

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

**PERFIL DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM UM
PROGRAMA DE RASTREAMENTO NA CIDADE DE
PORTO ALEGRE**

Leonardo Infantini Dini

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre-RS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

**PERFIL DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM UM
PROGRAMA DE RASTREAMENTO NA CIDADE DE
PORTO ALEGRE**

Leonardo Infantini Dini

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre-RS

Ficha Catalográfica

D585p Dini, Leonardo Infantini
Perfil do câncer de próstata em um programa de rastreamento na cidade de Porto Alegre / Leonardo Infantini Dini ; orient. Walter José Koff. – 2002.
103 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia.

1. Neoplasias prostáticas : Epidemiologia 2. Porto Alegre I. Koff, Walter José II. Título.

NLM: WJ 752

*“De tudo, ficaram três coisas:
A certeza de que estamos sempre
recomeçando...
A certeza de que precisamos continuar...
A certeza de que seremos interrompidos
antes de terminar...
Portanto devemos fazer da interrupção
um caminho novo...
Da queda um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro...”*

(Fernando Pessoa)

Ao Professor Dr. **Walter José Koff**, homem culto e de notável saber, que me abriu as portas para o mundo da Urologia e agora para a vida acadêmica. Hoje me oportuniza concretizar o que um dia foi sonho: concluir esta dissertação de mestrado e conviver dia-a-dia com um grupo maravilhoso de pessoas a quem sempre admirei e as quais adotei como minha segunda família.

Às mulheres de minha vida,
especialmente
à minha avó, **Vóca**, que aos 90 anos é luz,
alegria e constante inspiração;
à minha segunda mãe, **Noemi**, que sempre vi-
brou com cada uma de nossas conquistas;
e à minha mãe, **Magda**, por seu amor, apoio,
participação e exemplo de que dedicar-se àqui-
lo em que se acredita é essencial, e ela credi-
tou em seus filhos!

Ao meus irmãos, **Luciano** e **Leandro**, diferen-
tes mas iguais, temos o mesmo motivo para
continuar, as mesmas lembranças, alegrias e
tristezas. Aprendemos juntos a importância da
união, compaixão, amizade e perseverança, e
lhes sou muito grato.

A meu pai **Rui** e, meu tio, **Nanando**, que estão
sempre vivos na minha memória.

Agradecimentos

Ao concluir uma etapa importante de minha vida acadêmica, lembrar da dedicação, esforço e superação pessoal somente tem valor se se puder agradecer a todos que, em algum dos difíceis momentos enfrentados, souberam amenizá-los.

- À Dra. **Claudia Rafaela Cecchin**, pelo carinho, paciência e companheirismo.
- Aos Drs. **Tiago Rosito** e **Rafael Muller**, pelos conhecimentos de informática e participação nos programas de rastreamento.
- Aos doutorandos **Carlos Eduardo Schio Fay** e **Fabício Bergelt de Sousa**, colaboradores incansáveis na coleta de dados e espírito científico, que contribuíram muito para o resultado deste trabalho.
- À Dra. **Karin Marise Jaeger Anzolch**, a quem cada vez mais admiro, por sua disponibilidade, amabilidade e correção científica demonstrada nas sugestões para o texto final desta dissertação.
- Ao Cel. Med. **Manoel Olímpio Holvorcen Antunes** e ao Cel. Med. **Antônio Pimentel Nogueira**, Diretor do Hospital Geral de Porto Alegre, pela compreensão, apoio e incentivo que me deram, demonstrando suas virtudes de verdadeiros “comandantes”.
- Às secretárias e amigas **Norma da Silva** e **Estela Maris Araripe**, pela prontidão, atenção e eficiência sempre que o tempo parecia ser adverso.
- Aos amigos **Jorge Horst**, **Gustavo Piazza Toniazzo** e **Nancy Tamara Denicol**, pelo apoio, saudável convivência e palavras amigas na hora certa.
- À Dra. **Vânia Naomi Hirata**, à Prof^a. **Maria do Horto Motta** e à **Clair Azevedo**, que auxiliaram, respectivamente, na análise estatística, na lapidação da linguagem e na estruturação técnica do texto final deste trabalho.

- Ao **Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, professores, contratados, residentes, funcionários, alunos e a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização do programa de rastreamento.
- Aos que voluntariamente foram alvo deste estudo e que no nosso dia-dia são a motivação em busca do conhecimento e da qualificação profissional para o crescimento pessoal.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

RESUMO

SUMMARY

1 - INTRODUÇÃO	17
2 - FATORES DE RISCO	22
3 - HISTÓRIA NATURAL	25
4 - INCIDÊNCIA	29
5 - PREVALÊNCIA	34
6 - HISTOLOGIA	37
7 - MORTALIDADE	41
8 - DIAGNÓSTICO	45
8.1 - Antígeno Prostático Específico – PSA	45
8.2 - Toque Retal	53
8.3 - Ultra-Sonografia Transretal	55
8.4 - Biópsia	55
9 - RASTREAMENTO	58
9.1 - Fatores Favoráveis	61
9.2 - Fatores Desfavoráveis	62
10 - OBJETIVOS	65
10.1 - Objetivo Geral	65
10.2 - Objetivos Específicos	65
11 - BIBLIOGRAFIA	67
12 - ARTIGO: PERFIL DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM UM PROGRAMA DE RASTREAMENTO NA CIDADE DE PORTO ALEGRE	80

ANEXOS

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

ACS	<i>American Cancer Society</i>
PSA	Antígeno prostático específico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ng/ml	Nanogramas por mililitro
DNA	Ácido desoxirribonucléico
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
NCI-EUA	Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América
Hybritech-Tandem- R[®]	Método imunorradiométrico para a dosagem do PSA
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
p	Nível de significância estatística
AUA	<i>American Urological Association</i>
CaP	Câncer de próstata

RESUMO

RESUMO

Com o aumento da expectativa de vida no Brasil e a possibilidade de detecção precoce através de programas de rastreamento, o câncer de próstata, tem sido considerado um problema de saúde pública.

Em um programa de rastreamento voluntário realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre os anos de 1996 e 2000, 3.056 pacientes foram submetidos a um estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência e características do câncer de próstata na amostra. Para a análise estatística foi utilizado o teste qui-quadrado com nível de significância de $p < 0,05$.

A idade média da amostra foi de 60,4 anos e a prevalência do câncer de próstata foi de 2,61%, sendo crescente com o aumento da idade. A sensibilidade e especificidade do PSA foram, respectivamente, 93,8% (IC = 85,4% a 97,7%) e 82,5% (IC = 81,1% a 83,8%), utilizando como ponto de corte do PSA o valor de 4ng/ml. O toque retal apresentou sensibilidade de 60% (IC = 48,4% a 70,6%) e especificidade 83,3% (IC = 81,9% a 84,6%). O número de biópsias realizadas para se diagnosticar um paciente com câncer de próstata foi de 11,9 e variou conforme a faixa etária. No estadiamento clínico, 51,3% dos pacientes eram T1C e 83,75% dos tumores estavam clinicamente confinados ao órgão.

Enquanto estudos prospectivos e randomizados que tenham como desfecho a mortalidade não definirem o real papel do diagnóstico precoce do câncer de

próstata, os programas de rastreamento devem ser realizados. Este estudo vem ao encontro da necessidade de conhecer a distribuição e as características da doença nas diversas regiões do país.

Palavras-chave: próstata, câncer de próstata, rastreamento.

SUMMARY

SUMMARY

With the increase in life expectancy in Brazil and the possibility of early detection through screening programs, prostate cancer is being considered a public health problem.

In a voluntary screening program performed in Hospital de Clínicas de Porto Alegre between the years of 1996 and 2000, 3,056 patients participated in a cross sectional study with the objective of determining the prevalence and features of prostate cancer in the sample. For statistical analysis, qui square test was performed considering a significance level of $p < 0.05$.

The mean age of the sample was 60.4 years, and the prevalence of prostate cancer was 2.61%, increasing with age. The sensitivity and specificity of PSA were, respectively, 93.8% (CI = 85.4% to 97.7%) and 82.5% (CI = 81.1% to 83.8%) considering 4 ng/ml as the cut-off point for PSA. Rectal examination had a sensitivity of 60% (CI = 48.4% to 70.6%) and a specificity of 83.3% (CI = 81.9% to 84.6%). The amount of biopsies performed for diagnosing a patient with prostate cancer was 11.9 and varied according to age.

In clinical staging, 51.3% of patients were T1C and 83.75% of tumors were clinically confined to the organ. While prospective and randomized trials with mortality as the endpoint do not define the real role of early diagnosis in prostate cancer, screening programs should be performed. This study meets the need for knowing the distribution and characteristics of the disease in the different regions of the country.

Keywords: prostate, prostate cancer, screening.

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

No Brasil, vêm se observando aumento e melhoria significativa, respectivamente, na quantidade e na qualidade dos anos de vida da população, resultantes, entre outros fatores, de um intenso processo de urbanização e das ações de promoção e recuperação da saúde. Este processo, aliado a mudanças nos hábitos alimentares e nos comportamentos sociais e sexuais, bem como à exposição a diversos riscos ambientais, também gerou o aumento da morbi-mortalidade por doenças crônico-degenerativas e um declínio diretamente proporcional por doenças infecciosas e parasitárias (1).

Os últimos dados disponíveis, descontadas as causas mal definidas, apontam as doenças do aparelho circulatório como as maiores responsáveis pela mortalidade no Brasil (27,6%), seguidas pelas causas externas (12,7%) e, logo após, pelas neoplasias (11,4%). Este perfil epidemiológico impõe a implantação de um sistema de vigilância epidemiológica voltado para as doenças não transmissíveis (1).

Doenças crônico-degenerativas, como as neoplasias malignas, devem ser vistas com especial atenção não somente por sua alta prevalência mas também por consumirem grande volume de recursos financeiros, por representarem um grande ônus social e institucional, e ainda, por se constituírem em crescente causa de morte no Brasil. Estes fatos tornam as neoplasias malignas um problema de saúde pública,

cuja prevenção e controle deverão continuar a ser priorizados em todos os Estados da União, mesmo naqueles onde, aparentemente, a população ainda apresenta um menor risco de adoecer dessa doença (1).

Considerando o câncer um problema de saúde pública de dimensões nacionais, se faz necessária a implementação progressiva de ações, planos e programas orientados ao seu controle, que incluem a melhoria e expansão da rede especializada de assistência médico-hospitalar, as atividades de detecção precoce e as de prevenção, que compreendem ações de promoção à saúde e de intervenção sobre os fatores de risco.

Para responder a este desafio nacional é prioritário o conhecimento da incidência e da mortalidade pelas principais neoplasias, bem como a prevalência da exposição a seus fatores de risco.

O padrão geográfico da ocorrência de casos novos de câncer em homens no Brasil traz o de próstata como o segundo mais freqüente, se considerarmos o câncer de pele como o mais freqüente (1). A magnitude das neoplasias entre uma população está relacionada, principalmente, à idade, aos fatores de risco a que ela se expõe, à qualidade da assistência a ela prestada e à qualidade da informação disponível. Como o câncer geralmente se manifesta em idades avançadas, quanto mais velha for a população (como em países da Europa, EUA e Canadá), maiores serão as taxas de incidência e mortalidade. No Brasil, onde a população está envelhecendo e o acesso à saúde tem melhorado, a incidência da doença vem apresentando uma curva ascendente (1).

Segundo as estimativas de incidência e mortalidade por câncer, do Instituto Nacional de Câncer, o número de novos casos de câncer de próstata em 2001 foi de 22.820 (2).

A fase detectável pré-sintomática, o longo curso clínico e as múltiplas opções de diagnóstico e tratamento tornam esta patologia uma das mais importantes na velhice (3).

Na maioria dos casos, o tumor apresenta um crescimento lento, com longo tempo de duplicação, levando cerca de 15 anos para atingir 1 cm³ e independe do crescimento normal da glândula, o que faz com que alterações miccionais possam inexistir. Por este motivo, o exame periódico deve ser realizado, mesmo que não existam sintomas, para que a doença possa ser detectada precocemente, com maiores chances de tratamento e cura (2).

As taxas de incidência e de mortalidade por câncer de próstata variam grandemente entre os diferentes países, possivelmente em decorrência de fatores ambientais e das variações na probabilidade de eventos genéticos necessários para a progressão do tumor (4, 5). Diferenças nos métodos de recrutamento, distribuição da idade e população biopsiada também podem ser apontadas como responsáveis (6).

Calcula-se que cerca de 75% a 80% dos cânceres de próstata não se expressam clinicamente, e apenas 20% a 25% manifestarão sintomas. Destes, 10% são focais, 40% são iniciais e talvez curáveis e 50% são avançados. Os números variam com a maior ou menor possibilidade de detecção precoce da doença. Os cânceres encontrados em necropsia são geralmente pequenos, bem diferenciados e confinados à glândula, ao contrário dos tumores grandes ou invasivos observados em homens que morrem por câncer de próstata (2).

2 – FATORES DE RISCO

2 - FATORES DE RISCO

Homens com antecedentes familiares de câncer de próstata têm maior chance de desenvolver a doença. Os riscos aumentam em 2,2 vezes quando um parente de 1º grau (pai ou irmão) e em 4,9 vezes quando dois parentes de 1º grau são portadores da doença (1). A transmissão é hereditária em 5% a 10% de todos os cânceres de próstata e em 44% dos que ocorrem antes dos 55 anos (3). Nos casos hereditários, o câncer de próstata é mais precoce, muitas vezes antes dos 50 anos, sendo o diagnóstico, em média, 6 a 7 anos mais precoce do que o que ocorre de forma esporádica (7, 8).

Em indivíduos afro-americanos, a incidência é 10% maior do que em brancos (*American Cancer Society*). Entre os negros, o câncer de próstata tende a ocorrer em idade mais precoce e a ser diagnosticado em estágios mais avançados (9).

A incidência e a taxa de mortalidade são menores no Japão em comparação com os demais países (10). As altas taxas de câncer de próstata em americanos descendentes de japoneses, superiores às dos japoneses nativos têm levantado a hipótese da importância do papel das características do estilo de vida na carcinogênese das neoplasias prostáticas (11).

Fatores de risco como envelhecimento, hereditariedade, influências hormonais e dietéticas e, possivelmente, virais e ambientais, já foram implicados (12,

13, 14, 16). O efeito da radiação ultravioleta também foi investigado e parece ser protetor, o que explicaria a relativa menor incidência desta neoplasia em países onde o sol é abundante (16).

O impacto dos hábitos alimentares sobre a taxa de manifestação e progressão da doença também tem sido debatido. Não está claro se a suplementação de betacaroteno ou o aumento da ingestão de frutas e vegetais estão se refletindo na redução dos riscos da doença (17, 18). Uma dieta rica em carotenóis e retinóis pode prevenir a doença (19, 20). A associação do câncer de próstata e gordura animal não indica que a gordura é carcinogênica, mas, até certo ponto, que dieta rica em gordura é pobre em outros nutrientes que podem atuar como protetores (3).

Quanto a fatores ambientais, existem muitas relações possíveis, entre os quais substâncias químicas utilizadas na indústria de fertilizantes, ferro, cromo, cádmio, borracha e chumbo, embora não seja comprovada a correlação entre esses fatores e uma maior incidência de câncer de próstata (2).

As mudanças no estilo de vida de uma pessoa, como exposição moderada aos raios solares e alimentação adequada com suplementação nutricional com oligoelementos e vitaminas, podem ser importantes na prevenção deste câncer, mas insuficientes para a grande maioria dos casos. Até o momento, toda a ação de impacto que visa diminuir suas conseqüências baseia-se em diagnóstico precoce (14, 21).

3 – HISTÓRIA NATURAL

3 - HISTÓRIA NATURAL

A história natural de uma neoplasia maligna é, sob o ponto de vista conceitual, uma seqüência de fatos que caracteriza sua evolução, desde o início subclínico, passando pelo crescimento e invasão local, até a expansão para linfonodos regionais. As metástases à distância seriam consideradas eventos tardios. Esses fatos ocorrem como consequência da interação câncer-hospedeiro (figura 1).

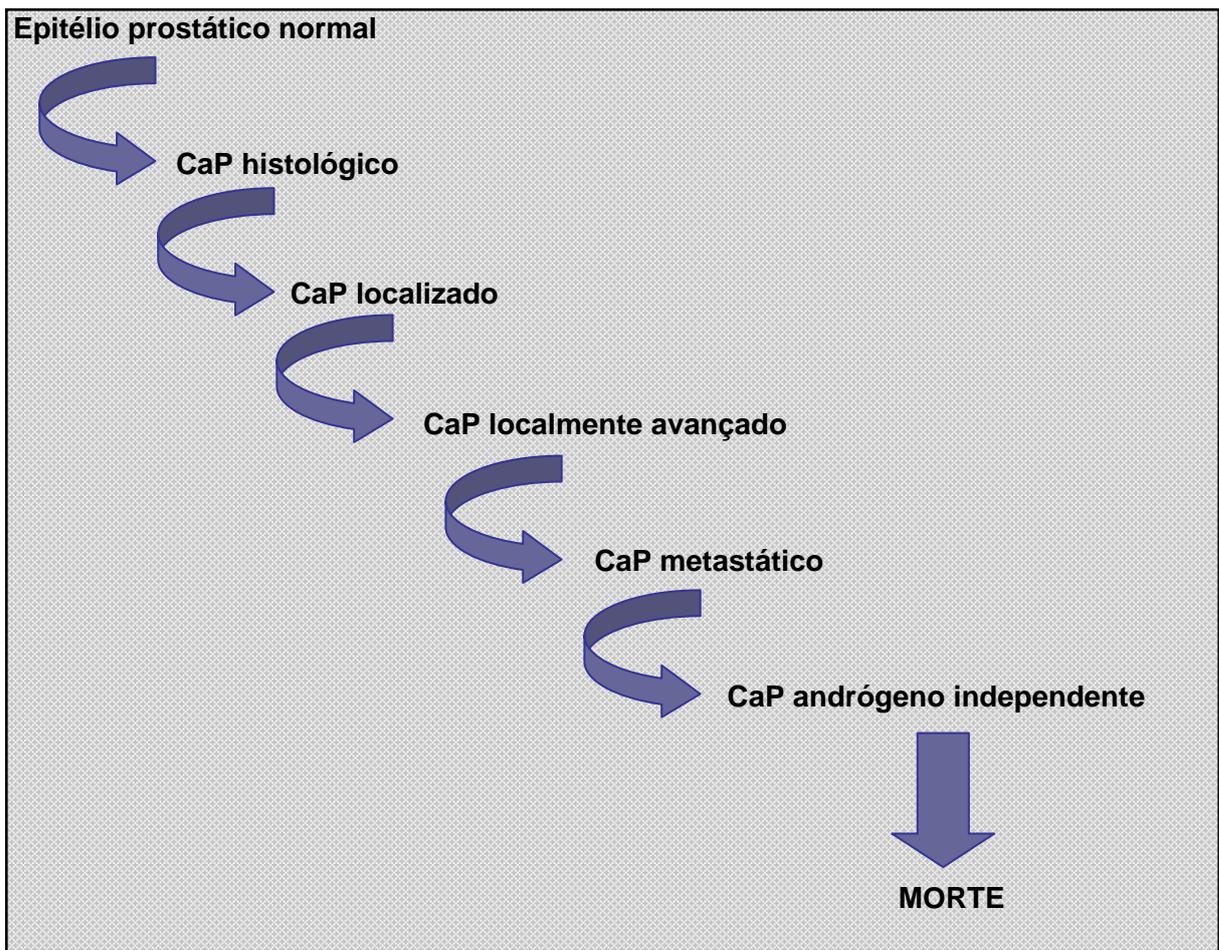


Fig. 1 História natural do câncer de próstata (os estágios nem sempre são previsíveis e consecutivos).

Dentro desse conceito, pode-se dizer que o câncer de próstata tem uma história variável e imprevisível, pois, ao tempo do diagnóstico, há casos já disseminados mesmo antes da produção de sinais e sintomas, e outros localizados, mas que se mantêm praticamente assintomáticos. Há um terceiro grupo com um significativo potencial de malignidade que pode ter seu curso influenciado por tratamentos adequados.

Até o início dos anos 80, a maioria dos pacientes com câncer de próstata apresentava-se, ao tempo do diagnóstico, com doença já avançada. Entretanto, com programas de detecção precoce e com a melhoria dos recursos propedêuticos, identifica-se, hoje, um número muito maior de lesões ainda localizadas dentro dos limites da glândula prostática (22). Tais neoplasias têm origem na zona periférica da próstata e 15% surgem em outra região da glândula. Podem permanecer latentes ou progredir, atingindo os tecidos adjacentes, principalmente as vesículas seminais e os linfonodos regionais. A disseminação por via linfática leva ao comprometimento de linfonodos obturadores e ilíacos, enquanto as metástases ósseas ocorrem por via hemática. As metástases em linfonodos pélvicos ocorrem tanto em doença aparentemente localizada quanto em quadros mais avançados (22).

O caráter atípico de evolução do câncer de próstata pode ir de uma lesão latente ou focal para um estágio localmente avançado ou doença metastática sem passar pelas fases de nódulos localizados no interior da glândula (22).

Portanto, ao se fazer diagnóstico, surgem sempre as grandes interrogações: como será a evolução do caso? será um câncer indolente? de alta agressividade? ou de agressividade intermediária, cuja história natural pode ser alterada por medidas terapêuticas? (22).

As respostas mais relevantes levam em consideração os fatores ligados ao hospedeiro e ao próprio tumor (quadro 1) (22).

Quadro 1 - Interação tumor-hospedeiro

Fatores ligados ao hospedeiro	Fatores ligados ao câncer
Idade	Potencial de crescimento
Fatores raciais	Potencial de resposta ao tratamento
Fatores genéticos	Potencial metastático
Fatores hormonais	
Dieta	
Fatores migratórios e ambientais	

Esses aspectos vão depender do estadiamento clínico, do grau de diferenciação, do volume e de detalhes histológicos que, em resumo, traduzem o estadiamento do câncer (tipos celulares predominantes, penetração capsular, margens positivas, neoplasias intra-epiteliais associadas, acometimentos de linfonodos pélvicos e de vesículas seminais).

Alterações cromossômicas, analisadas por citometria de fluxo, também são consideradas para prever a evolução dos tumores de próstata: os diplóides são mais favoráveis que os aneuplóides (22).

4 - INCIDÊNCIA

4 - INCIDÊNCIA

Entre 1979 e 1999, a taxa de mortalidade por câncer de próstata, no Brasil, aumentou de 3,73/100.000 habitantes para 8,93/100.000 habitantes, o que equivale a uma variação percentual de 140%. Para o país como um todo, estima-se que os números de óbitos e de casos novos esperados para o ano 2002 sejam, respectivamente, 7.870 e 25.600, o que corresponde a taxas brutas de mortalidade e incidência de 9,14/100.000 habitantes e 29,76/100.000 habitantes, respectivamente (1).

No mundo inteiro o câncer de próstata ocupa o 5º lugar entre as neoplasias de maior mortalidade. No Brasil, para o ano 2002, estima-se que, entre as neoplasias malignas que ocorrem no sexo masculino, a de próstata terá a segunda taxa mais elevada tanto de mortalidade como de incidência, está última superada apenas pelo câncer de pele não melanoma. O aumento da mortalidade de aproximadamente 140% observado entre 1979 e 1999 reflete, pelo menos parcialmente, o envelhecimento da população brasileira. A elevação da incidência de casos diagnosticados nos países em que séries temporais precisas existem, pode estar refletindo um aumento de detecção de casos assintomáticos, resultando do uso cada vez mais disseminado do antígeno prostático específico (PSA) em estratégia de diagnóstico precoce. Por outro lado, o crescimento concomitante da mortalidade sugere que o aumento da incidência não pode ser explicado somente por um viés de detecção de casos subclínicos. Como os fatores de risco conhecidos não são passíveis de modi-

ficação (por exemplo, idade e história familiar antes dos 60 anos), ainda não se dispõe de uma estratégia de prevenção primária específica para o câncer de próstata de comprovada efetividade. Quanto à prevenção secundária, dois ensaios clínicos estão sendo atualmente conduzidos nos EUA e Europa com o objetivo de avaliar a efetividade do diagnóstico precoce através do teste PSA na redução da mortalidade por câncer de próstata (1). Curiosamente, dentro de um mesmo país há variações marcantes na incidência. Por exemplo, na cidade de Detroit, nos EUA, o câncer de próstata é cinco vezes mais comum que na cidade de Los Angeles, não existindo explicação clara para este fenômeno. Esta neoplasia apresenta duas características peculiares: ter sua incidência aumentada com a idade, atingindo quase 50% dos indivíduos aos 80 anos – provavelmente não poupará quem atingir os 100 anos – e não causar qualquer mal em um número elevado de pacientes (1).

Um fenômeno de grande relevância foi detectado por pesquisadores de Salt Lake, no estado de Utah – EUA, qual seja, o de que a incidência do câncer de próstata começou a declinar. As explicações aceitáveis foram as campanhas preventivas e o emprego do PSA que identificaram um grande número de homens assintomáticos que ignoravam a doença. Com o esgotamento destes casos inaparentes, a frequência do tumor passou a declinar (1).

Câncer de próstata é tipicamente uma doença do idoso, em que 80% dos homens diagnosticados têm 65 anos de idade ou mais (23). Dependendo da oportunidade da detecção na ausência de sintomas, a média de idade no diagnóstico é de 69,2 anos para brancos e de 67,3 anos para negros (24). Homens jovens com menos de 55 anos somente em 3% das vezes são acometidos pela doença (25). Tem sido significativo o aumento de câncer de próstata em homens jovens (26) e, nestes, os danos causados pela doença são maiores que em outros grupos, o que também

é preocupante. Alguns autores referem que a doença de apresentação precoce é mais agressiva do que a de apresentação tardia (27, 28); outros consideram não haver diferença (29, 30) e um terceiro grupo entende ser ela menos agressiva (31, 32).

Entre 1983 e 1992, a incidência de câncer de próstata triplicou e a proporção de doença localizada aumentou para aproximadamente 80% (33). A incidência em pacientes com mais de 70 anos diminuiu após os anos 90 como consequência do rastreamento (3). O pico de incidência de estágio avançado caiu, entre os anos de 1985 e 1995, em 56% (34). Alguns dados mundiais e nacionais podem ser vistos nos quadros 2 e 3 e na tabela 1.

Quadro 2 - Incidência Mundial de Câncer de Próstata (44)

EUA	142/100.000 habitantes (alta)
Brasil	20/100.000 habitantes (intermediária)
Japão	6/100.000 habitantes (baixa)

Quadro 3 - Incidência de Câncer de Próstata nos EUA (44)

Geral	1.284.900
Homens	637.500
Próstata	189.000 (segundo lugar: pulmão: 169.400)

Tabela 1 - Incidência de câncer no Brasil – 2001 (2)

Região	Incidência de câncer	Incidência de CaP	Casos/100.000 habitantes
Sudeste	92.110	12.650	35,78
Centro-Oeste	10.610	1.380	23,69
Sul	27.510	2.760	22,27
Nordeste	16.900	3.750	16,03
Norte	3.320	280	4,32

5 - PREVALÊNCIA

5 - PREVALÊNCIA

A prevalência de casos insuspeitos de câncer de próstata oscila de 33% a 37% dependendo da faixa etária. Essa variação pode ser observada na tabela 2, de acordo com estudo realizado em 249 autópsias (35).

Tabela 2 - Prevalência de câncer de próstata conforme a faixa etária

Faixa etária (anos)	Percentual (%)
20 – 29	2
30 – 39	29
40 – 49	32
50 – 59	55
60 – 69	64

A população masculina no Brasil é composta por 83.576.016 homens de acordo com o IBGE /2000, dos quais 5% têm mais de 65 anos (duas vezes mais que no ano de 1991). A incidência do diagnóstico é muito maior do que a mortalidade pela doença, fazendo aumentar a prevalência (35).

Observa-se que, em países onde a incidência de câncer de próstata clinicamente é menor do que nos EUA, como no Japão, os resultados obtidos em autópsias são semelhantes, comparando-se idade por idade (22).

A prevalência de câncer de próstata em americanos descendentes de japoneses é 1,9 vez maior do que nos japoneses nativos. Já a incidência é 4 a 6 vezes maior nos primeiros (10).

O levantamento do câncer de próstata incidental em sua fase ainda não-progressiva, que pode chegar a 30% da população masculina acima de 50 anos, é feito por meio de três métodos específicos (22):

- 1 - estudo de necropsia de mortos por outras causas e sem doença prostática aparente quando vivos;

- 2 - estudo anatomopatológico de material ressecado de tumores tidos como benignos;

- 3 - exame anatomopatológico de tecido prostático “normal” retirado como parte da peça cirúrgica de cistoprostatectomia radical por doença vesical.

6 - HISTOLOGIA

6 - HISTOLOGIA

Mais de 95% dos cânceres de próstata são representados pelos adenocarcinomas e o restante compreende os casos de sarcoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de células transicionais (36).

Os adenocarcinomas de próstata originam-se dos ácinos prostáticos e localizam-se na periferia da glândula em 45% dos casos, na periferia e área central em 55% e somente na área central em apenas 0,5% dos casos (36).

O grau histológico pelo sistema de Gleason constitui um importante fator prognóstico, relacionando-se com o comportamento biológico do câncer e com a sobrevivência do paciente. Como as neoplasias prostáticas são bastante heterogêneas sob o ponto de vista histológico, com áreas de maior e menor diferenciação, a graduação histológica é feita considerando-se as áreas de maior anaplasia (36).

Os dois sistemas mais utilizados são o de Mostofi e o de Gleason.

O sistema de Mostofi (37), que leva em consideração o grau de anaplasia celular e a morfologia das glândulas, classifica os tumores em três graus:

Grau I – tumores que formam glândulas e cujas células exibem discreta anaplasia;

Grau II – tumores que também formam glândulas, mas cujas células apresentam moderada anaplasia;

Grau III – tumores que não formam glândulas ou que demonstram intensa anaplasia celular.

O sistema de Gleason (38) (figura 2) valoriza principalmente o padrão glandular e a relação entre as glândulas e o estroma prostático. Neste sistema, os tumores são classificados em cinco graus, denominando-se de grau 1 lesões mais diferenciadas e de grau 5 as mais indiferenciadas. Como os adenocarcinomas de próstata apresentam mais de um padrão histológico, o diagnóstico final nesta escala é dado pela soma dos graus do padrão primário (predominante) e do padrão secundário (áreas menos representativas), o que faz com que as neoplasias mais diferenciadas sejam classificadas como grau 2 (1 + 1), e as mais anaplásicas, como grau 10 (5 + 5).

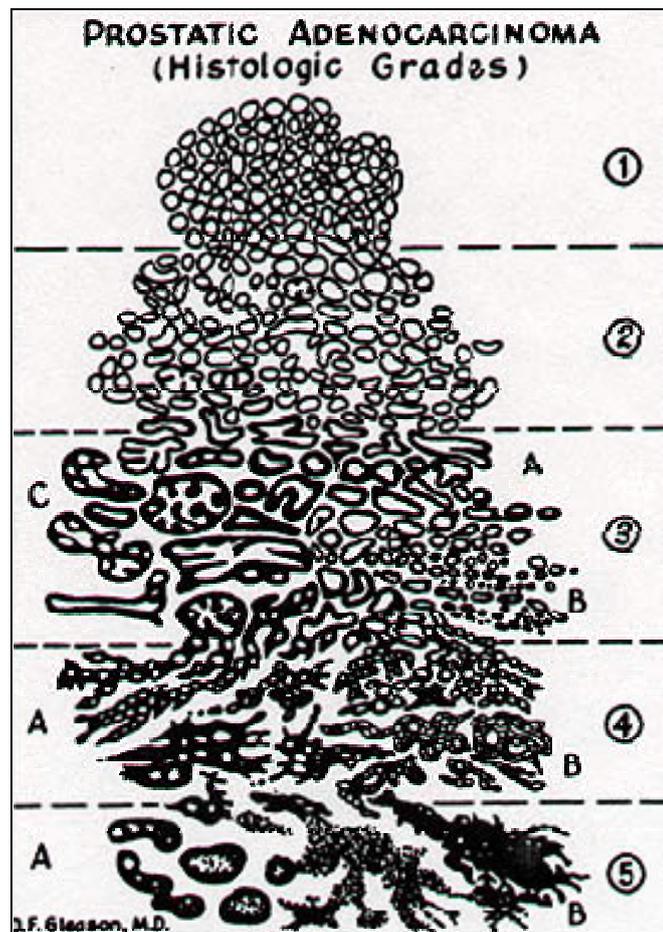


Fig. 2 – Classificação histológica de Gleason.

A correlação entre o escore de Gleason e o prognóstico tem boa acurácia apenas nos extremos da escala. Somente 20% dos pacientes apresentam tumores bem diferenciados (escore 2 - 4) ou mal diferenciados (escore 8 - 10) à biópsia transretal, e 70% a 80% dos pacientes mostram escore de Gleason de 5 a 7. Porém o escore da biópsia é freqüentemente diferente do valor da peça cirúrgica (22).

McNeal (39) demonstrou que o volume tumoral e o escore de Gleason estão intimamente relacionados, observando que os tumores de pequeno volume geralmente apresentam baixo escore. Seus dados indicam que a penetração capsular só ocorre quando o tumor excede o volume de $0,5 \text{ cm}^3$, sendo freqüente quando o volume tumoral excede $1,4 \text{ cm}^3$.

A maioria dos cânceres de próstata com PSA baixo são classificados como moderadamente diferenciados e a proporção dos bem diferenciados diminui com o aumento do PSA. Logo, quanto mais indiferenciado, maior o interesse no diagnóstico precoce e maior a importância do rastreamento (40).

7 - MORTALIDADE

7 - MORTALIDADE

“Mais gente morre com câncer de próstata de que de câncer prostático” (22).

Existe uma grande diferença entre a probabilidade de um homem, durante sua vida, apresentar câncer de próstata comprovado histologicamente (26% em dados obtidos em necropsia), desenvolver doença clinicamente (9,5%) ou morrer da doença (2,9%) (22).

A alta mortalidade pode decorrer da elevada incidência de neoplasias diagnosticadas inicialmente numa etapa avançada até que a doença ultrapasse os limites da próstata, fase na qual deixa de ser potencialmente curável (41).

Vários parâmetros podem ser utilizados para definir o prognóstico de pacientes com adenocarcinoma da próstata. O estadiamento inicial, o grau histológico de diferenciação celular, o volume e o conteúdo de DNA do tumor representam os principais fatores prognósticos (41).

Os pacientes com grau bem diferenciados quase sempre se curam quando tratados adequadamente, ao passo que quase todos os casos de neoplasia indiferenciada, independente do tratamento instituído, evoluem de forma fatal (36).

O SEER (34), programa do Instituto Nacional do Câncer dos EUA (NCI-EUA), analisando 272.689 casos com diagnóstico confirmado de câncer de próstata no período de 1973 a 1995, detectou que a mortalidade em negros foi duas vezes

maior do que em brancos, excluindo outras etnias. A idade média de morte aumentou em um ano em ambas as raças e, em homens brancos abaixo dos 75 anos, a taxa de mortalidade ajustada para a idade foi 15% menor de 1990 para 1995. Com base nos casos diagnosticados em 1990 e seguindo até 95,93% tiveram sobrevida de 5 anos ou mais e a sobrevida relativa aumentou em todos os graus de diferenciação. Entre 1973 e 1995, 60% dos cânceres de próstata diagnosticados estavam localizados e 40% foram classificados como moderadamente diferenciados. Estágio e grau de diferenciação estão correlacionados: um grau menos diferenciado corresponde comumente a um estágio mais avançado. A sobrevida relativa é menor em jovens (menos de 50 anos) do que em homens velhos e a sobrevida de pacientes com câncer de próstata metastático em 5 anos é de 34%, e não tem aumentado (35).

A mortalidade por câncer de próstata é particularmente susceptível a intervenções médicas, tais como o PSA e o toque retal. De 1988 a 1995, a diminuição da percentagem de mortes por neoplasia prostática em relação às mortes em geral deveu-se ao grande aumento do número de homens diagnosticados com câncer de próstata que morreram por outras causas. A detecção de doença localizada e de baixo grau, ao invés da doença em estágio mais avançado e com grau histológico mais desfavorável, tem sugerido o benefício do rastreamento e tratamento na redução da mortalidade (42). Muitos pacientes podem ter sua sobrevida prolongada o suficiente para morrerem por outras causas que não o câncer de próstata. Assumindo que pacientes do rastreamento irão se beneficiar com a detecção precoce, o tempo de morte poderia ser retardado. A maioria dos pacientes morre por outras causas. A mortalidade devido a câncer de próstata diminuiu de 37% em 1988 para

30% em 1995, amplamente como resultado do marcado aumento da mortalidade por neoplasias não prostáticas (43).

No Brasil, há grande variação regional relativamente à mortalidade por câncer de próstata, como pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3 - Mortalidade por câncer de próstata no Brasil – 2001 (2)

Região	Óbitos por câncer	Óbitos por CaP	CaP/100.000 habitantes
Sul	14.800	1 440	11,60
Sudeste	34.760	3 960	11,18
Centro-Oeste	3.500	430	7,36
Nordeste	8.280	1 280	5,44
Norte	1.990	210	3,29

8 - DIAGNÓSTICO

8 - DIAGNÓSTICO

Os clássicos estudos de Catalona e colaboradores (44) estabeleceram que o PSA deve ser rotineiramente associado ao toque retal para seu melhor desempenho e, eventualmente, à ultra-sonografia retal com ou sem biópsia (45, 46).

PSA, escore de Gleason e estágio clínico têm sido estabelecidos como o primeiro passo na direção da probabilidade de câncer de próstata confinado ao órgão em indivíduos antes de serem submetidos a tratamento (fator prognóstico pré-tratamento) (47).

8.1 - Antígeno Prostático Específico – PSA

Coube a Abin e colaboradores (48), em 1970, a descoberta do PSA e a Hara e colaboradores (48), um ano mais tarde, sua detecção no fluido seminal. A purificação e a demonstração da especificidade pelo tecido prostático foram feitas em 1979 por Wang e colaboradores (49) e a sua mensuração no plasma sérico, em 1980, por Kuriyama e colaboradores (49). A aplicabilidade clínica como marcador tumoral, demonstrada em 1986 por Myrtle e colaboradores (50) e por Stamey e colaboradores (55) em 1987, posteriormente confirmada por diversos pesquisadores

determinou as grandes mudanças que vêm ocorrendo no diagnóstico e manejo do câncer de próstata (52, 53, 54, 55, 40).

Entre os diversos testes laboratoriais validados para a dosagem sérica do PSA, o mais utilizado e citado na literatura tem sido o método imunorradiométrico Tandem-R[®] (Hybritech Inc., San Diego, Califórnia), que utiliza anticorpo monoclonal capaz de identificar o PSA livre e sua fração conjugada a alfa-1-antiquimiotripsina (50).

Devido à considerável variabilidade entre os diversos testes disponíveis, as conclusões de um estudo em que se utilizou um determinado método nem sempre poderão ser transpostas para outro sem que se incorra em um potencial índice de erro (56).

A maioria dos ensaios laboratoriais que utilizam anticorpo monoclonal estabelece como intervalo de normalidade para homens com mais de 40 anos os valores de 0,0 a 4,0 ng/ml baseados nos trabalhos de Myrtle e colaboradores (50), de 1986, utilizando o método Hybritech Tandem-R[®], com intervalo de confiança de 97,5%. O estudo demonstrou que pelo menos 30% dos homens apresentavam câncer de próstata quando os valores de PSA encontravam-se acima desse ponto de corte (50).

Várias pesquisas têm sido desenvolvidas com objetivo de melhorar a sensibilidade e/ou especificidade do PSA para o câncer de próstata.

Com a idade ocorre aumento da incidência de doenças, como hiperplasia prostática, câncer de próstata, prostatite e infarto prostático, bem como maior tendência ao “vazamento” (*leak*) do PSA pela próstata devido à maior fragilidade no sistema de barreiras tissulares, associando-se a valores maiores de PSA (57, 58).

PSA é uma proteína de 33KD produzida primariamente pelo epitélio prostático e parede do epitélio das glândulas parauretrais e serve para liquefazer o coágulo seminal (58). É encontrado em grandes quantidades no líquido seminal e também em pequenas porções no plasma sérico. Após sua secreção pelas células colunares, o fluido intraluminal que contém o PSA drena para a uretra prostática e, no momento da ejaculação, mistura-se ao sêmen, cujo maior componente provém das vesículas seminais (48, 58). Segundo Stamey e colaboradores (51) e Oesterling e colaboradores (48), a meia vida do PSA é de $2,2 \pm 0,8$ a $3,2 \pm 0,1$ dias.

A interpretação do PSA pode ser prejudicada pela variação encontrada entre o tecido prostático normal, a hiperplasia prostática benigna e o câncer de próstata (60).

Embora seus níveis possam estar elevados em condições benignas frequentes, como prostatite e hiperplasia benigna, é justamente no diagnóstico do adenocarcinoma de próstata que se encontra a sua maior aplicabilidade clínica (51, 61). O nível sérico elevado do PSA, como uma variável independente, é um melhor indicativo de câncer do que um achado suspeito ao exame digital prostático ou à ultrasonografia transretal (53, 60, 62). A probabilidade de detecção do câncer de próstata em pacientes com mais de 50 anos está diretamente relacionada com o nível sérico do PSA (40).

Barreiras tissulares, normalmente, limitam o extravasamento do PSA para a corrente sangüínea, porém no câncer de próstata e também em outras situações esses mecanismos podem ser alterados (58).

Embora o PSA apareça em altas concentrações no líquido seminal (1 milhão ng/ml), o exato mecanismo pelo qual ele acessa a circulação permanece desconhecido (60).

A utilização deste marcador tumoral modificou substancialmente a prática do urologista. Há cânceres prostáticos diagnosticados exclusivamente pela elevação do PSA, relevantes clinicamente e com potencial de progressão sugerido por suas características histopatológicas (41).

Somente 10% dos pacientes apresentam PSA acima de 4 ng/ml em programas de rastreamento, e cerca de 1/3 destes tem diagnósticos de câncer de próstata (41).

Em um estudo multicêntrico, Catalona e colaboradores (63) analisaram 6.630 homens através de dosagem do PSA e toque retal, tendo identificado 264 cânceres (5,8%) com valor preditivo positivo de 22,6%. Análise comparativa do PSA e toque retal revelaram que 118 (44,6%) desses pacientes tiveram diagnóstico de câncer identificados por elevação isolada do PSA, 48 (18,2%) por alteração isolada do toque retal e 98 (37,1%) por alteração de ambos os exames. O estudo sugere que a utilização isolada do toque retal ou do PSA como método de rastreamento resultaria na não-identificação de 44,6% ou 18,2% das neoplasias prostáticas respectivamente.

O PSA aumentou a incidência de câncer de próstata e o diagnóstico de tumor moderadamente diferenciado e diminuiu a idade do diagnóstico, o diagnóstico de câncer de próstata avançado e a mortalidade (64).

Gann e colaboradores (22), em estudo prospectivo com 10 anos de seguimento para avaliar o valor do PSA na detecção do câncer de próstata, revelaram que uma elevação inicial do PSA acima de 4 ng/ml demonstrou sensibilidade de 73% nos primeiros 4 anos e especificidade de 91%. Nesse trabalho, o tempo médio decorrido entre a detecção de elevação do PSA e o diagnóstico clínico foi de 5,5 anos.

Osterling e colaboradores (22) descreveram que as características clínicas e histopatológicas de 208 T1C são semelhantes às de 208 cânceres de próstata palpáveis (T2), em estudo realizado em pacientes submetidos a prostatectomia radical. Os autores sugerem que os cânceres de próstata T1C são clinicamente importantes.

Com o uso do PSA em rastreamento, os tumores tratados com prostatectomia radical apresentam menor volume e menos margens positivas do que os detectados somente pelo toque retal (70% *versus* 30%) (22).

O PSA possui baixas sensibilidade e especificidade: em casos de doença confinada à próstata, 42% dos pacientes revelam PSA em níveis normais, enquanto apenas 32% dos portadores de hiperplasia prostática benigna evoluem com níveis elevados desse antígeno (22).

Stamey e colaboradores (22) avaliaram 240 pacientes com câncer de próstata não-tratado, observando que o PSA plasmático estava relacionado diretamente com o estadiamento clínico do tumor. Quando o PSA estava abaixo de 4 ng/ml, 70% a 80% dos pacientes tinham doença restrita ao órgão; quando o PSA estava acima de 10 ng/ml, invasão capsular foi identificada em 50% dos casos.

Sabendo-se que o PSA se relaciona com o volume e o estágio da doença, devem-se considerar, em sua interpretação, a quantidade de tecido hiperplásico e o grau de diferenciação tumoral (22).

O diagnóstico precoce é realizado com base no toque retal e no PSA sérico. Se um ou ambos estiverem alterados, ultra-sonografia para guiar biópsia deve ser indicada. O ponto de corte geralmente é 4 ng/ml, entretanto vários relatos têm demonstrado que este corte pode ser muito alto, pois vários cânceres de próstata,

principalmente aqueles com maior chance de cura, são encontrados com valores de PSA mais baixos (65).

Alguns pacientes com cânceres de próstata clinicamente detectáveis e com doença potencialmente perigosa possui PSA abaixo de 4 ng/ml (19% com PSA entre 2 – 3,9 ng/ml). São cânceres pequenos e freqüentemente confinados ao órgão, mas potencialmente tão agressivos quanto os com PSA elevado (40).

Quando comparados os diversos programas de rastreamento para câncer de próstata, os resultados nem sempre foram superponíveis, muito provavelmente em razão das características de cada trabalho.

Os participantes de cada programa diferiam, por exemplo, quanto a idade, raça, nível socioeconômico ou fatores geográficos. Além disso, os estudos não se igualaram quanto a critérios de exclusão e adesão aos exames, às consultas e à realização da biópsia. O ponto de corte do PSA também variou.

A atualização multiinstitucional de Partin e colaboradores (66) demonstrou que 29% (349/1.184) dos cânceres de próstata com PSA igual ou superior a 10 ng/ml estavam confinados à glândula, 46% (549/1.184) tinham extensão extraprostática, 13% (153/1.184) mostravam invasão das vesículas seminais e 11% (133/1.184) apresentava linfonodos comprometidos.

Em um estudo randomizado multicêntrico (ERSPC), 45% (14/31) eram confinados à próstata, 36% (11/31) apresentavam invasão extraprostática e 19% (6/31), invasão de estruturas adjacentes. A média do volume tumoral foi de 1,9 ml e 36% (11/31) tiveram prognóstico desfavorável com mais de 0,5 ml de tumor pobremente diferenciado. Destes tumores, 61% (19/31) tinham Gleason 7 ou acima deste grau. Logo, se o PSA for igual ou superior a 10 ng/ml, as características são de doença avançada e câncer pouco diferenciado com doença sistêmica e linfonodos

positivos. Por outro lado, mesmo sendo tumores que progridem rapidamente, podem ainda ser curáveis quando diagnosticados (67).

Quando os níveis de PSA estavam entre 4 e 9,9 ng/ml, Partin (66) relatou que 50% dos pacientes (1009/2.006) possuíam doença confinada à próstata, 40% (809/2.006) com extensão extraprostática, 6% (122/ 2.006) com comprometimento das vesículas seminais e 3% (66/2.006) com linfonodos positivos.

No ERSPC (67) 76% dos tumores (127/167) estavam confinados à próstata e Catalona (53, 70) encontrou, entre os pacientes com PSA 4 - 9,9 ng/ml, quase 2 vezes mais doença confinada à próstata do que em pacientes com PSA acima desse valor (76% *versus* 45%), 16% com doença extraprostática, 42% com Gleason 7 ou superior a este escore e média de volume tumoral de 1,1 ml. Portanto, quando o PSA encontra-se entre 4 - 9,9 ng/ml, 60% a 80% dos cânceres, quando tratados cirurgicamente, são confinados à próstata e muitos desses casos possuem características patológicas desfavoráveis, como volume e escore de Gleason. Entretanto, uma pequena proporção (< 10%) dos casos não será curável quando do diagnóstico (67).

Dependendo da indicação da biópsia (ponto de corte do PSA, toque retal), a proporção de homens com câncer de próstata varia de 7% a 30% com PSA menor que 4 ng/ml (66, 68, 69, 70, 71).

Partin (66), em 943 pacientes com PSA entre 0 - 3,9 ng/ml, identificou 64% (599/943) com doença confinada à próstata, 32% (303) com penetração capsular, 3% (28) com invasão das vesículas seminais e 1% com linfonodos positivos.

Catalona (70), em 676 pacientes com PSA entre 2,6 - 4 ng/ml, identificou 86% de tumores confinados à próstata, escore de Gleason igual ou superior a 7 em taxas semelhantes às do grupo com PSA entre 4 - 9,9 ng/ml mas com volume tu-

moral menor. Deste modo, pacientes com PSA entre 2,6 e 4 ng/ml têm características semelhantes aos com PSA entre 4 - 9,9 ng/ml (67).

O ERSPC (67) indica que, com PSA entre 0 - 2,9 ng/ml quando a indicação da biópsia foi por suspeita do toque retal, o volume tumoral médio foi de 0,39 ml, sendo que 83% (30/36) dos casos estavam confinados a próstata e 31% (11/36) tiveram Gleason 7. No grupo com indicação de biópsia (somente PSA e/ou suspeita pelo toque retal 3 - 3,9 ng/ml), a média de volume tumoral foi de 0,65 ml, sendo 90% (36/40) confinados e 33% (13/40) com Gleason igual ou superior a 7.

Em um programa de rastreamento com 3.172 voluntários, 322 apresentaram PSA entre 2,5 e 4 ng/ml (10,2%) e 151 deles foram submetidos a biópsia orientada por ultra-sonografia, tendo sido diagnosticados 37 casos de câncer (24,5%) (72).

Schröder (40) relata 14% de incidência de PSA entre 1 - 3,9 ng/ml e, destes, 28% com câncer de próstata.

8.2 - Toque Retal

Em que pese sua alta variabilidade inter e intra-examinadores, o toque retal, exame físico para avaliação prostática permite inferir volume, alterações da consistência, sensibilidade, assimetrias, nodularidades, irregularidades ou mesmo fixação da glândula aos tecidos e estruturas vizinhas (73) (figura 3)



Como a maior parte dos tumores localiza-se na zona periférica da porção posterior da glândula, o exame costuma apresentar boa sensibilidade. O grande número de resultados falso-positivos (e também negativos) limita seu uso exclusivo no rastreamento do câncer de próstata, sendo rotineiramente associado à dosagem do PSA sérico (44, 60, 73).

Embora 65% dos casos diagnosticados exclusivamente por toque retal sejam clinicamente estadiados como intracapsulares, somente cerca de metade destes pacientes (1/3 do toque retal) apresenta confirmação histológica de que a doença está restrita à glândula prostática. O toque retal isolado tem falhado em detectar precocemente o câncer de próstata reconhecido como potencialmente curável. O método é impreciso na identificação de doença extraprostática: 50% dos casos considerados localizados pelo toque retal apresentam extensão extracapsular

e em 14% há comprometimento da vesícula seminal. Por outro lado, 20% a 30% dos cânceres classificados como extraprostáticos são, na realidade, localizados (22).

Dos casos de doença localizada, cerca de 40% são impalpáveis ou se encontram na zona de transição, dificultando seu reconhecimento (22).

Resnick (41) relata que os resultados de toque retal para a detecção do câncer de próstata apresenta sensibilidade de 55% a 69%, especificidade de 89% a 97%, valor preditivo positivo de 11% a 26% e valor preditivo negativo de 85% a 96%.

Enquanto se discute se toque retal deve ser omitido no rastreamento, há um certo número de tumores detectáveis por esse exame que possui PSA normal, suportando a idéia de que o toque retal deve ser realizado em todos os homens para diagnóstico precoce. Entretanto, novos relatos de programas de rastreamento, utilizando um ponto de corte menor para o PSA, indicam que o valor do toque retal pode ser menor e provavelmente não custo-efetivo (65). A limitação do exame também é demonstrada pelo fato de que 85% dos tumores detectados no intervalo 3 – 4 ng/ml não são palpáveis e 2/3 não são palpáveis nem visíveis à ultra-sonografia transretal (74).

8.3 - Ultra-Sonografia Transretal

O exame ultra-sonográfico transretal foi abandonado para rastreamento por apresentar alto custo, ser invasivo e não mostrar vantagens sobre o toque retal combinado ao PSA. Apesar de boa sensibilidade diagnóstica (71-92%) e valor preditivo positivo de 30%, tem baixa especificidade (49-79%) para câncer de próstata (41).

A ultra-sonografia transretal deve ser indicada para orientar a biópsia e não como meio diagnóstico (22).

8.4 - Biópsia

Biópsia transretal orientada por ultra-sonografia é o exame de escolha para o diagnóstico de câncer de próstata sendo considerado seguro e realizado ambulatorialmente (75). É de fácil execução, não requer anestesia e tem baixo índice de complicações com o uso de antibioticoprofilaxia (76), sendo fundamental o conhecimento da morbidade do procedimento, das complicações e dos fatores de risco (75).

Irani (76) relatou que 16% de uma série de 81 pacientes referiram significativo desconforto pela biópsia e 19% declararam que somente se submeteriam a nova biópsia se fosse com algum tipo de anestesia. Collins (77) e Clements (78) referiram 30% de moderado a severo desconforto, principalmente em pacientes mais jovens.

Complicações hemorrágicas, como hematospermia e hematúria, são as mais freqüentes. As mais temíveis complicações febris são prostatite e septicemia. Complicações severas, como hemorragia retal, septicemia e eventualmente morte, são raras (79). Rietbergen (80), numa série de 1.687 pacientes, relatou hematospermia em 45,4%, hematúria em 23,6%, febre em 4,2% e internação em 7 casos (81).

O número de pacientes submetidos à biópsia de próstata tem aumentado devido ao rastreamento com PSA. A baixa especificidade deste rastreamento requer biópsia para o diagnóstico de câncer de próstata, a qual tem sido usada como padrão para o diagnóstico (82). Stricker (83) demonstrou que, para um percentual de

volume tumoral, a probabilidade de biópsia positiva aumenta com o número de fragmentos.

O tamanho da próstata é variável, portanto, para um mesmo volume tumoral em próstatas de tamanhos diferentes, as chances de diagnóstico são diferentes (82).

Biópsia com foco mínimo de câncer (menos de 1 mm ou 5% do tecido examinado e somente em um fragmento das amostras) não serve como fator prognóstico da doença (84).

Também há correlação direta entre o valor do PSA e o número de biópsias com neoplasia. Biópsia em pacientes com PSA inferior a 4 ng/ml foi diagnóstica de neoplasia somente em 15%, enquanto naqueles com PSA superior a 10 ng/ml o foi em 70,7% (84). Em uma amostra japonesa, a incidência foi menor mas também correlacionada ao valor crescente do PSA, com 4,6%, 8,6%, 15,8% e 59,5% para as faixas de PSA abaixo de 2,1 ng/ml, entre 2,1 e 4 ng/ml, entre 4,1 e 10 ng/ml e acima de 10 ng/ml respectivamente (6).

9 - RASTREAMENTO

9 - RASTREAMENTO

criteriosa análise, identificando os pacientes que precisam ser tratados e definindo o melhor tratamento a ser indicado em cada caso, proporcionará melhores condições para avaliações prognósticas, o que é de indiscutível relevância tanto para o médico como para o paciente (22).

O rastreamento deve ser dirigido a indivíduos com probabilidade de ter a doença em uma fase pré-clínica, detectável e curável, e que apresentam alto risco de sofrimento ou de morte se não forem submetidos a rastreamento (figura 4).

O rastreamento, para ser feito, deve ser aceitável e seguro. Este princípio também implica que seja sensível e específico.

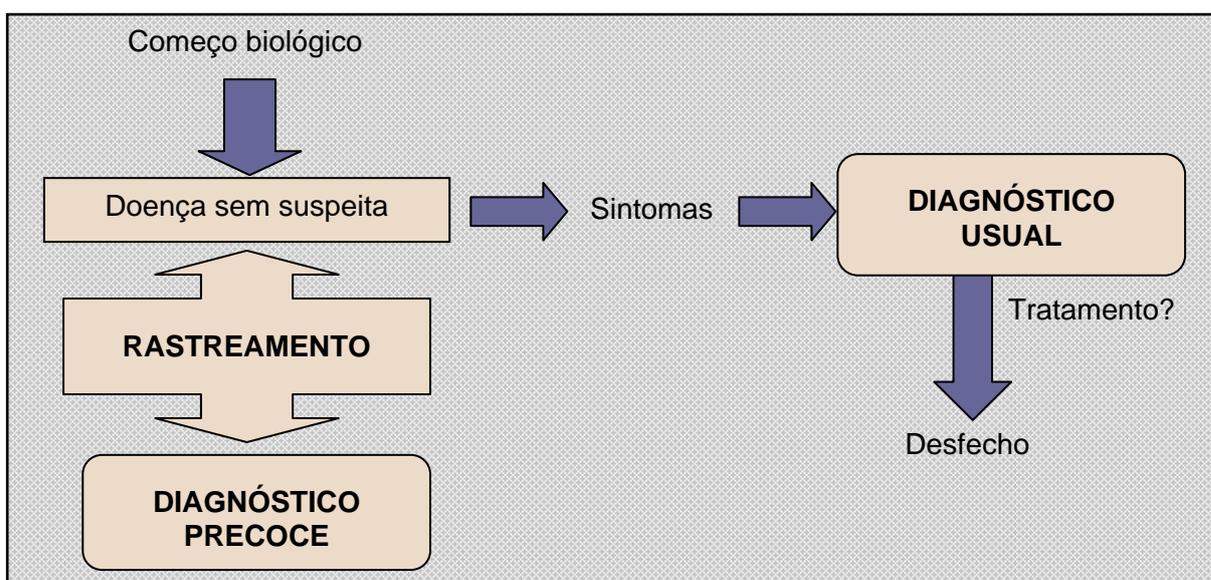


Fig. 4 - Fluxograma de rastreamento e diagnóstico precoce.

Várias críticas ao rastreamento do câncer de próstata se devem à baixa especificidade do PSA, à reduzida efetividade do tratamento dos casos diagnosticados precocemente quanto ao impacto sobre a mortalidade, bem como aos efeitos deletérios do diagnóstico de tumores indolentes (85).

O valor real dos programas de detecção precoce só pode ser demonstrado se houver terapia eficaz para o câncer em questão, que altere substancialmente a sobrevida desses doentes (41).

O mais importante desfecho em rastreamento de câncer de próstata é a mortalidade pela doença, sendo que 25% dos homens com câncer de próstata morrem da doença (86).

Se a mortalidade não pode diminuir, a combinação de rastreamento e tratamento precoce é questionável como política de saúde (6).

Não há dúvida de que o uso do PSA associado ao toque retal anual em pacientes de risco para o câncer de próstata aumentou significativamente o número de casos diagnosticados (41).

As mudanças do perfil da doença na última década têm sido evidentes. O aumento do rastreamento com o PSA e campanhas públicas têm resultado em uma maciça migração de estágio clínico, sendo, hoje, mais da metade dos casos T1C na apresentação inicial (87).

Porém o custo-benefício do diagnóstico precoce deste tumor permanecerá discutível até que estudos prospectivos, em andamento, sejam concluídos (41).

Nos últimos anos, uma atenção em saúde pública tem gerado aumento no rastreamento para câncer de próstata através de PSA e toque retal. A Sociedade Americana de Câncer recomenda rastreamento anual para o câncer de próstata em homens com 50 anos ou mais com expectativa de vida superior a 10 anos (88). Para

homens com alto risco, como negros ou com história familiar de câncer de próstata, a idade recomendada para o rastreamento é de 40 anos. O aumento do rastreamento para câncer de próstata, primariamente com PSA (89, 90), tem levado a um aparente incremento na incidência, resultando em uma mudança mais precoce na idade e estágio por ocasião do diagnóstico (91, 92).

A migração da idade e da doença (fenômeno Will Rogers) esperada com a introdução do rastreamento foi observada claramente no progresso do perfil clínico dos homens diagnosticados no passado e “na era do PSA” (93). A idade por ocasião do diagnóstico caiu de 71,3 para 66,8 anos e a proporção de diagnóstico T1C aumentou de 13% para 30%. O tratamento cirúrgico passou de 27% para 58% na “era do PSA” (94).

A diferença de probabilidade entre a prevalência histológica e óbito pela doença deposita sobre os programas de rastreamento um potencial de detecção de uma elevada proporção de tumores sem importância clínica, pois, mesmo tratados precocemente, não teriam impacto sobre a sobrevivência dos doentes. Porém cânceres de próstata não-importantes clinicamente são em geral de pequeno volume e provavelmente mais difíceis de ser detectados em programas de rastreamento. A maioria dos cânceres de próstata detectados nesses programas são clinicamente importantes, ao contrário do que ocorre com as neoplasias prostáticas sem suspeita clínica que são achados acidentalmente em pacientes submetidos a cistoprostatectomias radicais por câncer de bexiga, em que somente 20% desses tumores são considerados clinicamente relevantes (41).

9.1 - Fatores Favoráveis

Em um trabalho, embora não randomizados, foi visto que a proporção de câncer intracapsular e potencialmente curável é significativamente maior nos pacientes envolvidos em programas de detecção precoce baseados na dosagem do PSA (63%) do que nos pacientes encaminhados ao urologista pela presença de anormalidades ao toque retal (43%). Esse mesmo estudo revelou que a proporção de tumores intracapsulares foi ainda maior quando o tumor diagnosticado através de dosagens seriadas do PSA era normal (71%) (6, 41).

Outros estudos demonstraram redução da incidência de doença metastática com a adoção de programa de rastreamento e, quanto mais jovem o paciente, maior foi o significado clínico da doença. Em 37% dos pacientes com menos de 75 anos a doença era clinicamente significativa e, quando analisados os casos com menos de 70 anos, o percentual aumentava para 71% (3).

Com o progressivo aumento da expectativa de vida das pessoas, maiores são as possibilidades de os cânceres de próstata tornarem-se sintomáticos durante a sobrevida (3).

O uso do PSA e a realização de toque retal para detecção precoce de câncer de próstata duplicaram ou triplicaram a taxa de detecção (6).

9.2 - Fatores Desfavoráveis

Não está provado que a detecção precoce reduza a mortalidade e a morbidade da doença. A maioria dos casos precocemente diagnosticados em homens com 70 anos ou mais não é causa da morte desses pacientes (3).

O tratamento dos casos detectados precocemente pode estar associado com alguma mortalidade e significativa morbidade, incluindo disfunção erétil, incontinência urinária e obstrução intestinal. Igualmente os custos envolvidos no diagnóstico e no tratamento devem ser levados em consideração (3).

O fato de a antecipação do diagnóstico e do tratamento permitir o acompanhamento do paciente por mais tempo pode não significar que a duração da doença desde seu real início até a morte tenha sido positivamente influenciada pela terapêutica instituída (95, 96).

Uma doença de evolução rápida será diagnosticada principalmente pelas manifestações clínicas no intervalo dos exames periódicos. Já as doenças lentas, como o câncer de próstata, favorecem o diagnóstico pelo programa de rastreamento (95, 96). Vieses ameaçam a validade dos estudos de câncer de próstata que não usam mortalidade como desfecho. Há um prolongamento do período de sobrevivência com o diagnóstico precoce. O lento crescimento do tumor indolente ou em período subclínico também prejudica a avaliação dos casos com diagnóstico precoce comparados com os diagnosticados a partir da presença de doença clínica (85).

Como consequência dos efeitos adversos do tratamento, é difícil dizer se o rastreamento para detectar câncer de próstata é mais danoso do que benéfico. Quando um tumor indolente é detectado pelo rastreamento, resultando em uma terapia definitiva, pode dar uma falsa impressão de cura, o que comumente ocorre com rastreamento de câncer de próstata. Sem a capacidade de distinguir, em estágio inicial, se o tumor irá rápida ou lentamente ou não progredir, muitos tumores in-

dolentes são detectados e tratados (97). Caso a ferramenta de rastreamento com inadequada sensibilidade e especificidade seja usada para detectar câncer com uma não conhecida e freqüentemente benigna história natural e se, como resultado, os pacientes forem submetidos a tratamento experimental com substancial efeito colateral, o sistema de rastreamento poderá ser danoso (97, 98).

Os efeitos adversos do rastreamento podem exceder em muito os benefícios. Estudos demonstram que o rastreamento produziu um pequeno aumento na expectativas de vida, mas um decréscimo na qualidade de vida ajustada em anos (3, 99).

Os programas de rastreamento que se valem da participação de voluntários estão sujeitos a vieses de seleção (95, 96).

Muitos pacientes com câncer de próstata bem e moderadamente diferenciados e clinicamente localizados podem sobreviver 10 anos após o diagnóstico sem terapia agressiva, independentemente da extensão patológica da doença. Portanto, o grau histológico do tumor isoladamente não reflete a significância clínica em termos de risco de morte por câncer de próstata (100).

Estudos prospectivos randomizados em andamento poderão definir o real benefício dos programas de rastreamento.

No Brasil, vários programas de rastreamento têm sido realizados com o objetivo de melhor definir as características e prevalência da doença em cada região. Descrever-se-á, aqui, um estudo a partir do programa de rastreamento de câncer de próstata realizado anualmente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre desde 1996.

10 - OBJETIVOS

10 - OBJETIVOS

10.1 - Objetivo Geral

Determinar as características do adenocarcinoma prostático em um programa de rastreamento voluntário realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

10.2 - Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência de neoplasia de próstata.
- Descrever o estadiamento clínico e patológico dos casos com câncer de próstata.
- Relacionar as biópsias aos resultados do PSA e do toque retal.
- Determinar a idade dos pacientes com câncer de próstata no momento do diagnóstico.

11 - BIBLIOGRAFIA

11 - BIBLIOGRAFIA

1. Revista brasileira de cancerologia – INCA – Ministério da Saúde vol 47 (2)
http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v02/editoria/.html
2. <http://www.inca.org.br/cancer/tipos/próstata.html>
3. Balducci L, Pow Sang J, Friedland J, Diaz JD. Prostate cancer. Clinics in Geriatric Medicine 1997;13:283-304.
4. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. J Urol 1990;143:742-46.
5. Hutchison GB. Incidence and etiology of prostate cancer. Urology 1981;17(3):4-10.
6. Egawa E. Detection of prostate cancer by prostate-specific antigen. Biomed Pharmacother 2001;55:130-4.
7. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population based case-control study. Eur J Cancer 1999;35:272.
8. Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical features. Prostate 2000;46:66.
9. Mebane C, Gibbs T, Horm J. Current status of prostate cancer in North American black males. J Natl Med Assoc 1990; 82:782-89.

10. Shibata A, Whittemore AS, Imai K, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Stamey TA, Paffenbarger RS. Serum levels of prostate-specific antigen among japanese-american and native japanese men. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1716-20.
11. Nomura AM, Kolonel LN. Prostate Cancer: A current perspective. *Epidemiol Rev.* 1991;13:200-27.
12. AUA. Update on the Epidemiology and Natural History of Prostate Cancer American Urological Association 95th Annual Meeting. Atlanta. Georgia, 2000.
13. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of prostate, epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987; 59:493-502.
14. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-87.
15. Silva EA, Ekran S, Zlotta AR, Schulman CC. Câncer de próstata: nutrição e quimioprevenção. *Braz J Urol* 1999; 25: 320-31.
16. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-69.
17. Norrish AE, Skeaff CM, Arribas GL et al: Prostate cancer risk and consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case-control study. *Br J Cancer* 1999;81:1238-42.
18. Brian I, Rini MD and Small EJ: An update on prostate cancer. *Current Opinion in Oncology* 2001;13:204-11.
19. Brawer MK, Ellis WJ: Chemoprevention for prostate cancer. *Cancer* 1995;75:1783-89.
20. Giovannucci E. Epidemiologic characteristics of prostate cancer. *Cancer* 1995; 75:1766-77.

21. Volzelzang NJ-Write, Plante ML. Prostate cancer: new insights into old issues? American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting Day 3 – May 22, 2000 (from Medscape)
22. SBU, Sociedade Brasileira de Urologia: I Consenso Brasileiro – Câncer de Prostata. Ed. BG Cultural,1998.
23. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics 2001. CA Cancer J Clin 2001; 51:15.
24. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, et al. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. Urology 1998;52:444.
25. Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, et al. Prostate cancer trends 1973-1995. Bethesda, Maryland NIH Publication 1999; 99:45-43.
26. Post PN, Stockton D, Davies TW, et al. Striking increase in incidence of prostate cancer in men aged<60 years of age without improvement in prognosis. Br J Cancer 1999;79:13.
27. Tjaden HB, Culp DA, Flocks RH. Clinical adenocarcinoma of the prostate in patients under 50 years of age. J Urol 1965;93:618.
28. Johnson DE, Lanieri JP, Ayala AG. Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. J Surg oncol 1972; 4:207
29. Aprikian AG, Zhang ZF, Fair WR. Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. A retrospective review of 151 patients. Cancer 1994;74:1768.
30. Harrison GS. The prognosis of prostatic cancer in the youngers men. Br J Urol 1983;55:315.

31. Huben R, Natarajan N, Pontes E, et al. Carcinoma of prostate in men less than fifty years old. Data from American College of Surgeons National Survey. *Urology* 1982;20:585.
32. Silber I, McGavran MH. Adenocarcinoma of the prostate in men less than 56 years old: a study of 65 cases. *J Urol* 1971;105:283.
33. Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstrahl EJ, et al. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA* 1995;274:1445-49.
34. <http://seer.cancer.gov/publications/prostmono>
35. Billis A, Souza CAF, Piovesan H. Histologic carcinoma of prostate in autopsies: frequency, origin, extension, grading and terminology. *BJU* 2002;28(3):197-206
36. Srougi M. Câncer de Próstata. In: Srougi M, Simon S. Câncer urológico. São Paulo, Ed Platina 1990;12:281-352.
37. Mostofi FK. Problems of grading carcinoma of prostate. *Semin Oncol* 1976;3:161.
38. Gleason D F. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. Em Tannenbaum, M.: "Urologic Pathologic: The Prostate". Lea e Febiger, Philadelphia, 1977; páginas: 171
39. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate relationship to local and distant spread. *Hum Patol* 1992;23:258-66.
40. Schröder FH, Van der Crujisen-Koeter I, Koning HJ, Vis NA, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806-812.

41. Srougi M, Coutinho A, Sarkis A. HPB e Câncer de Próstata. In: Sociedade Brasileira de Urologia- I Encontro de Consenso Nacional sobre HPB. Ed. BG Cultural 1996; pág:56-64.
42. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1033.
43. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000;163:503.
44. Cooner WH, Mosley RB, Rutherford CL, Jr Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-52.
45. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989;170:609-15.
46. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152:1520-25.
47. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1164-72.

48. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23.
49. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al. Quantitation of PSA in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40:46-58.
50. Myrtle JF, Klimley PG, Ivor LP, et al. Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer. *Adv Cancer Diagnostics* 1986;14.
51. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
52. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. A multicenter evaluation of PSA and digital rectal examination (DRE) for early detection of prostate. Cancer in 6374 volunteers. *J Urol* 1993;149:789.
53. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of DRE and serum PSA in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6.630 men. *J Urol* 1994; 151:1283-90.
54. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate specific antigen in a serum as a screening test for prostate cancer. *New Engl J Med* 1991;324:1156-61.
55. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TJ, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through PSA-based screening. *JAMA* 1993;270(8):948-54.
56. Babaian RJ, Camps JL. The role of prostate-specific antigen as a part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer* 1991;68: 2060-63.

57. Oesterling J, Conner W, Jacobsen S, Lieber M. Influence of patient age on the serum PSA concentration; an important clinical observation. *Urologic Clin of NA* 1993; 20:677-79.
58. Brawer MK, Kirby R. Prostate Specific Antigen. Health Press Limited, UK, 2nd edition;1999:5-90.
59. Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology* 1984;23:303.
60. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162 (2):293-306.
61. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: untreated patients. *J Urol* 1989;141:1070-75.
62. Elgamal AA, Petrovich Z, van Poppel H, Baert L. The role of prostate cancer in: *Carcinoma of the Prostate Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al (eds.). Springer Verlag: Berlin,1996;179-196. Comments in *European Association of Urology Guidelines*. The EAU Healthcare Office. March 2001.
63. Catalona WJ and cols. Measurement of PSA in serum as “Screening” test for prostate cancer. *N Eng J Med* 1991;324:1156.
64. Mettlin C. Impact of screening on prostate cancer rates and trends. *Microsc Res Tech*2000; 51(5):415-8.
65. Kurth KH, Mickisch GH, Schöerder FH. Renal, bladder, prostate and testicular cancer na update: The proceedings of the VIth congress on progress and

- controversies in oncological urology(PACIOU VI).Parthenon Publishing Group 2000. In: Hugosson J. Early diagnosis: state of the art in clinical routine and screening studies;10:91-95.
66. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445-51.
 67. Kurth KH, Mickisch GH, Schröder FH. Renal, bladder, prostate and testicular cancer na update: The proceedings of the VIth congress on progress and controversies in oncological urology (PACIOU VI). Parthenon Publishing Group 2000. In: Vis NA, Schröder FH, Van der Kwast TH. Characteristics of prostate cancer in different prostate-specific antigen ranges;11:97-111.
 68. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, et al. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol* 1994;152:1714-20.
 69. Catalona WJ, Richie JP, Ahman FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.
 70. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, et al. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000;55:791-5.
 71. Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen of 2.9 to 4ng/ml. *J Urol* 1993;149:507-9.
 72. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkmkar VA, Jr Fritsche HA. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum

- prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml.: Relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165:757-60.
73. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4ng/ml or less. *J Urol* 1999;161(3):835-39.
74. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4ng/mL prostate specific antigen. *J Urol* 1998;159:899.
75. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998;160:2115-2120.
76. Irani J, Fournier F, Bon D, Gremmo E, Dore B, Aubert J. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate. *Brit J Urol* 1997;79:608.
77. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies-true morbidity and acceptance. *Brit J Urol* 1993;71:460.
78. Clements R, Aideyan OU, Griffiths GJ, Peeling WB. Side effects and patient acceptability of transrectal biopsy of the prostate. *Clin Rad* 1993;47:125.
79. Edson RS, Scoy van Re, Leary FJ. Gram negative bacteremia after transrectal needle biopsy of the prostate. *May Clin Proc* 1980;55:489-91.
80. Rietbergen JBW, Boeken Kruger AE, Kranse R, Schröder FH. Complications of transrectal ultrasound (TRUS) guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population based screening program. *Urology* 1997; 49:875-80.

81. Van der Crujisen-Koeter IW, Wildhagen MF, De Koning HJ, Schröder FH. The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening. *BJU International* 2001;88:458-466.
82. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-203.
83. Stricker HJ, Ruddock LJ, Wan J, Belville WD. Detection of non palpable prostate cancer. A mathematical and laboratory model. *Brit J Urol* 1993;71:43.
84. Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol* 2000;24(12):1634-40.
85. Godley PA. Prostate Cancer Screening: Promise and Peril – A Review. *Cancer Detection and Prevention* 1999;23(4):316-24.
86. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1994;44:7.
87. Sun L, Gancarczy K, Paquette EL. Introduction to Department of Defense Center for Prostate Disease Research Multicenter National Prostate Cancer Database, and analysis of changes in the PSA-era. *Urol Oncol* 2001; 6:203.
88. Robbins AS, Whittemore AS, Thom DH. Differences in socioeconomic status and survival among white and black men with prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2000;151:409-16.
89. Corder EH, Chute CG, Guess HA, Beard CM, O'Fallon WM, Lieber MM. Prostate cancer in Rochester, Minnesota(USA), from 1935 to 1989: increases in incidence related to more complete ascertainment. *Cancer Causes Control* 1994;5:207.

90. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kraemer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548.
91. Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ, Oesterling JE, Ohrt D, Klee GG, et al. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA* 1995;274:1445.
92. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1993;72:1701.
93. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *New Engl J Med* 1985; 312:1604.
94. Roberts OR, Bergstralh EJ, Katusic SK, Lieber MM, Jacobsen ST. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted county, Minnesota. *J Urol* 1999;161:529.
95. Brawley OW. Prostate carcinoma incidence and patient mortality. The effects of screening and early detection. *Cancer* 1997;80:1857-63.
96. Chodak GW. Questioning the value of screening for prostate cancer in asymptomatic men. *Urology* 1993; 42:116-18.
97. Adami HO, Baron JA, Rothman K. Ethics of a prostate cancer screening trial. *Lancet* 1994; 343:958-60.
98. Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med* 1993;119:914-23.

-
99. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer a decision analytic view. *JAMA* 1994;272:773-80.
 100. Egawa S, Matsumoto K, Iwamura M, Uchida T, Kuwao S, Koshihara K. Impact of life expectancy and tumor doubling time on the clinical significance of prostate cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:394-400.

**PERFIL DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM UM
PROGRAMA DE RASTREAMENTO NA CIDADE DE
PORTO ALEGRE**

PERFIL DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM UM PROGRAMA DE RASTREAMENTO NA CIDADE DE PORTO ALEGRE

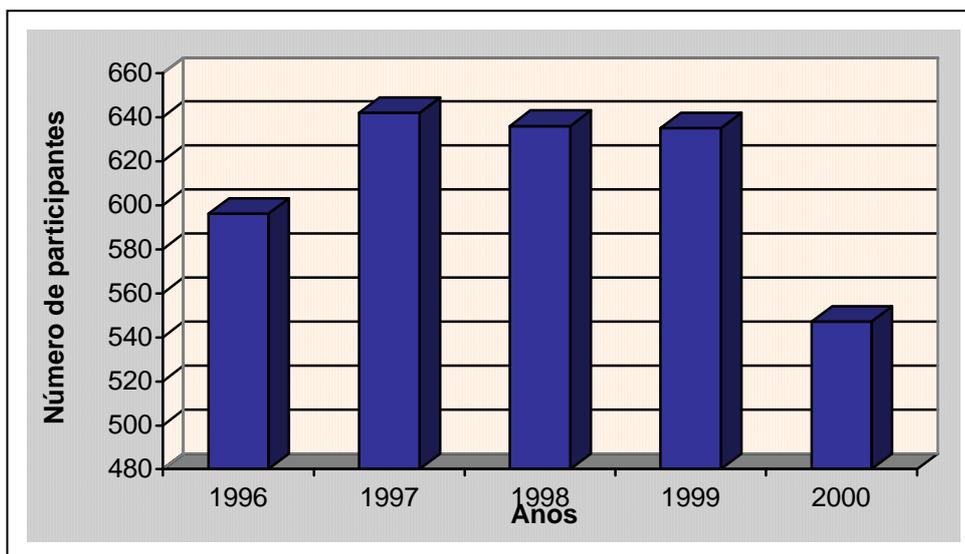
INTRODUÇÃO

Na população mundial o câncer de próstata ocupa o 5^o lugar entre as neoplasias de maior mortalidade. No Brasil, para o ano 2002, estima-se que, entre as neoplasias malignas que ocorrem no sexo masculino, a de próstata terá a segunda taxa mais elevada não só de mortalidade como de incidência, superada apenas pelo câncer de pele (1). O aumento do rastreamento para câncer de próstata tem levado a um aparente aumento na sua incidência, diminuição da idade por ocasião do diagnóstico e em estágios avançados, aumento do diagnóstico de tumor moderadamente diferenciado e redução da mortalidade (2, 3, 4, 5).

Relata-se aqui a prevalência da doença em uma amostra da população atendida em um hospital universitário na cidade de Porto Alegre, submetida a um programa de rastreamento, com vistas a contribuir para o melhor conhecimento da distribuição do câncer de próstata nas diversas regiões brasileiras.

PACIENTES E MÉTODOS

Entre os anos de 1996 e 2000, 3056 pacientes foram avaliados em programa de rastreamento voluntário de câncer de próstata, distribuídos conforme o gráfico abaixo.



Distribuição dos participantes do programa de rastreamento.

Todos os pacientes foram submetidos a anamnese, dosagem do PSA e toque retal em uma primeira consulta.

O método utilizado para a dosagem do PSA foi o IMMULITE, DPC (*Diagnostic Products Corporation*), Califórnia – EUA. Os valores de referência variam de 0,0 a 4,0 ng/ml.

Foram avaliados os resultados dos pacientes que apresentavam toque retal alterado ou PSA acima de 4 ng/ml, os quais realizaram biópsia.

A biópsia de próstata, orientada por ultra-sonografia transretal, foi realizada sob regime ambulatorial com enema prévio (*fleet enema*) e antibioticoprofilaxia com obtenção sistemática de no mínimo 6 fragmentos quando não havia nódulo palpável e fragmentos do nódulo, em separado, quando palpável.

A pistola para biópsia utilizada foi o modelo PROMAG 2.2, da marca MANAN (*Medical Products, INC*, Chicago – EUA) e agulha automática de corte 16GA para fragmentos de 17 mm, da marca MANAN (*Medical Products, INC*), Northbrook, IL 60062, (EUA). Os pacientes com câncer foram submetidos a cintilografia óssea, estadiados clinicamente conforme a classificação TNM e analisados quanto às variáveis em estudo (dosagem sérica do PSA, toque retal, classificação de Gleason, idade, estadiamento TNM).

Foram incluídos no estudo todos os pacientes submetidos ao programa de rastreamento que concluíram as etapas previstas para a completa investigação.

Os dados coletados anualmente foram armazenados no programa Epi Info, fornecido pelo *Center of Disease Control* (CDC) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Na análise estatística foram utilizados os testes de qui-quadrado de Pearson para avaliar a associação entre as variáveis categóricas e, para verificar a presença de tendência linear entre as diversas faixas etárias e as variáveis PSA, toque retal e biópsia, foi adotado o teste qui-quadrado para tendência linear.

Os casos clinicamente estadiados como doença confinada ao órgão que foram submetidos a prostatectomia radical, foram reestadiados (estadiamento patológico), permitindo novos dados para estudo.

RESULTADOS

Da amostra de 3056 pacientes, foram identificados 952 (31,15%) com indicação de biópsia prostática sob orientação ultra-sonográfica por apresentarem alteração ao toque retal e/ou PSA acima do ponto de corte estabelecido.

A idade média da amostra foi de 60,4 anos.

O toque retal estava alterado isoladamente em 353 pacientes (11,55%) e o PSA, também isoladamente, em 413 pacientes (13,51%). O toque retal e o PSA, em conjunto, mostraram-se alterados em 192 pacientes (6,28%).

A prevalência do câncer de próstata foi de 2,61%, sendo crescente com o aumento da idade. Nos indivíduos com menos de 60 anos, a prevalência foi de 1,13%, aumentando para 3,37% e 5,63% nos indivíduos com idade entre 60 e 69 anos ou 70 anos ou mais, respectivamente (tabela I).

Tabela I - Prevalência de câncer de próstata por faixa etária

Faixa etária	Câncer	Percentual (%)	Razão de prevalência	Total
< 60 anos	17	1,13	1,00	1.500
60 – 69 anos	37	3,37	2,98	1.095
≥ 70 anos	26	5,63	4,98	461
Total	80			3.056

O número de biópsias realizadas para se obter o diagnóstico de um paciente com neoplasia foi de 11,9 e variou conforme a faixa etária (tabela II).

Tabela II – Resultado de biópsia por faixa etária

Faixa etária	Pacientes	Biópsias	Câncer de próstata	Biópsia/câncer
< 60 anos	1500	334	17	19,64
60 – 69 anos	1095	384	37	10,37
≥ 70 anos	461	234	26	9,00

A idade média dos pacientes com câncer de próstata foi de 65,8 anos, variando de 48 a 86 anos e tendo 66 anos como mediana. A sensibilidade do PSA da amostra de 3056 casos foi de 93,8%, com um intervalo de confiança entre 85,4% e 97,7%. A especificidade do PSA foi de 82,5%, com intervalo de confiança de 81,1% a 83,8%. O valor preditivo positivo do PSA foi de 12,6%, e o valor preditivo negativo, de 99,8%.

Quando os casos de câncer de próstata foram separados pelo PSA, 5 apresentavam PSA abaixo do ponto de corte estabelecido (4 ng/ml), conforme demonstrado na tabela III.

Tabela III - Resultado das biópsias conforme ponto de corte do PSA

PSA	Biópsia positiva	Sem evidência de câncer de próstata	Total
-----	------------------	-------------------------------------	-------

≥ 4 ng/ml	75	530	605
< 4 ng/ml	5	2.446	2.451
Total	80	2.976	3.056

O toque retal apresentou uma sensibilidade de 60%, com intervalo de confiança de 48,4% a 70,6%. A especificidade foi de 83,3%, com intervalo de confiança de 81,9% a 84,6%. O valor preditivo positivo foi de 8,8%, e o valor preditivo negativo, de 98,7%.

Entre os casos diagnosticados com câncer de próstata, 48 apresentavam toque retal alterado, conforme indicado na tabela IV.

Tabela IV - Resultado das biópsias conforme o toque retal

Toque retal	Biópsia positiva	Sem evidência de câncer de próstata	Total
Alterado	48	497	545
Normal	32	2.479	2.511
Total	80	2.976	3.056

Quando se associou o toque retal ao PSA e ambos encontravam-se alterados, a sensibilidade para a detecção de câncer de próstata foi de 53,8%, com intervalo de confiança de 42,3% a 64,8%. A especificidade desta associação foi de

95%, com intervalo de confiança de 94,1% a 95,7% e valor preditivo negativo de 98,7% (tabela V).

Tabela V - Resultado das biópsias conforme toque retal e PSA

Toque retal/PSA	Biópsia positiva	Sem evidência de câncer de próstata	Total
Ambos alterados	43	149	192
PSA ou TR alterado ou ambos normais	37	2.827	2.864
Total	80	2.976	3.056

Na análise do toque retal entre as diferentes faixas etárias, identificou-se um aumento do número de exames alterados nos indivíduos mais idosos tabela VI.

Tabela VI - Alteração do toque retal por faixa etária

Faixa etária	Pacientes (N)	Toque retal alterado	Percentual (%)
< 60 anos	1.500	217	14,40
60-69 anos	1.095	213	19,40
≥ 70 anos	461	116	25,10

P < 0,001

Dos 80 casos com diagnóstico anatomopatológico de câncer de próstata, o toque retal estava alterado em 60% da amostra (48 casos) e identificou isolada-

mente 5 casos (6,3%) de câncer de próstata nos quais o PSA se encontrava na faixa de normalidade.

Quanto mais elevada a idade da amostra, maior foi o número de pacientes com PSA acima de 4 ng/ml (tabela VII).

Tabela VII - Distribuição de PSA > 4 ng/ml por faixa etária

Idade	PSA ≥ 4 ng/ml	Percentual / Razão de prevalência (%)	
< 60 anos	174	11,60	1,00
60-69 anos	259	23,65	2,03
≥ 70 anos	172	37,31	3,21
Total	605		

p < 0,001

Dos 80 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, 75 (93,8%) apresentaram PSA igual ou acima de 4 ng/ml, situando-se 53,8% dos casos na faixa entre 4 e 10 ng/ml. A distribuição dos casos entre as diversas faixas de PSA está demonstrada na tabela VIII.

Tabela VIII - Distribuição do câncer de próstata por faixa de PSA

PSA	Câncer de próstata	Percentual (%)
< 4 ng/ml	5	6,30
4 – 10 ng/ml	43	53,80
> 10 ng/ml	32	40,00
Total	80	100,00

Houve associação entre os valores mais elevados de PSA com grau mais indiferenciado da neoplasia (classificação de Gleason) (tabela IX).

Tabela IX - Distribuição histopatológica por faixa de PSA

PSA/Gleason	≤ 4	5 – 7	> 7	Total
< 4 ng/ml	2	3	0	5
4 – 10 ng/ml	19	24	0	43
> 10 ng/ml	3	25	4	32
Total	24	52	4	80

($p < 0,001$)

No estadiamento clínico dos casos com câncer de próstata, 51,3% da amostra foi estadiada como T1c (tabela X).

Clinicamente 67 pacientes (83,75%) apresentavam doença confinada ao órgão e 11 casos (13,75%) tinham identificação clínica de metástases.

Dos 67 casos com doença localizada, 44 foram submetidos a prostatectomia radical com linfadenectomia obturadora, tendo sido em 2 deles identificada doença ganglionar. O estadiamento patológico dos casos submetidos a cirurgia está demonstrado na tabela XI.

Tabela X - Estadiamento clínico do câncer de próstata

Estadiamento clínico	Câncer de próstata	Percentual (%)
T1cNXM0	39	48,75
T1cNXM1	2	2,50
T2NXM0	28	35,00
T2NXM1	2	2,50
T3NXM0	2	2,50
T3NXM1	7	8,75
Total	80	100,00

Tabela XI - Estadiamento patológico do câncer de próstata

Estadiamento patológico	Câncer de próstata	Percentual (%)
pT2a	7	15,90
pT2b	20	45,45
pT3a	13	29,98
pT3b	1	2,27
pT4	1	2,27
N1	2	4,54
Total	44	100,00

DISCUSSÃO

Com o aumento da expectativa de vida, doenças como o câncer de próstata, que surgem com o envelhecimento e que potencialmente podem ser detectadas e tratadas precocemente, vêm assumindo uma dimensão cada vez maior, não somente como um problema de saúde pública mas pelo impacto socioeconômico sobre a população.

A elevada prevalência do câncer de próstata, com crescente incidência mundial em função da introdução do PSA e da prática de programas de rastreamento, vem gerando grande discussão sobre o real benefício de que casos sejam detectados e tratados mesmo antes de se saber qual seria a evolução natural de cada um deles quando individualizados.

Há indícios no sentido de que a mortalidade por câncer de próstata está diminuindo onde ativamente se preconiza o rastreamento (6).

Se, por um lado, com o rastreamento, a expectativa de vida aumenta e a mortalidade por câncer de próstata diminui, por outro há um comprometimento na qualidade de vida da população submetida ao rastreamento e um adicional custo financeiro por tal intervenção (6, 7, 8, 9, 10).

Também tem se observado grandes variações quanto à incidência em diferentes populações onde fatores ambientais, comportamentais e raciais dificultam a sobreposição de resultados entre os diversos estudos. Torna-se assim evidente a necessidade de se obter dados epidemiológicos sobre a realidade do câncer de próstata no Brasil e até mesmo nas diversas regiões brasileiras (11, 12). Em 2001, na região Sul, 2.760 casos novos de câncer de próstata foram diagnosticados, o que corresponde a 22,27 casos para cada 100.000 habitantes; o número de óbitos pela doença foi de 1.440, sendo a maior taxa do país (11,60/100.000 habitantes) (1).

Entre os 3.056 pacientes estudados, a prevalência foi de 2,61% para câncer de próstata. Houve um significativo aumento dessa taxa com o envelhecimento, atingindo 5,63% nos indivíduos com mais de 70 anos. A chance de se detectar câncer de próstata em um indivíduo após os 70 anos foi aproximadamente 5 vezes maior do que nos com idade inferior a 60 anos. Resultados semelhantes são registrados na literatura. Mesmo sabendo-se da existência de várias diferenças entre as amostras avaliadas, a prevalência variou de 0,61% a 11,7% (13, 14).

Alguns autores (15) apontam a necessidade de programas de rastreamento voluntário em amostras mais homogêneas. Parâmetros controláveis, como PSA acima de 2 ng/ml e idade superior a 40 anos, envolvendo diversas regiões com variações étnicas, poderão caracterizar melhor a população brasileira quanto à prevalência do câncer de próstata.

Na presente amostra, 13,51% dos pacientes apresentaram PSA acima de 4 ng/ml e toque retal normal, o que também é observado na literatura, com ampla variação de 3,4% a 15% das amostras avaliadas (16). O ponto de corte de 4 ng/ml vem sendo utilizado tradicionalmente pelos pesquisadores e até mesmo pelos fabricantes dos *kits* de PSA. Porém estudos mais recentes demonstraram um melhor desempenho do exame com valores mais baixos. Martins (12), Catalona (17) e Babaian (18) constataram que 12% a 23% dos casos biopsiados na amostra com PSA entre 2,5 e 4 ng/ml tiveram diagnóstico de câncer de próstata.

A sensibilidade do PSA na presente amostra foi de 93,8%, encontrando-se nas diversas publicações resultados que oscilam de 66,6% a 93% (19, 20, 12).

A especificidade do PSA foi de 82,5%, valor que se enquadra entre os resultados de outros trabalhos, que mostraram variações de 35% a 94% (19, 20, 12). O valor preditivo do PSA foi de 12,6%, inferior ao de outros estudos que variam de

18% a 51,7% (19, 20, 21, 12, 22, 23). Este achado talvez reflita o valor estipulado como ponto de corte sem ajuste para idade, volume prostático ou qualquer outra variável que possa melhorar a performance do teste nos casos avaliados. O mesmo talvez justifique o valor preditivo negativo do teste, que foi de 99,8%.

Smith e Catalona (24), em seus primeiros relatos, já atribuíam ao toque retal uma grande variabilidade entre os examinadores, afirmando que esse exame é “examinador-dependente”. Este fato é evidente na atual amostra, onde há um elevado número de pacientes com toque retal alterado, atribuído às diferenças de graduação e de experiência dos investigadores. Toque retal alterado isoladamente foi visto em 11,55% da amostra e, em associação com $PSA \geq 4$ ng/ml, em 6,28%. A sensibilidade e especificidade do exame encontram-se dentro da variação indicada nos diversos trabalhos, mas cabe salientar o baixo valor preditivo positivo registrado.

O toque retal é simples e barato, mas encontra sua limitação na baixa sensibilidade e especificidade e na resistência dos pacientes a se submeterem ao exame, mas foi vital para o diagnóstico de 5 casos de câncer de próstata (6,3%) que apresentaram PSA abaixo de 4 ng/ml, corroborando com a idéia de que o toque retal ainda fornece informações adicionais clinicamente significativas para a detecção do câncer de próstata (1, 25).

No grupo de pacientes que apresentavam ambos os testes alterados, a especificidade foi de 95%, com valor preditivo negativo de 98,7% mas esse grupo representou apenas 192 casos dos quais 43 apresentaram câncer de próstata dentre um total de 80 casos de toda a amostra.

O número elevado de pacientes com indicação para biópsia fez com que o percentual de biópsias para diagnosticar cada caso de câncer de próstata fosse extremamente elevado. Foram necessárias 19,64 biópsias nos pacientes com faixa

etária abaixo de 60 anos para identificar um caso de câncer de próstata, ao passo que, após os 70 anos, o número de biópsias necessárias caiu para 9 para cada caso diagnosticado.

Sabidamente o número de biópsias de próstata tem aumentado devido ao rastreamento com PSA, pois este teste apresenta uma baixa especificidade e necessita de biópsia para o diagnóstico do câncer. O padrão utilizado foi o de biópsia sextante, porém tem sido demonstrada uma melhor performance de biópsias por regiões onde um número adicional de fragmentos é capaz de aumentar em até 35% o número de casos diagnosticados, principalmente na faixa de PSA entre 4 e 10 ng/ml (26).

Da mesma forma, autores como Egawa e colaboradores (16) preconizam um ponto de corte menor para a indicação de biópsia pelo PSA (PSA de 2,5 ng/ml) com o objetivo de detectar um número adicional de casos potencialmente curáveis, mas certamente aumentando ainda mais o número de pacientes biopsiados desnecessariamente.

Há controvérsias, pois, ao mesmo tempo em que se quer diminuir o número de biópsias, se quer aumentar os casos com doença potencialmente curável que são aqueles cujo volume tumoral não é suficiente para alterar o toque retal e os valores de PSA.

No estadiamento clínico, 83,73% dos casos situavam-se nos estágios T1 e T2, sem evidência clínica de doença extraprostática. Percentuais semelhantes podem ser encontrados, em vários estudos nos quais oscilam entre 67% e 88,8% (27, 16, 12).

Dos 67 casos com doença clinicamente localizada, 44 (65,6%) foram submetidos a prostatectomia radical com linfadenectomia obturadora. Dois deles apre-

sentavam linfonodos com evidência de metástase na congelação (4,5%) e 14 (31,8%) com comprometimento capsular (pT3), sendo um com comprometimento das vesículas seminais (pT3b) (2,3%) e outro com comprometimento do colo vesical (pT4). Portanto, 61,36% dos casos submetidos a cirurgia apresentavam doença confinada à próstata, o que vai ao encontro dos dados da literatura (27, 12, 10).

CONCLUSÃO

A prevalência de câncer de próstata em uma amostra de 3.056 homens estudados foi de 2,61%. São necessários métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos para que um número maior de casos seja precocemente diagnosticado e para que o número de biópsias seja reduzido, permitindo melhores estratégias de tratamento e efetiva redução da mortalidade por câncer de próstata.

A variabilidade das populações no Brasil e no mundo indica a necessidade de cada vez mais se procurar caracterizar o perfil da doença em cada região e, assim, avaliar a eficácia de programas de saúde pública para o manejo do câncer de próstata.

BIBLIOGRAFIA

1. Revista brasileira de cancerologia – INCA – Ministério da Saúde vol. 47 (2)
http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v02/editoria/.html
2. Mettlin C. Impact of screening on prostate cancer rates and trends. *Microsc Res Tech* 2000;51(5):415-8.
3. Corder EH, Chute CG, Guess HA, Beard CM, O'Fallon WM, Lieber MM. Prostate cancer in Rochester, Minnesota(USA), from 1935 to 1989: increases in incidence related to more complete ascertainment. *Cancer Causes Control* 1994;5:207.
4. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kraemer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548.
5. Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ, Oesterling JE, Ohrt D, Klee GG, et al. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA* 1995;274:1445.
6. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer – A decision analytic view. *JAMA* 1994;272(10):773-80.
7. Schröder FH, Van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90(23):1817-23.
8. Beemsterboer PMM, Kranse R, de Koning HJ, Habbema JDF, Schröder FH. Changing role of screening modalities in the european randomized study of

- screening for prostate cancer (Rotterdam). *Int J Cancer (pred oncol)* 1999; 84:437-41.
9. Van der Crujisen-Koeter IW, Wildhagen MF, De Koning HJ, Schröder FH. The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening. *BJU International* 2001;88:458-466.
 10. Rietbergen JBW, Hoedemaeker RF, Kruger AEB, Kirkels WJ, Schröder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: Characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol* 1999;161:1192.
 11. Glina S, Jr Toscano IL, Mello LF, Martins FG, Vieira VLA, Damas CGS. Results of screening for prostate cancer in a community hospital. *BJU* 2001;27(3):235-243.
 12. Martins ACP, Reis RB, Suaid HJ, Maciel LMZ, Cologna AJ, Falconi RA. Screening for carcinoma of the prostate in volunteers. *BJU* 2000;26(5):516-522.
 13. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *New Engl J Med* 1985;312:1604.
 14. Cooner WH, Mosley RB, Rutherford CL, Jr Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-1152.
 15. Paschoalin EL, Costa RS, Maciel LMZ, Jr Bessa J, Martins ACP, Dias-Neto JA, et al. Rastreamento do adenocarcinoma prostático em voluntários de uma região da Bahia, resultados preliminares. *ACTA Cir Bras* 2001;16(1):57-60.

16. Egawa S, Suyama K, Ohori M, Kawakami T, Kuwao S, Hirokado K, et al. Early detection of prostate cancer – Results of a prostate specific antigen-based detection program in Japan. *Cancer* 1995;76:463-72.
17. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-1455.
18. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkmar VA, Jr Fritsche HA. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml.:Relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165:757-760.
19. Martín E, Luján M, Sánchez E, Herrero A, Páez A, Berenguer A. Final results of a screening campaign for prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35:26-31.
20. Antonopoulos IM, Pompeo ACL, El Hayek OR, Sarkis AS, Jr Alfer W, Arap S. Results of prostate cancer screening in non-symptomatic men. *JBU* 2001;7(3):227-234.
21. Crawford ED, De Antoni EP, Etzioni R, Schaeffer VC, Olsen RM, Ross CA. Serum prostate specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The prostate cancer education council. *Urology* 1996; 47:863-9.
22. Bangma CH, Rietbergen JBW, Schröder FH. Prostate-specific antigen as a screening test. The Netherlands experience. *Urol Clin North Am* 1997;24:307-14.

23. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Amdriole GL. Prostate-specific antigen test for prostate cancer: The United States experience. *Urol Clin North Am* 1997;24:299-306.
24. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45:70-4.
25. Schröder FH. Prostate cancer: to screen or not to screen. *BMJ* 1993;306:407-8.
26. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-203.
27. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, Itoh N, Matsukawa M, Takanashi A. Mass Screening for Prostate Carcinoma: A Study in Hokkaido, Japan. *Eur Urol* 1995;27:177-181.

ANEXOS

ANEXO I

Estadiamento: Classificação TNM (1997)

T - Tumor Primário

Tx - Tumor não avaliado

T0 - Sem evidência de tumor

T1 - Clinicamente inaparente. Tumor não palpável ou não detectável por imagem

T1a - Tumor incidental. Microscopicamente localizado em < 5% de tecido ressecado

T1b - Tumor incidental. Microscopicamente localizado em > 5% de tecido ressecado

T1c - Tumor identificado por biópsia – níveis elevados de PSA

T2 - Tumor confinado à próstata

T2a - Tumor apenas em um lobo prostático

T2b - Tumor em ambos os lobos prostáticos

T3 - Tumor ultrapassa a cápsula prostática

T3a - Extensão extracapsular

T3b - Tumor invade vesículas seminais

T4 - Tumor fixo, invasão de estruturas pélvicas

Tumores - Classificação Patológica

pT2 - Órgão confinado

pT2a - Unilateral

pT2b - Bilateral

pT3 - Invasão extraprostática

pT3a - Invasão extraprostática

pT3b - Invasão de vesícula seminal

pT4 - Invasão da bexiga e/ou reto

Linfonodos

Nx - Linfonodos regionais não avaliados

N0 - Sem metástases ganglionares

N1 - Metástases em linfonodos ou linfonodos regionais

Metástases a Distância

Mx - Metástases a distância não avaliadas

M0 - Ausência de metástases a distância

M1 - Metástases a distância

M1a - Metástases em linfonodos não regionais

M1b - Metástases ósseas

M1c - Metástases em outros órgãos

ANEXO II

Fluxograma do Programa de Rastreamento de Doenças Prostáticas

