

Arn Migowski^IGulnar Azevedo e Silva^{II}

Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado

Survival and prognostic factors of patients with clinically localized prostate cancer

RESUMO

OBJETIVO: Estimar a sobrevida e os fatores prognósticos clínicos (pré-tratamento) de pacientes com adenocarcinoma de próstata localizado.

MÉTODOS: Coorte hospitalar composta por 258 pacientes do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, de 1990 a 1999. As funções de sobrevida em cinco e dez anos foram calculadas empregando-se o estimador de Kaplan-Meier, tomando-se como início da observação a data do diagnóstico histológico e como eventos os óbitos por câncer de próstata. Para avaliação dos fatores prognósticos pré-tratamento foram calculadas *hazard ratios* (HR) e intervalos com 95% de confiança, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. O pressuposto desses riscos foi avaliado pela análise dos resíduos de Schoenfeld e a influência de valores aberrantes pelos resíduos *martingale* e *escore*.

RESULTADOS: Dos 258 pacientes estudados, 46 foram a óbito durante o período de seguimento. A sobrevida específica por câncer de próstata foi de 88% em cinco anos e de 71% em dez. A classificação de Gleason maior que 6, PSA maior que 40ng/ml, estágio B2 e cor da pele branca foram marcadores independentes de pior prognóstico.

CONCLUSÕES: A classificação de Gleason, o toque retal e o valor do PSA possuem grande poder preditivo e devem ser utilizados na estratificação de risco pré-tratamento dos pacientes com câncer de próstata localizado.

DESCRIPTORIOS: Neoplasias da Próstata. Prognóstico. Taxa de Sobrevida. Institutos de Câncer. Serviço Hospitalar de Oncologia. Antígeno Prostático Específico. Estadiamento de Neoplasias.

^I Núcleo de Saúde Coletiva. Coordenação de Ensino e Pesquisa. Instituto Nacional de Cardiologia. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Departamento de Epidemiologia. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Arn Migowski
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Instituto Nacional de Cardiologia
R. das Laranjeiras, 374, 5º andar
Laranjeiras
22240-006 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: arnmigowski@yahoo.com.br

Recebido: 15/12/2008

Revisado: 16/8/2009

Aprovado: 26/8/2009

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess survival rates and clinical (pretreatment) prognostic factors in patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate.

METHODS: Hospital cohort including 258 patients registered in the National Cancer Institute, in the city of Rio de Janeiro, southeastern Brazil, from 1990 to 1999. Five- and ten-year survival functions were estimated using the Kaplan-Meier estimator from the histological diagnosis (initial time of follow-up) to death due to prostate cancer (events). Prognostic factors were assessed using hazard ratios (HR) with confidence intervals of 95%, following the Cox's proportional hazards model. The assumption of proportionality of risks was tested using Schoenfeld residuals and the impact of outliers in the model fitness was analyzed using martingale and score residuals.

RESULTS: Of 258 patients studied, 46 died during follow-up. The overall five-year and ten-year survival rates were 88% and 71%, respectively. A Gleason score higher than 6, PSA levels higher than 40 ng/mL, B2 stage, and white skin color were independent markers of poor prognosis.

CONCLUSIONS: Gleason score, digital rectal examination and PSA levels have great predictive power and must be used in pretreatment risk stratification of patients with localized prostate cancer.

DESCRIPTORS: Prostatic Neoplasms. Prognosis. Survival Rate. Cancer Care Facilities. Oncology Service, Hospital. Prostate-Specific Antigen. Neoplasm Staging.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais incidente entre os homens brasileiros, depois de pele não-melanoma, com um número de novos casos esperados é de 52.350 para o ano de 2010.⁸ Atualmente, grande parte desses tumores é confinada à próstata no momento do diagnóstico, representando 69,4% dos cânceres de próstata diagnosticados em serviços do Sistema Único de Saúde no estado de São Paulo.¹⁷

Muitos tumores clinicamente classificados como localizados não o são de fato, levando a indicações terapêuticas curativas não efetivas.⁹ Por outro lado, pacientes com câncer sem significância clínica são tratados desnecessariamente em função da limitação atual da classificação prognóstica.¹

A imprecisão na definição do prognóstico pré-tratamento do câncer de próstata localizado é um grave problema de saúde pública, tendo em vista a alta morbidade associada às opções de tratamento comumente utilizadas. Por exemplo, mesmo cinco anos após o tratamento, a disfunção sexual erétil chega a acometer 80% e 50% dos pacientes submetidos à prostatectomia radical e à radioterapia externa, respectivamente.¹⁰

Tendo em vista esta limitação do estadiamento clínico, novos fatores prognósticos clínicos têm sido intensamente estudados. Os fatores prognósticos clínicos são obtidos anteriormente ao tratamento e norteiam a escolha da melhor opção terapêutica para cada paciente.¹¹ Os mais importantes marcadores prognósticos clínicos disponíveis atualmente são os níveis de PSA (*Prostate-Specific Antigen*) pré-tratamento e o grau de diferenciação histológica dos fragmentos tumorais biopsiados, conforme classificação de Gleason. Extensa literatura respalda a utilidade clínica desses fatores prognósticos.⁴

Apesar da sua importância, tanto a classificação de Gleason quanto o PSA total não definem perfeitamente o prognóstico dos pacientes com câncer clinicamente localizado. Foi observado que mesmo com uma pontuação ≤ 6 na classificação de Gleason, apenas 70% dos pacientes têm a confirmação de doença localizada no estadiamento patológico, enquanto que mesmo com uma pontuação ≥ 7 este percentual diminui para 34%.¹⁸ Estima-se que a sensibilidade do PSA para detectar doença restrita ao órgão, com uma especificidade de 100%, seja de apenas 14%.⁹

Para combinar a informação de diversos fatores prognósticos, possibilitando previsões individualizadas e

⁸ Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2009.

mais acuradas do que as clássicas classificações em grupos de risco, muitos pesquisadores têm criado nomogramas baseados em resultados de modelos multivariados. Nesses modelos, as variáveis prognósticas discordantes são incorporadas no cálculo do risco individual do paciente.^{5,7,12,21}

A recorrência bioquímica e o estadiamento patológico (após tratamento cirúrgico) são os desfechos mais utilizados em estudos sobre fatores prognósticos clínicos em câncer de próstata. Desfechos importantes como desenvolvimento de metástases e mortalidade específica não são muito utilizados devido à necessidade de longo tempo de seguimento.^a

O presente estudo teve por objetivo estimar a sobrevida e os fatores prognósticos pré-tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado.

MÉTODOS

Estudo de coorte composta por todos os pacientes assistidos em hospital de referência para o tratamento de câncer localizado no município do Rio de Janeiro, RJ, de 1990 a 1999. Os pacientes possuíam diagnóstico confirmado por histologia de adenocarcinoma de próstata (C61, 8140/3 da CID-O) localizado dentro dos limites da próstata, ou seja, nos estádios I ou II da classificação TNM ou A1, A2, B1 ou B2 da classificação de Jewett-Whittmore.

Foram excluídos os pacientes sem informação sobre o estadiamento clínico do tumor e os casos com data do primeiro diagnóstico anterior ou posterior há mais de seis meses do período de entrada do estudo e aqueles que não realizaram o primeiro tratamento e seguimento no hospital estudado.

As fontes de dados utilizadas para a seleção de casos e obtenção das variáveis de interesse foram o registro hospitalar de câncer do hospital e os prontuários. Dados adicionais sobre classificação de Gleason e dosagens de PSA foram obtidos pela busca por laudos de anatomia patológica e patologia clínica. Os dados de cada paciente foram registrados em fichas elaboradas especialmente para o estudo e posteriormente digitadas em questionário criado no *software* EpiInfo versão 6.04.

Dos 1.364 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata atendidos no período, 258 foram elegíveis para o estudo. Os critérios para inelegibilidade foram os seguintes: 718 pacientes não terminaram o estadiamento ou tratamento na instituição ou não fizeram o tratamento inicial no hospital, 81 foram classificados como estágio III (ou estágio C) e 275 como estágio IV (ou estágio D), para 30 casos não foi possível recuperar

nenhuma informação sobre o estágio clínico nos prontuários, dois prontuários não foram localizados.

Para a obtenção da informação sobre o desfecho, como datas de óbito e causa básica da morte, além destas fontes, foram consultados prontuários do arquivo médico de outro hospital do instituto, especializado em cuidados paliativos e no arquivo morto. Em seguida, foi feita busca no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria de Estado da Saúde do Rio de Janeiro. O banco do SIM possuía cobertura apenas para óbitos ocorridos no estado do Rio de Janeiro de 1991 a 2006, quando qualquer campo estivesse preenchido com um código relativo a qualquer neoplasia. Foram coletadas informações sobre causa básica da morte e classificadas pelo próprio pesquisador quando não explicitadas, seguindo os seguintes critérios: para todos os pacientes procurou-se identificar a origem dos eventos clínicos que levaram à internação e/ou morte do paciente. Pacientes com causa básica da morte desconhecida, mas que apresentavam informação sobre o diagnóstico de câncer de próstata metastático ou que receberam cuidados paliativos domiciliares sem informação em prontuário sobre a existência de outra doença de base foram considerados como óbito pelo câncer de próstata.

Para a análise de sobrevida, foram considerados como evento os óbitos (data do óbito) em decorrência do câncer de próstata ou consequência direta do tratamento. Todos os pacientes vivos, ao término do seguimento, foram censurados na última data registrada no prontuário médico. Os pacientes perdidos de seguimento contribuíram até a data que constava no último registro do prontuário médico. Os pacientes que foram a óbito por causas não relacionadas ao câncer de próstata ou ao seu tratamento foram censurados na data do óbito. Foi definido como o tempo de início de observação para cada indivíduo (T0), a data do diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata. A data de início de observação limite para a entrada de novos casos na coorte foi o último dia de 1999 e os pacientes foram seguidos até agosto de 2007.

A Figura 1 ilustra a entrada dos pacientes na coorte, o número de perdas de seguimento, censuras e eventos por intervalo de tempo. Após o término do seguimento (n=258), 46 pacientes foram a óbito, 27 foram censurados em função da evolução para óbito por outras causas básicas (cinco delas por causa indeterminada) e 67 pacientes estavam vivos no final do seguimento. Houve 118 perdas de seguimento, 107 delas com menos de dez anos de acompanhamento (41,5% da população de estudo). Entre estas 107 perdas, 49 pacientes (45,8%) foram acompanhadas por período superior a quatro anos. Como todos os pacientes foram procurados no banco do SIM-RJ, as principais hipóteses para as

^a National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in Oncology: Prostate Cancer. 2005. Washington; 2006.

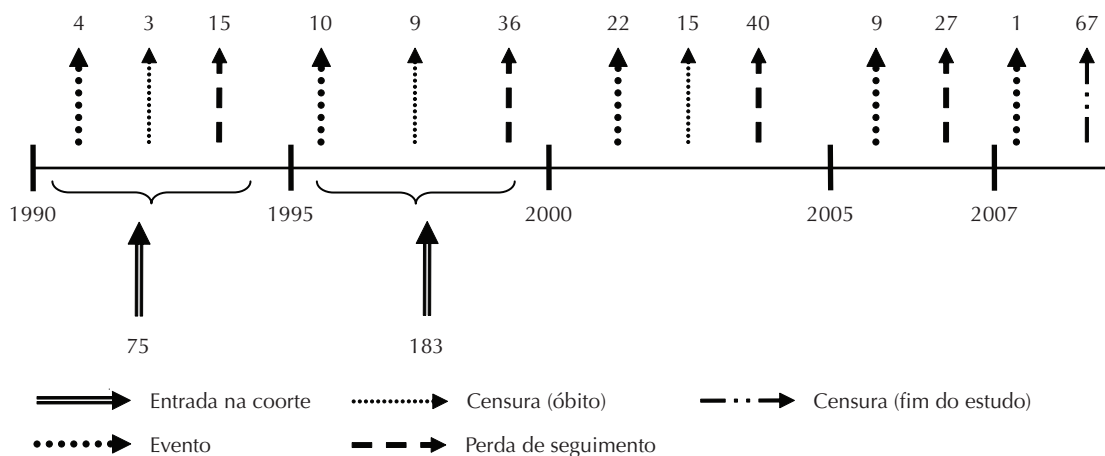


Figura 1. Esquema representativo do seguimento dos pacientes na coorte. Rio de Janeiro, RJ, 1990-2007.

perdas são de que os pacientes estivessem vivos até o final de 2006 ou de que tenham evoluído para óbito em outros estados da federação. Outras possibilidades são: ausência de informação sobre neoplasia em qualquer campo das declarações de óbito (por erro de preenchimento ou pela insignificância clínica do câncer prostático), ou ainda, existência de erros nos campos de identificação no banco do SIM-RJ.

As funções de sobrevida foram calculadas empregando-se o método de Kaplan-Meier.³ O teste *Log-rank* foi empregado para comparação das funções de sobrevida para cada variável.¹³

Foram analisadas como fatores prognósticos independentes as variáveis: idade, cor da pele, grau de instrução, modalidade de tratamento, ano do primeiro tratamento, grau de diferenciação celular do tumor primário biopsiado (Gleason), Gleason primário (padrão histológico dominante), estadiamento clínico e PSA total pré-tratamento. As variáveis foram estratificadas segundo a existência de pontos de corte (baseados na literatura) e o resultado do teste *log-rank* para as curvas de Kaplan-Meier de cada variável. Para avaliação dos fatores prognósticos associados ao desfecho escolhido, foram calculadas as *hazard ratios* (HR) e intervalos com 95% de confiança, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. Apenas as variáveis que apresentaram HR brutas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) foram incluídas, exceto o estágio, mantido no modelo por sua importância na prática clínica. A faixa etária foi mantida em todos os modelos para ajuste. As outras variáveis foram adicionadas uma a uma de acordo com sua relevância (literatura) e mantidas apenas aquelas com efeitos estatisticamente significantes. A comparação dos modelos multivariados foi realizada pela análise da função desvio (*deviance*) para modelos aninhados e sem valor ignorado (*missing*) em nenhuma variável selecionada.⁶

O modelo ajustado foi o que combinava as variáveis: faixa etária, PSA, Gleason, estágio e cor da pele.

O pressuposto dos riscos proporcionais do modelo de Cox foi avaliado pela análise dos resíduos de Schoenfeld e a influência de valores aberrantes pelos resíduos *martingale* e escore.⁶ Não houve violação do pressuposto dos riscos proporcionais do modelo de Cox, pois nenhuma das variáveis selecionadas para o modelo final apresentou padrão característico de associação de seu efeito com o tempo na análise gráfica dos resíduos de Schoenfeld utilizando a escala de tempo *rank* (ordem dos eventos no tempo). O ajuste global do modelo foi avaliado pelo poder explicativo (R^2 do modelo escolhido/ R^2 do modelo saturado) e pela análise gráfica da sobrevida por índice de prognóstico.⁶ O poder explicativo do modelo ajustado foi de 26,7% ($R^2 = 0,221$; máximo possível = 0,828), considerado um bom ajuste para modelos de sobrevida. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa R, versão 2.4.0.

A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer.

RESULTADOS

A idade mediana da população de estudo foi de 66 anos, sendo a idade mínima de 50 anos e máxima de 87 anos. As principais modalidades de tratamento inicial foram a radioterapia externa (132 pacientes) e a prostatectomia radical retropúbica (103), excluindo os pacientes submetidos à hormonioterapia neo-adjuvante ou adjuvante (13). Seis pacientes não receberam tratamento inicial. Nenhum paciente foi tratado com braquiterapia na instituição durante o período. A idade mediana para os pacientes tratados com radioterapia foi 72 anos e para os tratados com cirurgia foi de 63 anos.

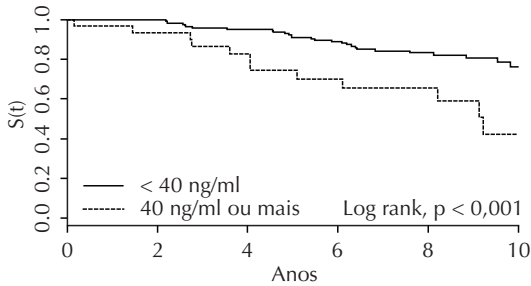


Figura 2. Curva de sobrevida estratificada por valor de PSA pré-tratamento. Rio de Janeiro, RJ, 1990-2007.

A sobrevida em cinco anos foi de 87,8% (IC 95%: 83,3;92,5) e de 71,1% (IC 95%: 63,2;80,0) em dez anos. O tempo mediano de seguimento foi 6,4 anos e o máximo, 14,2 anos.

A sobrevida em cinco anos para pacientes com valores de PSA pré-tratamento <40ng/ml foi de 91,2% e de 70,1% para pacientes com valores \geq 40 ng/ml (Figura 2).

Durante todo o tempo de seguimento, pacientes com escore de Gleason entre 2 e 4 (bem diferenciados) não foram a óbito (Tabela 1). Para os pacientes com escore de 5 ou 6 (moderadamente diferenciados), a sobrevida em cinco anos foi de 87,3% (Figura 3). A diferença entre as curvas de sobrevida estratificadas pelo grau de Gleason primário também foi significativa (*log-rank*, $p < 0,05$).

Dos quatro pacientes com estágio A2 dois foram a óbito, um na metade do quarto ano e outro no princípio do sexto ano. A sobrevida em cinco anos dos pacientes com tumor B1 foi de 98,1% e de 81,7% para aqueles com estágio B2.

Os pacientes tratados com radioterapia apresentaram curva de sobrevida pior do que a daqueles tratados com prostatectomia radical, com sobrevidas de cinco e dez anos de 79,8% e 53,9%, comparadas com sobrevidas de, respectivamente, 96,5% e 76,9%, para os pacientes cirúrgicos (Figura 4).

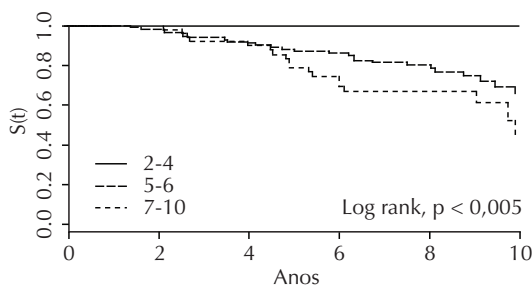


Figura 3. Curva de sobrevida estratificada pelo grau de diferenciação histológica (Gleason) pré-tratamento. Rio de Janeiro, RJ, 1990-2007.

Com relação à cor da pele, as curvas de sobrevida também foram estatisticamente diferentes (*log-rank*, $p < 0,05$) com sobrevidas em cinco anos de 96,1% para negros e pardos e de 84,6% para brancos. Os pacientes analfabetos ou com primeiro grau incompleto tiveram probabilidade menor de sobrevida do que indivíduos com maior escolaridade (*log-rank*, $p < 0,05$). Entre pacientes com cor da pele negra ou parda, observou-se maior percentual de analfabetos ou com primeiro grau incompleto (qui-quadrado: $p = 0,04$). As curvas de sobrevida estratificadas pelo ano de início do tratamento (1990-94 ou 1995-99) não apresentaram diferenças estatísticas pelo teste *log-rank*.

Na análise univariada, indivíduos com primeiro grau completo, segundo grau ou superior, tiveram um risco (HR) 50% menor de ir a óbito por câncer de próstata para cada ano de seguimento (IC 95%: 0,28;0,96), quando comparados aos pacientes analfabetos e com primeiro grau incompleto. Porém, quando ajustados por faixa etária, valor de PSA e pontuação de Gleason, esta diferença perdeu a significância estatística, ou seja, a escolaridade não acrescentou informação na predição do prognóstico.

Não houve óbito entre os pacientes na faixa etária de 50 a 54 anos e a faixa etária com pior prognóstico foi a de 70 anos ou mais, na qual os pacientes tiveram um risco de morrer pelo câncer quase quatro vezes maior (IC 95%: 1,24;10,90) do que os pacientes com idades entre 50 e 59 anos.

Pacientes submetidos à radioterapia como tratamento inicial apresentaram, na análise univariada, um risco quase quatro vezes maior de ir a óbito por câncer de próstata para cada ano de seguimento (IC 95%: 1,83;7,64) comparado aos que fizeram cirurgia. Todavia, essa associação perdeu a significância quando ajustado por faixa etária, valor de PSA, pontuação de Gleason, estágio e cor da pele. O ano de tratamento (1990-94 ou 1995-99) não mostrou efeito significativo na análise univariada (IC 95%: 0,40;1,38).

O estadiamento pela classificação de Jewett não apresentou significância estatística na análise univariada,

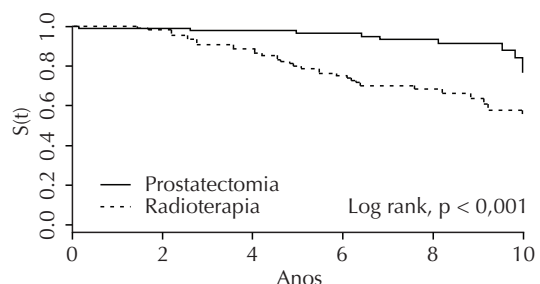


Figura 4. Curva de sobrevida estratificada pela modalidade do tratamento inicial. Rio de Janeiro, RJ, 1990 - 2007.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes da coorte estudada. Rio de Janeiro, RJ, 1990-2007.

Variável	n	% ^a	Óbito (n) ^b	%
Faixa etária (anos)				
50 a 59	40	15,5	4	8,7
60 a 69	125	48,4	20	43,5
70 a 79	80	31,0	19	41,3
80 ou mais	13	5,0	3	6,5
Cor da pele				
Branca	194	75,2	39	84,8
Negra	16	6,2	1	2,2
Parda	48	18,6	6	13,0
Nacionalidade				
Brasileira	237	91,9	42	91,3
Portuguesa	13	5,0	3	6,5
Outras	8	3,1	1	2,2
Município de residência				
Rio de Janeiro	149	57,8	26	56,5
Outros	109	42,2	20	43,5
Grau de instrução				
Analfabeto	8	3,2	2	4,5
1º grau incompleto	101	40,2	26	59,1
1º grau completo	52	20,7	7	15,9
2º grau completo	52	20,7	5	11,4
Superior	38	15,1	4	9,1
PSA (em ng/ml)				
4 ou menor	24	9,8	3	7,0
4,1 a 10	80	32,5	12	27,9
10,1 a 20	69	28,0	9	20,9
20,1 a 40	40	16,3	6	14,0
Maior que 40	33	13,4	13	30,2
Estádio clínico Jewett-Withmore				
A2	4	2,0	2	5,3
B1	76	38,6	10	26,3
B2	117	59,4	26	68,4
Grau de diferenciação histológica				
Bem diferenciado	42	16,9	0	0,0
Moderadamente diferenciado	144	58,1	26	59,1
Pouco diferenciado	62	25,0	18	40,9
Gleason primário				
1 a 3	125	80,1	15	68,2
4 ou 5	31	19,9	7	31,8
Modalidade do primeiro tratamento				
Radioterapia externa	132	51,2	34	73,9
Prostatectomia radical retropúbica	103	39,9	10	21,7
Outros	23	8,9	2	4,3
Ano do início do tratamento				
1990-1994	75	29,1	17	37,0
1995-1999	183	70,9	29	63,0

^a Excluindo os pacientes sem informação para cada variável

^b Apenas óbitos cuja causa básica foi o câncer de próstata
PSA: *Prostate-specific antigen* (Antígeno prostático específico)

Tabela 2. Hazard Ratios associadas aos fatores prognósticos incluídos no modelo final. Rio de Janeiro, RJ, 1990-2007.

Variável	HR ^a	IC 95%	HR ^b	IC 95%
PSA (em ng/ml)				
Menor que 40	1		1	
Maior ou igual à 40	2,99	(1,56; 5,74)	3,75	(1,68;8,37)
Grau de diferenciação histológica				
Pouco diferenciado (Gleason de 7 a 10)	1		1	
Moderadamente diferenciado (Gleason de 5 e 6)	0,58	(0,32;1,07)	0,42	(0,19;0,92)
Bem diferenciado (Gleason de 2 a 4) ^c	0,73 x 10 ⁻⁸	(0,19)	0,29 x 10 ⁻⁸	(0,19)
Estádio clínico Jewett-Withmore				
B1	1		1	
B2	2,08	(1,00;4,31)	2,96	(1,27;6,89)
A2	4,28	(0,93;19,68)	2,35	(0,43;12,72)
Cor da pele				
Branca	1		1	
Negra ou parda	0,44	(0,20;0,98)	0,4	(0,16;0,98)

^a HR: Hazard ratio bruta

^b HR: Hazard ratio ajustada por todas as variáveis da tabela e por faixa etária

^c Categoria onde não houve nenhum evento durante o seguimento

PSA: Prostate-specific antigen (Antígeno prostático específico)

devido ao pequeno número de indivíduos classificados como A2. Porém, na análise multivariada, o efeito do estrato B2 passou a ser significativo, indicando um risco quase três vezes maior de morrer por câncer de próstata para cada ano de seguimento quando comparados a indivíduos com tumores classificados como B1 (Tabela 2).

Outras categorias que apresentaram efeito estatisticamente significativo na análise multivariada foram: cor da pele negra ou parda, grau moderado de diferenciação histológica do tumor primário e PSA pré-tratamento de 40 ng/ml ou mais. Indivíduos com cor negra ou parda apresentaram um risco de morrer por câncer de próstata 60% menor do que indivíduos de cor branca, para cada ano de seguimento (Tabela 2). Pacientes com tumores moderadamente diferenciados tiveram um risco de morrer por câncer de próstata 58% menor quando comparados a pacientes com tumores pouco diferenciados à apresentação. Os pacientes com PSA pré-tratamento ≥ 40 ng/ml tiveram risco quase quatro vezes maior do que os pacientes com valores menores deste marcador (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A sobrevida específica em cinco anos foi de 87,8% (IC 95%: 83,3;92,5) e de 71,1% (IC 95%: 63,2;80,0) em dez anos. Classificação de Gleason maior que 6 (tumores pouco diferenciados), PSA ≥ 40 ng/ml, estágio B2 e cor da pele branca, todos pré-tratamento, foram marcadores independentes de pior prognóstico. Não foi observado óbito no grupo de pacientes com tumores bem diferenciados (Gleason 2-4) antes do início do tratamento ao longo de todo o seguimento.

O número elevado de perdas, especialmente para a sobrevida em dez anos, certamente gera imprecisão nas estimativas para tempos de seguimento mais longos. No entanto, para estudar a mortalidade específica de uma doença com sobrevida longa e que acomete indivíduos em faixas etárias elevadas, em que a presença de comorbidades e de causas de morte competitivas são muito comuns, decidimos que as fontes de informação seriam exclusivamente médicas, para não enviesar as estimativas em função de má classificação da causa básica da morte.

Em um estudo de coorte realizado na Suécia,¹¹ no qual todos os pacientes com tumor palpável ao diagnóstico foram acompanhados pela conduta expectante, sem receber tratamento inicial, a sobrevida em 15 anos foi de 80,3%, portanto, superior à sobrevida em dez anos da presente coorte. Como na coorte estudada apenas 17% dos tumores eram bem diferenciados – percentual semelhante à de outra coorte nacional² – grande parte desta diferença deve ser explicada pela maior prevalência de tumores bem diferenciados no momento do diagnóstico naquela coorte (66%). Na coorte sueca a sobrevida em 15 anos foi de 88,9%, 64,5% e 28,6%, respectivamente para pacientes com tumores bem, moderadamente e pouco diferenciados. Esses resultados não são muito diferentes das sobrevidas em dez anos, segundo o grau histológico, na coorte estudada, respectivamente 100%, 66% e 44%. Estudos do *Survival Epidemiology and End Results Program*, nos EUA, também mostraram uma sobrevida favorável para pacientes com tumores bem diferenciados, com sobrevida relativa de 100% em cinco anos para este grupo de pacientes.

Em estudo com pacientes com cânceres clinicamente localizados submetidos à radioterapia externa em um centro nos EUA, sobrevidas específicas em dez anos foram de 100%, 94% e 55%, respectivamente para os grupos de baixo, médio e alto risco, segundo fatores prognósticos clínicos.⁷ Em um estudo conduzido no Uruguai com pacientes tratados com radioterapia de resgate em função de recorrência bioquímica pós-prostatectomia, a sobrevida específica em cinco anos foi de 90%.¹⁶ Outro estudo, realizado no mesmo centro, apresentou uma sobrevida específica de 88% em nove anos para 560 pacientes com câncer de próstata localizado, tratados com radioterapia conformal entre 1993 e 2001.¹⁵

Os achados do presente estudo não suportam a teoria de que pacientes mais jovens teriam cânceres mais agressivos e piores sobrevidas, mas confirmam resultados de estudos mais recentes.^{2,20} É possível que esta idéia se baseasse na existência de viés de diagnóstico entre jovens no passado, quando apenas casos sintomáticos eram diagnosticados, o que aumentava o risco de detecção de tumores mais agressivos.

A boa distinção encontrada no prognóstico de pacientes com tumores B1 e B2, mostra a importância do toque retal no estadiamento e no manejo dos pacientes com câncer localizado. Embora o pequeno número de pacientes não permita comparar a HR dos pacientes com tumor A2 com os outros grupos, o estudo apresenta fortes indícios da inadequação desta classificação como marcador de bom prognóstico. A própria definição do estágio A2, ou seja, tumores não palpáveis, com células moderadamente ou pouco diferenciadas, presentes em diversas partes do órgão, já aponta falha desta classificação: desprezar o poder prognóstico do grau de diferenciação histológica. A própria classificação TNM sexta edição já inclui o grau histológico de tumores moderadamente ou pouco diferenciados, como critério de exclusão da categoria de melhor prognóstico (estádio I). Portanto, a melhor regra para a conversão da classificação de Jewett-Whitmore para a TNM seria a classificação dos tumores A2 como “T1a N0 M0 G2, 3-4”, ou estágio II.

Não foi possível calcular uma estimativa pontual precisa de HR para pacientes com tumores bem diferenciados à biópsia em virtude de não ter ocorrido óbitos por câncer de próstata nesta categoria. No entanto, como existiam 42 pacientes neste grupo, a não-ocorrência de óbitos é um forte indício da excelente capacidade prognóstica desta classificação. A importância deste marcador prognóstico na coorte estudada está em consonância com a literatura científica internacional, que o coloca entre os melhores marcadores existentes.^{1,4,12,21}

Embora o valor de PSA pré-tratamento com o ponto de corte de 40 ng/ml tenha confirmado ser um valioso preditor do prognóstico, os valores de 4 ng/ml e 10 ng/ml – utilizados por diversos estudos, incluindo o de elaboração do nomograma de Partin et al²¹ – não distinguiram bem os grupos na coorte estudada. Uma provável explicação seria a grande difusão do rastreamento com PSA nos EUA, o que diminuiria os valores médios de PSA ao diagnóstico. Pontos de corte mais baixos também foram utilizados na coorte de pacientes tratados com prostatectomia entre 1988 e 2002 em São Paulo, onde o estágio predominante foi o T1c (praticamente 50% dos casos) e apenas 7%, dos valores de PSA pré-tratamento, foi superior à 20ng/ml.⁵

O pior prognóstico de pacientes com menor nível socioeconômico (escolaridade) pode indicar uma maior dificuldade de acesso, uma vez que é explicado por variáveis clínicas pré-tratamento. A HR do modelo ajustado para cor da pele indica que esta variável é um preditor independente da sobrevida específica por câncer de próstata, ao contrário do que estudos conduzidos nos EUA têm sugerido.^{8,14,19} Uma hipótese explicativa seria a existência de comportamento biológico mais agressivo em tumores de indivíduos de cor da pele branca em nossa população, embora a maior proporção de tumores bem diferenciados em negros e pardos (21% contra 14% em brancos) não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,21$).

O melhor prognóstico dos pacientes tratados com prostatectomia radical, quando comparados ao daqueles tratados com radioterapia, como observado nas curvas de Kaplan-Meier e modelo univariado, perdeu significância após ajuste por outras variáveis preditoras. Este resultado indica que a diferença atribuída aos tratamentos é, na realidade, explicada por diferenças nos fatores prognósticos pré-tratamento e deve-se provavelmente a uma diferença no risco basal dos pacientes, o que tem sido observado em outros estudos.¹⁰ O ano de tratamento não mostrou efeito significativo na análise univariada, indicando que as modificações nas técnicas terapêuticas, ao longo da década de 1990, não tiveram um impacto na sobrevida na coorte estudada.

A classificação de Gleason mostrou-se fundamental na avaliação pré-tratamento, devendo ser alvo de treinamentos para médicos patologistas. O exame de toque retal e o valor do PSA também possuem importante poder preditivo e devem ser utilizados na estratificação de risco pré-tratamento dos pacientes com câncer de próstata localizado. Outros estudos serão necessários para investigar as diferenças no prognóstico em relação à etnia e suas possíveis causas, além de pesquisar novos fatores prognósticos morfológicos e validar classificações prognósticas para uso na população brasileira.

REFERÊNCIAS

- Andrén O, Fall K, Franzén L, Andersson SO, Johansson JE, Rubin MA. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year follow-up in a population based cohort in Sweden. *J Urol*. 2006;175(4):1337-40. DOI:10.1016/S0022-5347(05)00734-2
- Antunes AA, Crippa A, Dall'Oglio MF, Nesrallah LJ, Leite KR, Srougi M. Age impact in clinicopathologic presentation and the clinical evolution of prostate cancer in patients submitted to radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2006;32(1):48-55. DOI:10.1590/S1677-55382006000100008
- Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 2.ed. Oxford: Oxford Scientific Publications; 1987. Survival Analysis; p.469-492.
- Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic Factors in Prostate Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):995-1000.
- Crippa A, Srougi M, Dall'Oglio MF, Antunes AA, Leite KR, Nesrallah LJ, et al. A new nomogram to predict pathologic outcome following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2006;32(2):155-64. DOI:10.1590/S1677-55382006000200005
- Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. Análise de sobrevida: teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2005.
- D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4567-73. DOI:10.1200/JCO.2002.03.061
- Estham JA, Kattan MW. Disease recurrence in black and white men undergoing radical prostatectomy for clinical stage T1-T2 prostate cancer. *J Urol*. 2000;163(1):143-5. DOI:10.1016/S0022-5347(05)67990-6
- Haese A, Becker C, Noldus J, Graefen M, Huland E, Huland H, et al. Human glandular kalikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus nonorgan confined growth of prostate cancer. *J Urol*. 2000;163(5):1491-97. DOI:10.1016/S0022-5347(05)67649-5
- Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision making. *Lancet*. 2003;361(9362):1045-53. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12833-4
- Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. 2004;291(22):2713-19. DOI:10.1001/jama.291.22.2713
- Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(4):4568-71. DOI:10.1200/JCO.2003.05.046
- Kleinbaum DG. *Survival Analysis - a self-learning text*. New York: Sorunger-Verlag; 1996.
- Kang JS, Maygarden SJ, Mohler JL, Pruthi RS. Comparison of clinical and pathological features in african-american and caucasian patients with localized prostate cancer. *BJU Int*. 2004;93(9):1207-10. DOI:10.1111/j.1464-410X.2004.04846.x
- Leborgne F, Ortega B, Leborgne F, Curochquin R, Mezzer J, Leborgne JH, et al. Câncer localizado de próstata: experiência de diez años con radioterapia conformal tridimensional. *Rev Med Urug*. 2004;20(3):193-201.
- Leborgne F, Aguiar S, Mezzer J, Leborgne JH. Irradiación posprostatectomía radical. Confirmación de resultados preliminares previos. *Rev Med Urug*. 2006;22(4):293-8.
- Nardi AC, Nardoza Jr A, Moreira Filho DC, Rios LAS, Zequi SC. Perfil do câncer de próstata no Estado de São Paulo: estudo epidemiológico, setembro de 2004 a setembro de 2005. São Paulo: Margraf Editora; 2005.
- Narayan P, Gajendran V, Taylor S, Tewari A, Presti Jr JC, Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology*. 1995;46(2):205-12. DOI:10.1016/S0090-4295(99)80195-2
- Nielsen ME, Han M, Mangold L, Humphreys E, Walsh PC, Partin AW, Freedland SJ. Black race does not independently predict adverse outcome following radical retropubic prostatectomy at a tertiary referral center. *J Urol*. 2006;176(2):515-9. DOI:10.1016/j.juro.2006.03.100
- Parker CC, Gospodarowicz M, Warde P. Does age influence the behaviour of localized prostate cancer? *BJU Int*. 2001;87(7):629-37. DOI:10.1046/j.1464-410x.2001.02141.x
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomogram (Partin tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58(6):843-48. DOI:10.1016/S0090-4295(01)01441-8

Artigo baseado na dissertação de mestrado de Migowski A, apresentada ao Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em 2008.

A Migowski foi apoiado pelo Instituto Nacional do Câncer (bolsa de mestrado).

Pesquisa financiada pelo Ministério da Saúde/Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MS/FAPERJ/CNPq; Nº Processo: E-26/171.484/20).

Trabalho apresentado no XVIII Congresso Mundial de Epidemiologia/VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia realizado em Porto Alegre, RS, 2008.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.