0. A eversão da mucosa vesical tem como objetivo a redução da taxa de estenose da anastomose vésico-uretral (figura 8);
- J) os pontos posteriores e anteriores da anastomose vésico-uretral são passados e um cateter de Foley n.º. 18 Fr é introduzido por via transuretral na bexiga. As suturas são então amarradas, concluindo a reconstrução do trato urinário inferior (figura 9). Após a colocação de dois drenos suctor n.º. 4.8, a parede abdominal é fechada de modo habitual.

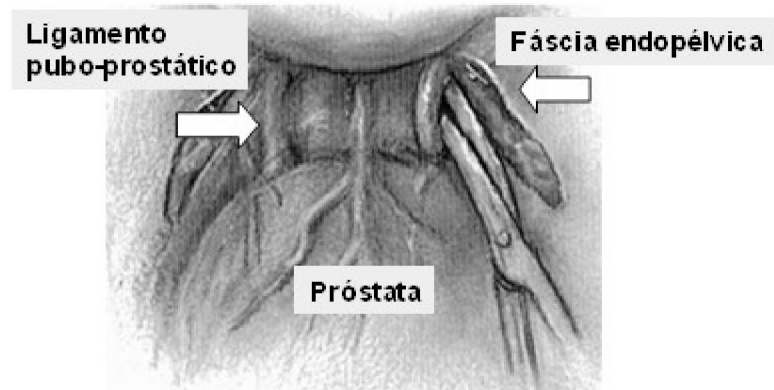


Figura 1. Incisão da fáscia endopélvica.
Adaptado de Walsh PC, 1998.

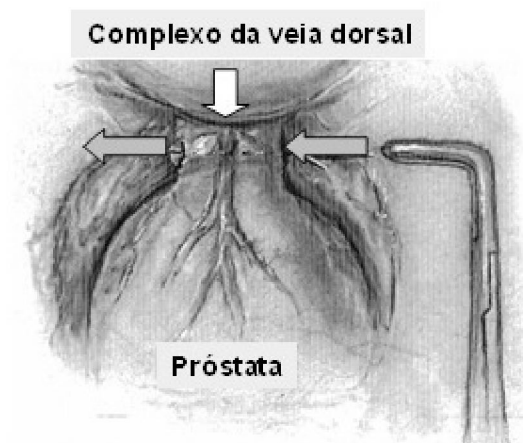


Figura 2. Passagem da pinça de McDougal abaixo do complexo da veia dorsal e anteriormente à uretra membranosa. Adaptado de Walsh PC, 1998.

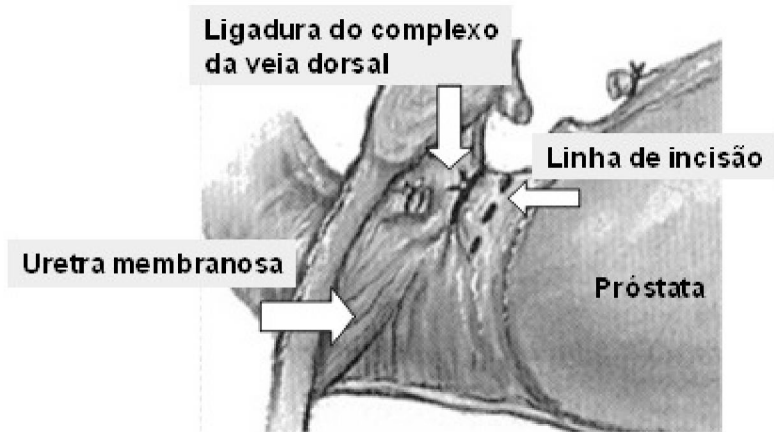


Figura 3. Secção do complexo da veia dorsal com exposição da porção anterior da uretra membranosa. Adaptado de Walsh PC, 1998.

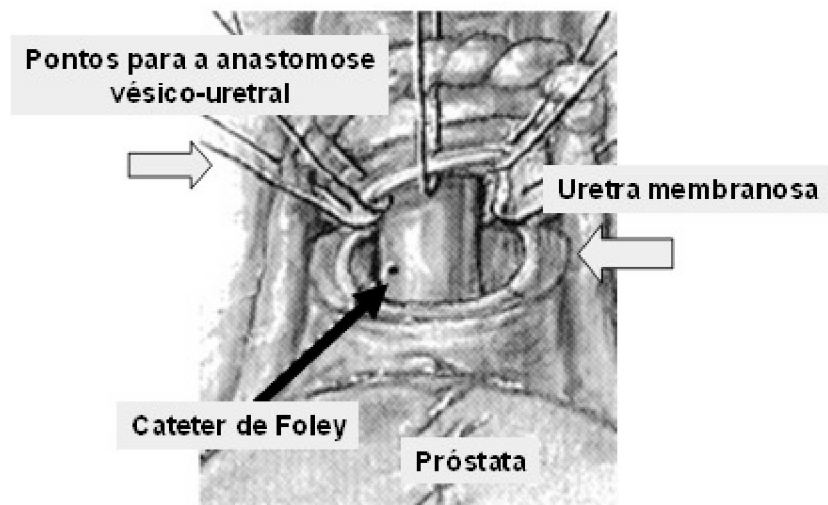


Figura 4. Abertura da porção anterior da uretra membranosa permitindo a visualização do cateter de Foley. Passados os 4 pontos anteriores da anastomose vésico-uretral. Adaptado de Walsh PC, 1998.

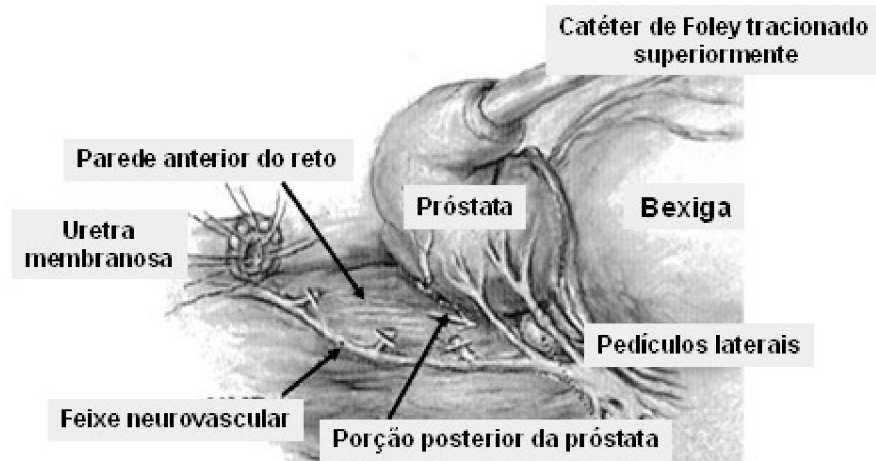


Figura 5. Secção completa da uretra membranosa. Os pedículos laterais da próstata são ligados e seccionados. O catéter de Foley é tracionado superiormente permitindo o acesso às vesículas seminais e ductos deferentes. Adaptado de Walsh PC, 1998.

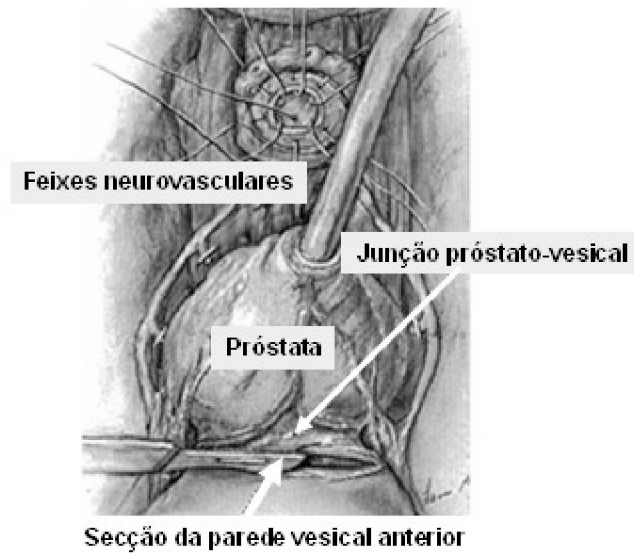


Figura 6. Incisão através do músculo detrusor superiormente à junção próstato-vesical. Adaptado de Walsh PC, 1998.

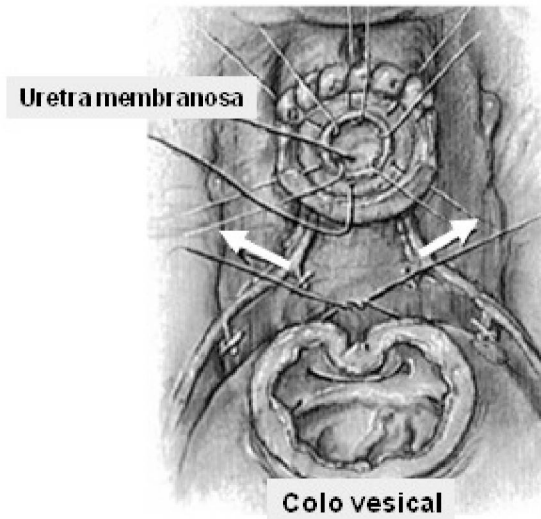


Figura 7. Retirada a peça e iniciada a reconstrução do colo vesical. Adaptado de Walsh PC, 1998.

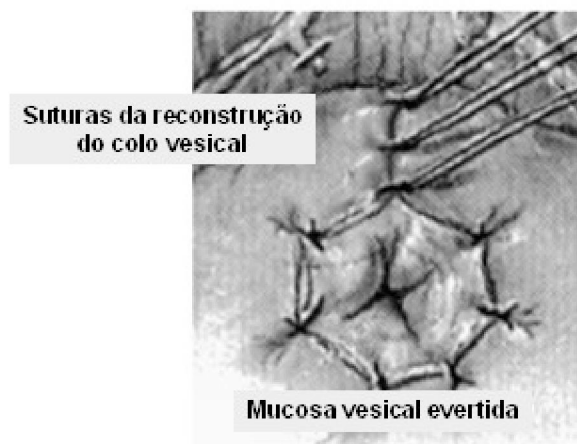


Figura 8. Concluída a reconstrução do colo vesical e eversão da mucosa vesical. Adaptado de Walsh PC, 1998.

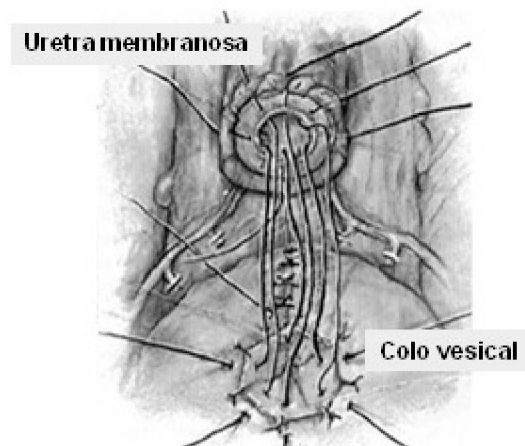


Figura 9. As suturas da anastomose vesíco-uretral são concluídas e após a passagem do cateter de Foley os fios serão amarrados encerrando a reconstrução do trato urinário inferior. Adaptado de Walsh PC, 1998.

ANEXO 4 RESUMO DOS DADOS DA AMOSTRA

Iniciais do paciente	Idade	Estadio clínico	Gleason biópsia	PSA pré-operatório	Estadio patológico	Margem positiva	Invasão vesícula seminal	volume tumoral
AB	56	1c	5	8	2a	-	-	6,9
AAS	59	1c	5	6,1	2b	-	-	3,9
ACS	67	1c	5	14,2	3a	-	-	19
AB	59	1c	6	5,5	3a	-	-	44
AT	68	1c	7	10	3a	+	-	12
AK	62	1c	5	8,1	2b	-	-	1,2
ABC	71	1c	6	6,4	3a	-	-	17
AC	60	1c	6	7,4	2b	-	-	10
AI	67	1c	5	10,7	3a	+	-	9,4
AJL	62	1c	5	8,9	2b	-	-	7,9
ARL	61	1c	6	8,7	2b	+	-	11
AVS	74	1c	7	11,7	2b	+	-	10
EDM	53	1c	7	7,6	2a	-	-	9,2
ABL	56	1c	5	5,2	3a	-	-	0,3
EJH	73	1c	7	15,1	3a	+	-	24
AK	67	1c	6	20,5	3a	-	-	13
APR	61	1c	4	6	2a	-	-	0,4
AB	68	1c	6	7,7	2b	+	-	1,8
AE	57	1c	5	7,9	3a	-	-	18
BHC	62	1c	5	6,5	2b	-	-	19
BNF	60	1c	6	19,9	3a	-	-	16

BCF	66	1c	6	7,6	2b	-	-	18
CR	62	1c	5	7,1	3a	-	-	16
CWB	60	1c	5	5,5	2b	-	-	1,8
CS	71	1c	7	15,1	3a	-	-	1,0
DV	71	1c	5	7,7	3a	+	-	29
EC	61	1c	7	13,4	3a	-	-	4,2
IJR	66	1c	6	9,3	3a	-	-	6,9
AST	66	1c	5	8,4	2b	-	-	1,0
OFP	63	1c	5	7	2b	+	-	5,2
OSP	58	1c	5	5,9	2b	+	-	4,7
SA	52	1c	5	4,9	3a	+	-	0,7
EB	57	1c	5	12,5	2b	-	-	2,5
EB	61	1c	5	7,3	3a	+	-	2,1
FH	55	1c	4	5,5	2b	-	-	1,0
FM	52	1c	5	4,4	3a	-	-	6,5
FGS	50	1c	6	7,4	3a	-	-	5,2
FRT	71	1c	5	8,8	3a	-	-	19
FF	61	1c	4	8	2b	-	-	20
FEZ	68	1c	6	15,7	2b	+	-	11
GJB	58	1c	6	11,7	3a	-	-	9,8
GAP	70	1c	5	11	3a	+	-	3,1
GC	68	1c	5	8,7	2b	-	-	0,4
GB	52	1c	5	21	2b	-	-	2,4
JCO	55	1c	7	10,3	2b	+	-	1,5
HM	63	1c	5	5,4	2a	-	-	5,9
ESJ	61	1c	2	5,9	3a	-	-	0,3
IJP	56	1c	5	8,9	2b	-	-	5,2
IB	66	1c	5	5,2	3a	-	-	6,3
JO	66	1c	5	12,5	2b	-	-	3,1
JAN	57	1c	5	12	2b	-	-	6,3

JBS	67	1c	6	7,5	2a	-	-	25
JLB	66	1c	5	12	2b	+	-	9,3
JM	63	1c	6	12,2	3a	-	-	13
JRF	67	1c	4	6,2	3a	-	-	2
JTC	68	1c	5	7,8	2b	-	-	18
JST	63	1c	6	5	3a	+	-	9,8
JAM	53	1c	5	6,2	3a	+	-	4,2
JAA	61	1c	4	10,7	2b	-	-	26
HGQ	54	1c	5	23,9	2b	-	-	2,1
AR	70	1c	4	11,8	3b	-	+	38
MKF	54	1c	5	4,9	3a	+	-	12
JB	56	1c	5	13,2	2b	-	-	12
PS	67	1c	7	6,6	3b	+	+	6,3
MC	64	1c	5	6,2	3a	+	-	2,4
PAD	67	1c	5	7,8	3a	-	-	4,2
MM	74	1c	5	11,8	2b	-	-	2,9
LVO	56	1c	5	7,3	3a	+	-	7,9
MG	60	1c	5	5,3	2a	-	-	2,1
RJF	64	1c	5	4,8	2b	-	-	13
MNQ	61	1c	7	14,5	2b	-	-	5,2
MSH	62	1c	5	6,7	2b	-	-	3,1
MBC	56	1c	5	10,6	2b	-	-	19
MS	70	1c	5	16	2b	+	-	19
NGS	60	1c	5	31	3a	-	-	9,8
OPT	62	1c	6	15,5	3b	+	+	16
ON	62	1c	6	7,2	2b	-	-	3,1
OR	61	1c	6	6,3	3a	-	-	13
LBA	57	1c	5	5,6	2a	-	-	12

TS	71	1c	7	4,2	2b	-	-	0,8
RP	58	1c	5	6,2	3a	-	-	4,7
JLR	58	1c	6	4,2	3a	+	-	19
KAC	57	1c	5	11,7	2b	-	-	1,5
SC	55	1c	6	9,1	2a	-	-	2
LMF	52	1c	5	5,9	2a	-	-	1,2
LOA	62	1c	6	6,2	2b	-	-	19
LT	63	1c	5	9	3a	+	-	15
SLP	50	1c	5	4,2	2a	+	-	6,3
SMI	71	1c	6	17,5	3a	-	-	4,2
SF	63	1c	5	8,9	3a	-	-	0,8
WL	56	2a	6	4,1	2b	-	-	19
ADD	52	2a	5	12,2	2b	+	-	14
IMS	64	2a	8	7,8	3a	+	-	27
DPS	51	2a	5	3,8	2a	-	-	16
DZ	62	2a	6	15,4	2b	+	-	5,9
DVC	70	2a	5	1,5	3a	-	-	1,0
CPR	45	2a	4	5	2a	-	-	0,4
VM	51	2a	4	6,9	2b	-	-	1,6
AHF	74	2a	5	3,5	2b	+	-	26
PZ	68	2a	5	11	3a	+	-	5,2
OBS	63	2a	5	4,8	2a	-	-	0,5
SF	60	2a	5	6	2b	-	-	46
AF	71	2a	5	4,5	2a	-	-	25
SW	67	2a	5	6,3	2b	+	-	3,8
MPM	59	2a	5	6,5	3a	+	-	22
JP	69	2a	6	6	2b	+	-	0,8

LNC	66	2a	4	4,5	3b	+	+	6,5
MMJ	73	2a	5	11,9	3b	+	+	16
LCB	60	2a	6	3,9	3a	-	-	4,7
JG	61	2a	5	3,1	2b	-	-	6,3
HES	58	2a	5	4,1	3a	-	-	7,2
FF	64	2a	5	4,2	2b	-	-	3,1
ECT	66	2a	5	9,3	3a	-	-	9,8
FNS	69	2a	6	5,2	2b	-	-	13
JLX	59	2a	5	6,9	3a	+	-	16
SAS	57	2b	7	16,4	3b	-	+	19
LN	58	2b	5	13,1	2b	+	-	3,1
AHS	69	2b	7	11,6	3b	+	+	6,3
WVP	71	2b	5	13,7	2b	-	-	5,2
JWA	67	2b	5	28	3a	+	-	19
JRE	72	2b	6	16,9	3a	+	-	5,7
AL	68	2b	5	6,2	3a	-	-	15
AK	77	2b	5	9	3a	-	-	14
JRV	56	2b	5	8,9	2b	-	-	0,4
AL	72	2b	7	24,1	3b	+	+	8,5
ALM	65	2b	6	12,9	2b	+	-	19
AAO	73	2b	7	14,3	3a	+	-	3,5
SGC	70	2b	5	4,4	2b	-	-	1,8
AK	68	2b	5	11	3a	+	-	12
HR	59	2b	6	3,9	3a	-	-	9,8
DNR	50	2b	6	17,6	3a	-	-	13
RS	72	2b	7	8,3	3a	-	-	1,4
RR	74	2b	6	9,5	3a	+	-	9,6
RWL	72	2b	5	16,3	2b	+	-	19
NJT	68	2b	5	5,2	3a	+	-	0,8

AL	76	2b	7	28	3a	+	-	5,2
AC	69	2b	7	14,6	3b	+	+	2,8
NS	61	2b	4	0,71	2b	+	-	21
DIL	68	2b	5	10,2	3b	+	+	14
EM	48	2b	6	11,2	3a	-	-	6,7
NAL	56	2b	5	41,1	3a	-	-	1,2
FRC	53	2b	5	8	3a	-	-	2,9
OM	61	2b	5	4,3	2b	+	-	1,8
CAC	55	2c	5	5,5	3a	-	-	4,2
AL	55	2c	6	11	3a	+	-	13
AFT	73	2c	6	12,5	3b	+	+	25
ATM	70	2c	7	10,8	3b	+	+	15
JSC	74	2c	6	18	3a	+	-	13
JPN	62	2c	6	14	3a	+	-	19
GS	69	2c	7	15	3b	+	+	0,8
