



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Características clínicas e histopatológicas dos pacientes com carcinoma de próstata metastático tratados em uma unidade de referência do Sistema Único de Saúde em Salvador - Bahia

Ícaro César Nunes Nogueira de Lima

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

UFBA/SIBI/FMB/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Lima, Ícaro César Nunes Nogueira de
L732 Características clínicas e histopatológicas dos pacientes com carcinoma de próstata metastático tratados em uma unidade de referência do Sistema Único de Saúde em Salvador – Bahia / Ícaro César Nunes Nogueira de Lima. Salvador: ICNN, de Lima, 2014. viii. 35 fls.: il.

Professora orientadora: Iguaracyra Barreto de Oliveira Araújo.
Anexos.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Neoplasia da próstata. 2. Orquiectomia. 3. Metástase. I. Araújo, Iguaracyra Barreto de Oliveira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.65-006



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Características clínicas e histopatológicas dos pacientes com carcinoma de próstata metastático tratados em uma unidade de referência do Sistema Único de Saúde em Salvador - Bahia

Ícaro César Nunes Nogueira de Lima

Professor orientador: Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Características clínicas e histopatológicas dos pacientes com carcinoma de próstata metastático tratados em uma unidade de referência do Sistema Único de Saúde em Salvador - Bahia*, de **Ícaro César Nunes Nogueira de Lima**

Professor orientador: **Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo**

COMISSÃO REVISORA

- **Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
- **Marcos Lima de Oliveira Leal**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daniel Abensur Athanazio**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Rubia Suely Costa**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

*“Se eu olhasse o relógio, ele diria: hora
certa para ver as coisas como elas
realmente são.”*

*(Trecho extraído do texto “Fragmentos
com notas de rodapé – 54” de Humberto
Guessinger)*

À minha mãe Eudemária pelo amor incondicional que nutriu cada passo dado até aqui. Aos meus irmãos e maiores amigos Victor e Áleffe pelo companheirismo e cumplicidade. Ao meu pai César e avó Dora pelo carinho e apoio constantes. Muito obrigado. Sem cada um de vocês, eu não seria eu.

EQUIPE

- Ícaro César Nunes Nogueira de Lima, Acadêmico de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
Correio-e: icarocnunes@outlook.com;
- Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo, Professora orientadora. Professora do departamento de Patologia e Medicina Legal da FMB/UFBA;
- Thiago Fagner Inácio Vilar, Acadêmico de medicina da FMB/UFBA;
- Agnaldo Alves de Carvalho Sobrinho, Acadêmico de medicina da FMB/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

HOSPITAL ARISTIDES MALTES DA LIGA BAHIANA CONTRA O CÂNCER

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- À minha Professora orientadora Dr^a Iguaracyra Araujo, pela presença, atenção e ensinamentos constantes que tanto contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação acadêmica e pessoal.
- Ao colega de faculdade e pesquisa Thiago Vilar pela ajuda no levantamento dos dados e pelas dicas e críticas sempre que solicitadas.
- Ao colega Agnaldo Sobrinho pela ajuda no levantamento dos dados.
- Ao Professor Dr. José Tavares-Neto, pela constante disponibilidade e pelo auxílio na efetivação de uma educação médica científica de qualidade.
- À equipe do Hospital Aristides Maltez, em especial ao setor de Anatomia Patológica (DAP) pela oportunidade de realização desta Pesquisa.
- À colega Luna de Carvalho pela ajuda na revisão deste trabalho e pela presença e incentivo.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FLUXOGRAMA, GRÁFICO E QUADROS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. REVISÃO DA LITERATURA	7
IV.1. Epidemiologia e fatores de risco	7
IV.1.1. Fatores de risco genéticos	8
IV.2. Aspectos clínicos	8
IV.3. Aspectos diagnósticos e rastreio	9
IV.4. Aspectos anatomo-patológicos	10
IV.4. Estadiamento	12
IV.6. Carcinoma avançado da próstata	13
IV. METODOLOGIA	15
V. RESULTADOS	17
VI. DISCUSSÃO	21
VII. CONCLUSÕES	26
VIII. SUMMARY	33
IX. ANEXOS	34
• Anexo I: Parecer substanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA.	34
• Anexo II: Parecer substanciado do CEP do Hospital Aristides Maltez	35

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

Figura 1. Representação esquemática dos Graus de Gleason.	11
Figura 2. Fluxograma da coleta de dados.	15
Quadro 1. Quadro comparativo: Orquiectomia <i>versus</i> ablação farmacológica.	14
Gráfico 1. Distribuição dos pacientes por faixa etária no momento da orquiectomia.	17
Tabela 1. Graus histológicos em biópsias sextantes em pacientes cujo estudo anátomo patológico da RTU foi negativo para adenocarcinoma.	18
Tabela 2. Comparação dos grau histológico obtidos a partir das biópsias sextantes e do tecido prostático proveniente da ressecção trans-uretral, concomitante à orquiectomia.	19
Tabela 3. Distribuição dos 160 pacientes orquiectomizados por faixa etária e grau combinado de Gleason.	20

I. RESUMO

Introdução: Carcinoma prostático (CP) é a neoplasia maligna mais comum em homens no Brasil e no mundo. Alguns estudos indicam que afrodescendentes são acometidos pela doença em faixa etária mais jovem e cursam com graus histológicos e estágios elevados. Se por um lado, alguns autores atribuem este perfil adverso à dificuldade de acesso ao sistema de saúde e rastreio, outros acreditam que a doença progride mais rapidamente em pacientes negros. Considerando a grande população de afrodescendentes e a ausência de rastreio sistemático pelo PSA resolvemos identificar o perfil histopatológico do carcinoma prostático metastático (CPM) na nossa região.

Metodologia: Foram identificados os casos de CPM submetidos a orquiectomia paliativa, tratamento padrão oferecido pelo Sistema Único de Saúde. Todos os casos ocorridos consecutivamente em 2009 e 2010 e tratados no Hospital Aristides Maltez, (HAM), referência do Sistema Único de Saúde, foram incluídos. Os dados clínicos e patológicos foram obtidos dos laudos anátomo-patológicos arquivados no HAM ou dos prontuários nos casos de biópsia prostática externa. Em pacientes com RTU negativa ou grau histológico menor que 7, foram acessados os laudos das biópsias sextante prévias.

Resultados: 2144 pacientes foram registrados para tratamento de câncer de próstata no HAM neste período. Destes, 166 (7.7%) foram submetidos a orquiectomia bilateral, correspondendo aos casos metastáticos. Foram excluídos 6 casos devido à inacessibilidade aos dados. Nos 160 pacientes, a idade média foi de aproximadamente 71 anos, variando de 45 a 93 à época da orquiectomia. A maioria dos pacientes (85,6%) estava entre 61 e 80 anos, sendo que mais da metade dos pacientes encontravam-se abaixo dos 72 anos. A RTU foi positiva em 133 pacientes (83%), e negativa em 27 (17%). Os graus histológicos de Gleason variaram entre 6 e 10, sendo que 109 pacientes (68%) exibiram grau histológico elevado, 38 apresentaram grau histológico moderado e 13 grau histológico baixo. Estes últimos (com exceção de um paciente) exibiram RTU negativa para carcinoma. **Conclusão:** A frequência de CPM na nossa população é maior que a descrita em séries americanas e brasileiras, porém a idade média ao diagnóstico é semelhante. A grande positividade no material de RTU (83%) no nosso trabalho, superior ao observado na literatura indica que os nossos pacientes exibem estágios mais avançados da doença. Assim, são necessários estudos complementares para investigar se este perfil avançado está associado ao atraso diagnóstico ou a fatores genéticos.

Palavras-chave: 1. Carcinoma da Próstata. 2. Orquiectomia. 3. Metástase.

II. OBJETIVOS

1. Geral

- 1.1. Caracterizar o perfil clínico e histopatológico do carcinoma prostático avançado em pacientes tratados pelo Sistema Único de Saúde em uma unidade de referência de Salvador – Bahia entre os anos de 2009 e 2010.

2. Secundários:

- 2.1. Descrever o grau anátomo-patológicos combinado de Gleason nas biópsias de próstata dos pacientes submetidos a tratamento paliativo para carcinoma da próstata metastático;
- 2.2. Determinar o perfil de idade dos pacientes submetidos à orquiectomia para tratamento paliativo de carcinoma da próstata metastático;
- 2.3. Estimar a frequência de CPM entre os pacientes matriculados para tratamento de CP na mesma instituição no mesmo período;
- 2.4. Correlacionar a ausência de rastreio sistemático para o câncer de próstata com a frequência de casos metastáticos.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O câncer de próstata (CP) corresponde a segunda neoplasia maligna mais frequente em homens, ficando atrás apenas dos cânceres de pele não melanoma. Nas regiões Nordeste e Sudeste, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) este é o tipo de câncer mais frequente na população masculina. Em geral, o aumento crescente no número de diagnósticos de CP tem sido observado desde a década de 1990. Este aumento tem sido atribuído em parte ao rastreamento sistemático através da mensuração do PSA (*prostate specific antigen*). (Dornas MC, 2008; Cross DS, 2012) Entretanto, alguns autores advogam que esta prática tem levado a detecção excessiva de CP, muitos destes indolentes tratados de forma radical – postuladamente tratamentos desnecessários. Assim, estudos recentes vêm questionando o uso sistemático da dosagem do PSA para rastreamento do CP. (Andriole GL, 2009; Bailey SV, 2011; Andriole GL, 2012) Por outro lado, muitos acreditam que, se diagnosticado de maneira precoce – ainda como doença localizada – o CP pode ser tratado com maior sucesso terapêutico, resultando em índices de mortalidade mais baixos. (Bergdahl AG, 2009; Andriole GL, 2012)

Já o CP metastático (CPM) tem sido associado a restritas possibilidades de cura e o tratamento é paliativo. Na população americana, os CPM tem sido diagnosticados principalmente em afrodescendentes, levantando outro aspecto polêmico na discussão: seria isto resultado da influência racial/genética ou apenas da dificuldade de acesso ao sistema de saúde e ausência de rastreamento? (Freedland SJ, 2000; Evans S, 2008) Numerosos estudos desdobram-se em análises multivariadas comparando os fatores prognósticos em diferentes populações (americanos caucasianos e americanos afrodescendentes) e a raça negra tem sido apontada como fator prognóstico independente. (Evans S, 2008; Fedewa S, 2010; Ritch CR, 2013) Em geral, o CP ocorrendo em afrodescendentes acomete pacientes mais jovens e exibem perfil adverso (maior estágio clínico, maior grau histológico de Gleason e maior mortalidade). Considerando que parte dos CP são muito indolentes e que devem ser tratados de forma expectante, chamada “vigilância ativa”, os estudos atuais tem concentrado esforços na determinação dos fatores de risco de progressão, ou seja em determinar os casos que precisam de terapia imediata ou radical. Além da raça, o grau histológico de Gleason tem sido apontado como um dos fatores prognósticos independentes mais importantes, associado a sobrevida livre de recidiva e de progressão de doença. (Humphrey PA, 2004; Guimaraes MS, 2008)

No nosso meio, apesar da grande população de afrodescendentes e da ausência do rastreio não se conhece o perfil dos pacientes com CPM. Assim, resolvemos estudar a frequência de CPM em um Hospital referência do SUS, correlacionando com grau histológico de Gleason. Para tanto identificamos os pacientes orquiectomizados, ou seja submetidos à ablação hormonal cirúrgica, tratamento padrão do SUS para os pacientes com CP metastático, considerado de alto êxito terapêutico e baixo custo.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. Epidemiologia e Fatores de Risco

O adenocarcinoma prostático é o câncer mais comum na população masculina mundial e acredita-se que cerca de 1 em cada 7 homens terão diagnóstico de câncer de próstata em alguma época da vida. (Carpenter WR, 2011) Este carcinoma é tipicamente diagnosticado em indivíduos a partir dos 50 anos de idade, sendo a idade avançada o maior fator de risco conhecido. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), na Bahia, a maioria dos casos são diagnosticados após os 70 anos de idade.

A incidência da doença varia nas diferentes regiões geográficas e parece estar diretamente relacionado ao grau de desenvolvimento regional. (Eble, 2004) No Brasil, a última estimativa do INCA indica que em 2014 serão diagnosticados cerca de 68 mil novos casos de CP, com um número de mortes superior a 13 mil pacientes. Destes, a maioria estará na região sudeste (35.980 casos) com uma frequência de cerca de 85 novos casos/100 mil habitantes, seguido pela região nordeste (estimativa de 12.930 casos novos para 2014) com 46 novos casos/100 mil habitantes. Destaca-se entretanto que o CP é no mínimo 5,5 vezes mais frequente que qualquer outra neoplasia maligna na população masculina no estado da Bahia e deste modo, esta neoplasia representa um importante problema de saúde pública no nosso meio. (<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/mapa.asp?ID=13>)

Fatores de risco admitidos para o desenvolvimento do CP incluem idade, história familiar, raça, influências ambientais e níveis hormonais. Neste último quesito, os hormônios androgênicos desempenham papel fundamental na patogênese do câncer. (Kumar V, 2008) Este fato se baseia na presença de receptores de androgênios nas células prostáticas tumorais – semelhantemente às células prostáticas normais. (Cheng L, 2012) A importância deste achado pode ser evidenciada através do desenvolvimento de CP em experimentos usando testosterona intermitente em ratos transgênicos (Sato S, 2014). Em relação a raça, alguns estudos mostram que indivíduos de raça negra tem risco aumentado de desenvolver CP mais agressivos e mais precocemente. (Evans S, 2009; Ritch CR, 2013) Entretanto alguns autores destacam que este achado pode estar associado a dificuldade de acesso ao sistema de saúde. (Freedland SJ, 2000; Carpenter WR, 2010) De toda forma, a ocorrência de casos mais graves em pacientes negros mais jovens parece uma constante em várias séries. A falta de rastreio pode justificar a ocorrência do CP metastático em pacientes mais velhos, como no Japão, (Takahashi H, 2014) mas a ocorrência em pacientes mais jovens possivelmente não pode ser

justificado exclusivamente pela falta de acesso ao sistema de saúde. A relação do carcinoma com raça negra tem sido favorecida pela demonstração de que pacientes africanos possuem maior quantidade de receptores androgênicos no tecido prostático, tanto normal quanto neoplásico (Carpenter WR, 2010; Ritch CR, 2013) o que pode favorecer a progressão mais rápida da doença.

IV.1.1. Fatores de Risco Genéticos

A impossibilidade de determinar fatores clínico-epidemiológicos ou patológicos seguros associados ao risco de progressão acelerada da doença tem levado a busca de fatores genéticos. Dentre as neoplasias malignas influenciadas por história familiar (gástrica, colorretal, pulmonar, mamária e próstática), o CP é a neoplasia humana com maior risco familiar. (Lichtenstein, 2000) Estudo em gêmeos mostra que 42% do risco de doença pode ser explicado por fatores hereditários. Este risco é maior para parentes de primeiro grau, especialmente irmãos. (Zeegers, 2003) Esta forte relação familiar tem direcionado condutas de rastreio da doença e estimulado pesquisadores a buscar alterações cromossômicas associadas ao risco de desenvolver CP ou de progressão de CP.

Atualmente existem mais de 80 alterações genéticas distintas descritas em CP e relacionadas ao risco para desenvolver a doença de efeito cumulativo. Mutações tem sido descritas nos genes de vários cromossomos (cromossomo 1 – HPC1 no 1q23-35, PCAP no 1q42-43, CAPB no 1p36; no cromossomo 5 – 5q11 e 35; no cromossomo 6 – 6p21; no cromossomo 8 – 8q12; no cromossomo 11 – 11q13; no cromossomo 20 – 20p11-q11; no cromossomo 17 – BCRA1 e 2 conhecidamente risco para câncer de mama), em vários genes de reparo e em genes em sítios de ligação do amplificador do MYC, todos relacionados ao CP. O desejo de avanço nesta área é tão grande que já existem disponíveis no mercado internacional três testes baseados na expressão de genes de proliferação celular, resposta estromal e perda de genes reguladores. Estes testes prometem discriminar entre agressivos e não agressivos, existindo ainda teste genético que pretende determinar a necessidade de re-biópsia após exame negativo e ainda o que pretende determinar possibilidade de metástase após a prostatectomia. (Helfand, 2014) Apesar destes avanços, há necessidade de estabelecer o valor preditivo destes testes frente aos tradicionais (mensuração do PSA e variantes, grau histológico de Gleason, estágio clínico e patológico).

IV.2. Aspectos clínicos

O carcinoma de próstata cresce, na maioria dos pacientes, de forma lenta e conseqüentemente são assintomáticos na sua fase inicial. Em um estudo realizado no Brasil, Faria et al. (2010) mostram que 90% dos pacientes com câncer de próstata são assintomáticos. A frequência de câncer incidental na próstata aumenta com a idade, sendo muito frequente em homens com mais de 80 anos. Os dados epidemiológicos do INCA demonstram dados semelhantes na Bahia para o período de 2000 e 2004.

Os sintomas do CP, quando presentes ao diagnóstico, estão relacionados à extensão da doença. Assim, pacientes com doença localmente avançada frequentemente exibem sintomas como dificuldade miccional (iniciar e interromper o jato urinário), disúria, hematúria e polaciúria. Já pacientes com doença metastática exibem dores ósseas, geralmente lombares. (Kumar V, 2008)

IV.3. Aspectos diagnósticos e rastreo

Quando se fala em diagnóstico de câncer de próstata pensamos imediatamente no rastreo usando o PSA. Entretanto este método tem sido alvo de críticas por diagnosticar muitos casos incipientes. O rastreo tem como base a avaliação clínica pelo toque retal e dosagem do PSA. Historicamente o PSA foi introduzido na prática como marcador de câncer de próstata no final dos anos 1980, e variações da mensuração do PSA tem sido introduzidas para aumentar a acurácia do método como: a velocidade de elevação em medidas consecutivas por 18 meses, a densidade do PSA, a fração PSA livre/PSA total. Entretanto este não é um marcador específico para câncer, podendo estar elevado em condições como hiperplasia prostática benigna, prostatite, infartos prostáticos, manipulação por toque retal. (<http://www.sbu.org.br/?diretrizes>)

As diretrizes para investigação de carcinoma de próstata sofreram alterações substanciais nestes últimos anos, principalmente nos Estados Unidos. A Sociedade Americana de Urologia deixou de recomendar o rastreo sistemático desde maio de 2013. Já a Sociedade Brasileira de Urologia considera este tópico controverso e os motivos para esta nova prática incluem não apenas risco/benefícios mas também custos e políticas de saúde. O Instituto Nacional de Câncer (INCA), considerando que não existem evidências científicas que o rastreo identifique pacientes que precisam de tratamento e nem reduz a mortalidade pela doença, desaconselha esta prática. (http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/rastreamentoprostata_resumido.2013.pdf)

Considerando as controvérsias, em 2013 a SBU revisou de forma consistente as suas recomendações para investigação de carcinoma de próstata. (<http://www.sbu.org.br>) Entre as alterações consta a elevação da investigação inicial de 45 anos para 50 anos para pacientes sem risco conhecido e de 40 para 45 anos para pacientes de risco. Adicionalmente indica a necessidade de identificação dos casos agressivos que distinto dos indolentes necessitam de tratamento mais radical.

Assim os esforços atuais concentram-se na separação dos pacientes em dois grupos, aqueles portadores de CP indolentes, sem fatores de risco para a progressão da doença e os portadores de doença agressiva. Isto tem permitido o estabelecimento da nova modalidade terapêutica para os casos indolentes intitulada “vigilância ativa”. A identificação do perfil dos casos agressivos de câncer de próstata, reduziria o excesso de tratamentos de casos incipientes, possivelmente desnecessários.

O rastreio único realizado por Faria et al. (2010) em pacientes do SUS em São Paulo mostra que a dosagem do PSA isolado como valor preditivo positivo para CP não atinge 40%. Refere que o valor do PSA > 4 ng/mL, associado ao PSA livre <15% e a alteração do exame de toque retal constituem em conjunto o melhor valor preditivo positivo de CP (82% dos casos). Neste trabalho investigou-se 17.571 homens e mostra que o rastreio detecta a mesma porcentagem de CP (3,7%) que em países desenvolvidos, a maioria em estágios iniciais (93%) e com uma taxa de carcinomas insignificantes de 13%. (Faria EF, 2010) As biópsias de próstatas evoluíram nas últimas décadas, antes constando de 6 fragmentos (uma por cada área – apical, medial e basal direita e esquerda) passou a dois fragmentos por área com total de 12, e atualmente há quem recomende 18 fragmentos (3 fragmentos por área). Isto tem proporcionando maior amostragem de toda a glândula prostática e melhor acurácia diagnóstica e melhor precisão no estabelecimento do grau histológico de Gleason.

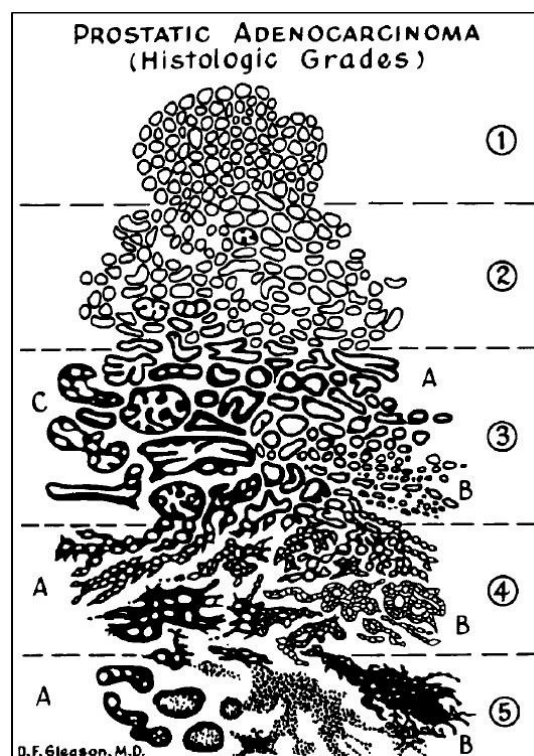
IV.4. Aspectos anatomo-patológicos

Quando nos referimos à câncer de próstata, sem outra classificação ou denominação, estamos fazendo menção ao subtipo histológico acinar usual que corresponde a maioria dos casos. Existem outros subtipos histológicos como os adenocarcinomas ductais, carcinomas de pequenas células neuroendócrinos e os carcinomas coloides da próstata. (Kumar V, 2008) Porém estes são considerados tipos raros e tem um impacto muito menor no que diz respeito à incidência, não sendo discutidos neste trabalho.

Os carcinomas acinares se caracterizam microscopicamente, por formarem padrões glandulares – com glândulas geralmente menores que as normais e constituídas por uma única camada de epitélio cuboide ou colunar baixo, desprovidas de células basais. Além da ausência de lamina basal, as células neoplásicas exibem núcleos grandes com um mais nucléolos e grau variado de pleomorfismo. (Kumar V, 2008) O grau de atipia e principalmente a arquitetura variam de acordo com o grau de diferenciação da neoplasia.

Para a avaliação do grau histológico tumoral, o sistema de Gleason é o mais utilizado, adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1992. Esta graduação foi desenvolvida por Donald F. Gleason entre as décadas de 60 e 70 do século passado (Gleason DF, 1966) e estratifica os cânceres de acordo com os padrões arquiteturais das glândulas neoplásicas vistos em secções de tecido prostático coradas em H&E (Hematoxilina e Eosina). Classicamente estão descritos 5 padrões arquiteturais em uma graduação de 1 a 5, partindo de tumores mais bem diferenciados (grau 1) para os tumores menos diferenciados (grau 5) (Figura 1). (Humphrey, 2004) Nos últimos anos algumas mudanças foram feitas a partir deste padrão de graduação descrito por Gleason. A maior delas, reduziu o espectro do grau 3, e aumentou o espectro arquitetural do grau 4, tendo um impacto importante no acompanhamento e na determinação prognostica dos pacientes. (Montironi, 2011)

Figura 1. Representação esquemática dos Graus de Gleason (Gleason, 1966)



Atualmente o grau de Gleason é determinado pela soma dos dois padrões arquiteturais predominantes nas secções de tecido prostático. Nos casos em que há apenas um padrão histológico nas secções estudadas ele é repetido, assim o grau combinado de Gleason varia de 2 a 10. Entretanto, o consenso que modificou a classificação de Gleason em 2005, recomenda que os graus 1 e 2 não sejam diagnosticados em biópsia. Adicionalmente, sugerem que caso exista mais de dois padrões, este seja descrito como grau terciário. Amostras maiores (provenientes de prostatectomias radicais, por exemplo) exibem com maior frequência mais de dois padrões arquiteturais. Do mesmo modo tumores maiores exibem com maior frequência mais de dois graus. (Humphrey, 2004) Porém, segundo Epstein (2010) não existem evidências científicas nem para as modificações do grau de Gleason propostas em 2005, nem para incorporação do grau terciário, o qual não é utilizado para definição terapêutica. Sugere ainda que são necessários trabalhos comparativos entre o Gleason original e Gleason modificado, o qual parece melhor correlacionar com a sobrevida livre de doença pós prostatectomia.

Na prática, tumores com graus de Gleason de 2 a 6 são descritos como “bem diferenciados”, sendo os que apresentam melhor prognóstico. Os tumores de grau 7 são considerados “moderadamente diferenciados”, e exibem agressividade maior que o grupo anterior. Por fim, cânceres com grau elevado – 8 a 10 – representam os tumores “pouco diferenciados” e estão associados a um pior prognóstico. (Kumar V, 2008)

A experiência e o conhecimento acumulados ao longo de mais de 40 anos desde a implantação do grau de Gleason mostram que este é um dos mais poderosos preditores do comportamento biológico do CP, sendo correlacionado com diversos desfechos clínicos da doença, como estágio clínico, progressão para doença metastática e sobrevida. (Humphrey, 2010) Guimarães MS, et al. (2008) mostraram a relação entre altos graus de Gleason em peças cirúrgicas de prostatectomias radicais e tumores com comportamentos mais agressivos. Ou seja, os tumores com maiores graus histológicos correlacionavam-se com maiores níveis de PSA pré-operatório, margens cirúrgicas comprometidas, tumores extensos e estadiamento patológico mais avançado. Este estudo mostrou ainda que tumores com Gleason menor que 7 têm menor probabilidade de recorrência bioquímica (elevação do PSA após prostatectomia radical) do que tumores com Gleason maior que 7. (Guimarães MS, 2008) Deste modo, o grau de Gleason é fundamental para a determinação de condutas e avaliação de risco em pacientes com CP, sendo inclusive utilizado em nomogramas para a determinação de resposta terapêutica.

V.5. Estadiamento do CP

O estadiamento de qualquer neoplasia maligna é fundamental para estabelecer o comportamento biológico e tipo de tratamento. O estadiamento do CP tem sido feito pelo sistema TNM (tumor, nódulo e metástase) desde que o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a *International Union Against Cancer* (UICC) adotaram o TNM unificado. De forma simplificada, o sistema TNM tenta estabelecer a extensão do tumor (T), distinguindo a doença intracapsular (T1-T2), limitada à glândula prostática da doença extracapsular (T3-T4) que estende-se ao tecido adjacente e outros órgãos. (Cheng L, 2012) A avaliação dos linfonodos (N) permite estabelecer o comprometimento (N1) ou não (N0) destes. Por fim a avaliação do indivíduo como todo estuda a presença (M1) ou ausência (M0) de metástases à distância, que quando presentes, configuram doença avançada e evoluem inevitavelmente para um desfecho fatal. (KumarV, 2008; <http://www.sbu.org.br/?diretrizes>) Desde 1992 o estadiamento TNM passou por várias modificações sendo a última em publicada em 2010. A princípio existem dois estadiamentos, o clínico e o patológico, este último realizado apenas quando a forma de tratamento inclui prostatectomia radical. Ou seja após a confirmação diagnóstica por biópsia, o paciente é submetido ao estadiamento clínico que consiste na realização de exames físico, laboratoriais e de imagem. O toque retal, a dosagem do PSA e a cintilografia óssea são a base para o estadiamento clínico. Em alguns casos, outros exames podem ser necessários, como tomografia computadorizada, ressonância magnética, radiografia simples e PET-scan. (<http://www.sbu.org.br/?diretrizes>)

Após a decisão terapêutica, os casos eleitos para prostatectomia radical serão submetidos ao estadiamento patológico na peça cirúrgica ou pTNM. Este estadiamento tem como objetivo determinar a qual a extensão microscópica do tumor, ou seja se está confinado a glândula prostática, se há extensão para o tecido extra-capsular, às vesículas seminais e se os linfonodos estão livres ou comprometidos pela neoplasia. Entretanto, o pTNM não corresponde em todos os níveis ao TNM clínico, por exemplo não existe como determinar o pT em tumores microscópicos multifocais nem existe categoria do pT1 que corresponda ao estágio clínico T1. Alguns estudos mostram que a correspondência entre o estadiamento clínico e patológico é de apenas 36%, (Cheng L, 2012) e esta discrepância pode atingir 56% dos casos. (Bostwick DG, 1994) Entretanto é possível que com a melhoria de métodos de imagem esta correspondência tenha aumentado nos últimos anos.

IV.6. Carcinoma avançado da próstata

Segundo a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2010, pacientes apresentando estágio clínico IV, qualquer tamanho de tumor (T) com metástase nodal ou linfonodal ou, na ausência destas, o tamanho T4 (tumor fixo que invade estruturas adjacentes além da vesículas seminais tais como bexiga, esfíncter externo do reto, músculos elevadores ou pélvicos) são categorizados como portadores de CPM.

Após o diagnóstico a sobrevida média é de cerca de 30 meses, sendo que a literatura aponta a ablação hormonal como única alternativa terapêutica eficiente para prolongar a sobrevida.

A ablação hormonal por orquiectomia para tratamento de CP foi descrita inicialmente em 1945 por Scott & Benjamin. (Scott & Benjamin, 1945) Este procedimento realizado inicialmente indistintamente do estadiamento, ficou reservado para pacientes com doença avançada. Historicamente algumas tentativas de bloqueio anti-androgênico com esteroides, foi suplantando pelos anti-androgênicos não esteroides, sendo que estas velhas práticas foram substituídas pela castração cirúrgica ou o uso de agonistas LH-RHA (*luteinizing hormone releasing hormone agonists*). Estudos comparativos entretanto mostram que a castração cirúrgica apesar de psicologicamente pior parece em alguns aspectos superior ao bloqueio farmacológico (Quadro 1) e tem sido de escolha em países menos ricos.

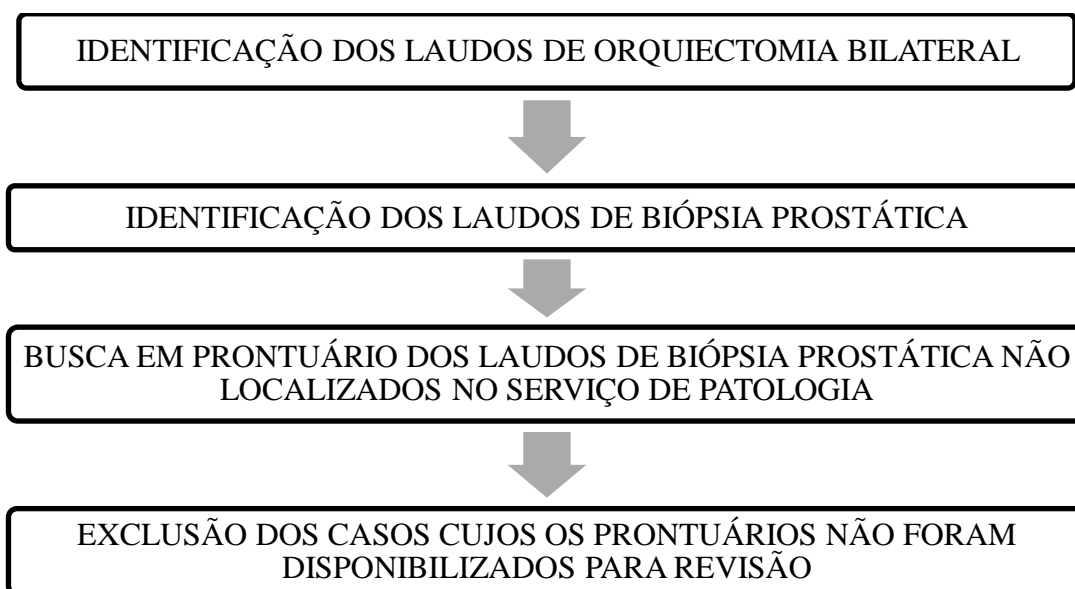
Quadro 1. Quadro comparativo: Orquiectomia *versus* ablação farmacológica

AUTOR, ANO – local	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADO CRÍTICA
Rohde V, 2008 - Alemanha	Revisão Sistemática da Literatura	Comparar orquiectomia com hormônio (LH-RH <i>analogues</i>).	Efeito equivalente, baixo custo da orquiectomia e alívio mais rápido dos sintomas. Desvantagem de ser permanente.
Ansari MS, 2004 – Índia	Randomizado Experimental	Comparar a eficiência da orquiectomia exclusiva e com adição de Fludarab.	Resultado idêntico – não indica a adição de medicamento além da orquiectomia.
Sandblom G, 2000 – Suécia	Analítico descritivo	Analisar o tipo de manejo em CP.	Orquiectomia foi suplantada progressivamente pelos medicamentos (passou de 40% para 12.8% enquanto que análogos GnRH passaram de (3.9% a 37.8%).

V. METODOLOGIA

- Desenho de estudo: corte transversal, retrospectivo, descritivo.
- Amostra: A partir dos laudos anátomo-patológicos foram identificadas todos os procedimentos cirúrgicos de orquiectomia bilateral realizados e analisados no Hospital Aristides Maltez. Os laudos relativos a orquiectomia foram levantados do arquivo. Ao mesmo tempo todos os laudos relativos a biópsia de próstata prévia e/ou concomitante (Ressecção transuretral para desobstrução) foram levantadas para identificar o grau histológico combinado de Gleason. Foram incluídos consecutivamente todos os pacientes submetidos à orquiectomia paliativa para tratamento de CP metastático, no período compreendido entre janeiro de 2009 a dezembro de 2010, no Hospital Aristides Maltez. Pacientes externos, encaminhados para realizar o procedimento no HAM cujo acesso ao prontuário e laudo de biópsia não foi possível foram excluídos do estudo (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma da coleta de dados



- Variáveis analisadas:
 - Clínica: Idade; Realização ou não de procedimento cirúrgico associado para desobstrução (ressecção trans-uretral).
 - Anátomo-Patológica: Grau histológico de Gleason.

- Métodos estatísticos: Foram realizados cálculos de frequência simples para a exposição dos resultados do estudo.
- Aspectos Éticos: O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Bahia (nº do parecer: 161.920/12) e do Hospital Aristides Maltês (número do parecer: 175.387/ 12). Documentos em anexo (Anexos 1 e 2).

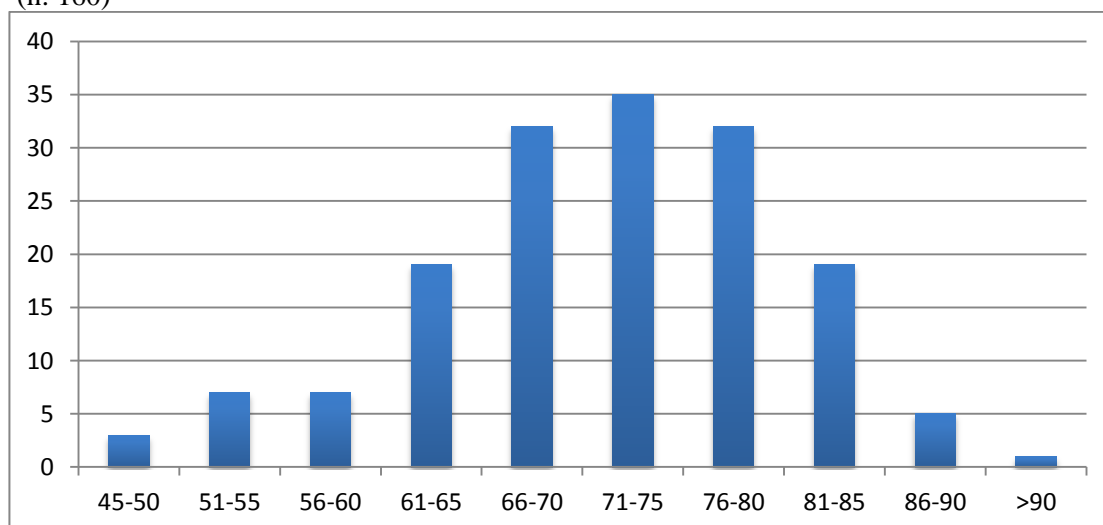
VI. RESULTADOS

No período compreendido entre janeiro de 2009 a dezembro de 2010 foram registados 2.144 pacientes para tratamento de CP no HAM, sendo 1.001 em 2009 e 1.143 em 2010. Destes, 166 foram submetidos a ablação hormonal por orquiectomia bilateral, correspondendo a frequência de carcinoma metastático tratados no HAM neste período (7.7%). Dos 166 pacientes orquiectomizados no período de dois anos, 71 realizaram o procedimento em 2009 (42%) e 95 (58%) no ano de 2010. Estes casos corresponderam a 7.1 % e a 8.3% dos casos registrados para tratamento de CP em 2009 e 2010, respectivamente.

Todos os 166 pacientes possuíam diagnóstico prévio de adenocarcinoma de próstata por biópsia de agulha. Em dois dos pacientes o diagnóstico inicial foi realizado no exame anátomo-patológico da metástase óssea e posterior biópsia da próstata para confirmação do sítio primário. Seis dos 166 pacientes foram excluídos do estudo pois não foi possível acessar o laudo do exame anátomo-patológico da próstata, nem os prontuários.

A idade dos 160 pacientes variou de 45 a 93 anos com a média no momento da cirurgia de 71,35 anos (SD \pm 8,8) e mediana de 72 anos. A maior parte dos pacientes orquiectomizados estava entre 61 e 80 anos (85.6%), sendo que mais da metade dos pacientes (54%) estava abaixo dos 72 anos de idade e 10 dos 160 pacientes (6,2%) abaixo dos 56 anos de idade no momento do procedimento. O gráfico 1 mostra a distribuição dos 160 pacientes orquiectomizados nas diferentes faixas etárias.

Gráfico 1. Distribuição dos pacientes por faixa etária no momento da orquiectomia. (n: 160)



Todos os diagnósticos corresponderam a adenocarcinoma acinar da próstata, sendo um dos casos confirmado por estudo imuno-histoquímico dada a indiferenciação da neoplasia. Um paciente exibiu concomitantemente carcinoma papilífero da bexiga.

Todos os 160 pacientes orquiectomizados incluídos na avaliação do grau histológico, realizaram concomitantemente ressecção trans-uretral da próstata (RTU). Em 27 pacientes (19% dos pacientes) o laudo da RTU foi negativo para adenocarcinoma da próstata. Nestes 27 pacientes o grau histológico foi obtido a partir da biópsia sextante prévia. Os achados de biópsia nos pacientes com RTU negativa encontram-se detalhados na Tabela 1.

Tabela 1. Graus histológicos em biópsias sextantes em pacientes cujo estudo anátomo patológico da RTU foi negativo para adenocarcinoma. (n:18)

IDADE	RTU	BIÓPSIA SEXTANTE	GRAU HISTOLÓGICO COMBINADO
84	0	3+3	6
82	0	3+3	6
79	0	3+3	6
72	0	3+3	6
76	0	3+4	7
86	0	3+4	7
86	0	3+3	6
76	0	3+3	6
79	0	3+4	7
65	0	4+5	9
79	0	4+4	8
81	0	3+4	7
78	0	4+4	8
70	0	3+4	7
78	0	3+3	6
68	0	3+4	7
78	0	3+3	6
73	0	4+4	8
67	0	4+5	9
67	0	3+3	6
79	0	3+4	7
83	0	3+4	7
67	0	3+3	6
63	0	3+4	7
82	0	4+3	7
83	0	3+3	6
71	0	3+4	7

RTU: Ressecção trans-uretral

Em 35 pacientes o grau de Gleason da RTU foi ≤ 7 e foi possível acessar o prontuário em 18 destes pacientes. Nestes 18 pacientes o grau histológico entre a RTU e biópsia sextante foi discordante em 72%, sendo que em 61% a biópsia sextante evidenciou maior grau histológico e em 11% a biópsia detectou grau histológico inferior que ao da RTU. A correlação dos achados da biópsia prévia e biópsia por RTU encontra-se detalhada na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação dos grau histológico obtidos a partir das biópsias sextantes e do tecido prostático proveniente da ressecção trans-uretral, concomitante à orquiectomia. (n:18)

Idade	RTU	RELAÇÃO	BIÓPSIA SEXTANTE	MAIOR GRAU COMBINADO
85	3+3	<	4+5	9
84	3+3	<	4+3	7
64	3+4	<	4+3	7
75	4+3	<	4+4	8
81	4+3	<	4+4	8
74	3+3	<	3+4	7
59	3+4	<	4+4	8
67	3+3	<	4+3	7
72	3+3	<	4+5	9
66	3+4	<	3+5	8
72	3+4	<	4+4	8
76	3+4	>	3+3	7
65	3+4	=	3+4	7
67	4+3	=	4+3	7
73	3+4	=	3+4	7
76	4+3	=	4+3	7
80	4+3	=	3+4	7
76	3+3	=	3+3	6

Grau Histológico

O grau histológico do adenocarcinoma da próstata, avaliado pelo sistema de Gleason combinado, variou de 6 a 10. Em 123 pacientes este escore foi obtido a partir do material de RTU e em 27 pacientes na biópsia prévia. O maior grau histológico combinado foi utilizado para as análises de frequência. Em 109 pacientes (68%) o grau histológico foi considerado alto (8 a 10), 38 pacientes (24%) apresentaram grau histológico moderado (7) e em 13 pacientes (8%) o grau histológico foi baixo (6). Os pacientes com grau histológico baixo exibiram RTU negativa para carcinoma, exceto em um paciente que exibiu concordância do grau histológico 6 em ambos os materiais

(RTU e biópsia sextante). Os graus histológicos baixos foram observados exclusivamente em pacientes acima dos 66 anos de idade, enquanto graus histológicos elevados ocorreram em todas as faixas etárias. A distribuição dos graus histológicos por faixa etária encontra-se detalhada na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição dos 160 pacientes orquiectomizados por faixa etária e grau combinado de Gleason.

FAIXA ETÁRIA	GRAU DE GLEASON (COMBINADO)					TOTAL
	BAIXO	MODERADO	ALTO			
	6	7	8	9	10	
até 50	0	0	1	1	1	3
51-55	0	0	1	3	3	7
56-60	0	1	3	2	1	7
61-65	0	3	5	11	0	19
66-70	2	9	6	11	4	32
71-75	1	10	12	12	0	35
76-80	6	7	6	11	2	32
81-85	3	7	3	4	2	19
86-90	1	1	1	1	1	5
>90	0	0	1	0	0	1
TOTAL	13	38	39	56	14	160

VII. DISCUSSÃO

O número de casos registrados para tratamento de CP no HAM no ano de 2010 (1.143) compreendeu cerca de 40% da estimativa dos novos casos de CP para o Estado da Bahia do INCA (2.970 novos casos) para aquele ano. Considerando que parte dos novos casos são diagnosticados em hospitais privados, a nossa amostra possivelmente é representativa da maioria dos casos de CP tratados na rede SUS no Estado da Bahia.

Destes casos registrados no HAM para tratamento, 7,7% encontravam-se no estágio clínico 4 da doença (T4 ou qualquer T com N>0 e/ou M>0). A frequência de estágios elevados nas séries da literatura varia de acordo com a população estudada e o método de detecção. Os índices mais baixos tem sido observados em populações alvo de rastreamento pelo PSA. No Brasil, Faria et al. (2010) mostram uma frequência de 0,5% de estágio IV por ocasião do rastreamento usando PSA em 17.571 homens com idade inferior a 70 anos. Este mesmo autor mostra uma maior frequência de estágio IV (3,4%) em pacientes não rastreados, referenciados para tratamento. Dados americanos a partir de base de dados populacionais mostram uma porcentagem de 3,18% a 2,05% de estágios T3/T4. (Fedewa S, 2010) Entretanto a porcentagem de CPM sobe para 6,5% em pacientes sem rastreamento na população americana (Andriole GL, 2009) e atingindo 14,9% em estudo europeu randomizado. (Schröder FH, 2012) Este estudo descreve metástase ao diagnóstico em 14,9% dos pacientes não rastreados pelo PSA, enquanto apenas 6,5% dos pacientes rastreados exibem metástase ao diagnóstico. Assim, o nosso índice de 7,7% de CPM é levemente superior ao observado na população americana não rastreada e nitidamente inferior ao índice descrito para a população europeia não rastreada. Entretanto, um limite do nosso estudo é que não foi possível analisar a porcentagem de orquiectomia indicada ao diagnóstico do CP e a porcentagem indicada para tratamento de CP recidivado, localmente avançado.

Possivelmente, a proporção real de CPM no nosso meio é maior que 7,7% observado se considerarmos que pacientes não orquiectomizados por rejeitarem o tratamento ou por não possuírem condição cirúrgica não foram incluídos no nosso estudo. Deve-se ainda considerar a possibilidade de sub-estadiamento clínico, ou seja pacientes considerados T3 e que eram T4. Isto porque o estadiamento clínico realizado antes da cirurgia, é geralmente inferior ao patológico em cerca de 55% dos pacientes. (Cheng L, 2012) Assim, a possibilidade de estágios 4 entre os pacientes com estágio clínico 3 não orquiectomizados é considerável. Portanto, para uma avaliação precisa seria necessário determinar a porcentagem dos pacientes com estágio IV que não foram

submetidos à orquiectomia assim como determinar a percentagem dos pacientes subestadiados.

O fator de risco mais relevante para o diagnóstico de CP é a idade. Em trabalhos científicos de base populacional, a idade média dos pacientes ao diagnóstico de CP varia de 74 anos na Suécia a 65 anos nos Estados Unidos. (Sandblom G, 1996; Fedewa S, 2010) Em carcinomas metastáticos da próstata a idade média varia de 71 anos a 74 anos ao diagnóstico. (Guinan P, 1998; Glass TR, 2003; Mateo CP, 2005) Apenas um estudo indiano refere uma média de idade de 60 anos ao diagnóstico de CPM, muito inferior a todas as outras séries. (Ansari MS, 2004) Os nossos pacientes exibiram idade média de 71 anos, idêntica à observada na maior série americana de CPM. (Glass TR, 2003) A idade média dos nossos pacientes foi discretamente superior aos 68,7 anos descritos no grande estudo europeu randomizado que compara o perfil dos pacientes com CPM com e sem rastreio pelo PSA. (Schröder FH, 2012)

A redução da idade média dos pacientes com CP ao diagnóstico tem sido atribuída ao uso do rastreio sistemático usando a dosagem do PSA. Por outro lado, o diagnóstico de casos metastáticos em pacientes mais idosos tem sido atribuída a falta de acesso ao sistema de saúde e a ausência de rastreio. Nos Estados Unidos antes do advento do rastreio a idade média dos pacientes ao diagnóstico era de 71 anos passando para 67 anos após o uso do rastreio. (Cross DS, 2012) Entretanto, alguns estudos não mostram diferença da idade ao diagnóstico entre homens rastreados pelo PSA e não rastreados. Estudo em Barretos - São Paulo mostra idade média de 67 anos ao diagnóstico de CP, tanto em população rastreada pelo PSA quanto não rastreada. (Faria EF, 2011) Da mesma forma, na China a idade média ao diagnóstico (73 anos) foi semelhante entre pacientes com e sem rastreio pelo PSA, porém superior a descrita para o Brasil e Estados Unidos. (Hua L, 2011)

A variação etária ao diagnóstico tem sido associada por alguns autores à diferenças étnicas em uma mesma população. Ritch CR. et al. (2013), analisando indivíduos submetidos a prostatectomia radical, demonstrou que os indivíduos afro-caribenhos (AC), afro-americanos (AA) e americanos-caucasianos (AC) exibem diferença significativa da idade média ao diagnóstico. Distinto dos pacientes americanos caucasianos (AC) os afro-americanos são mais jovens e apresentam piores indicadores prognósticos ao diagnóstico tais como maior nível de PSA, maior estágios clínicos e maior grau de Gleason. Por outro lado, alguns pesquisadores acreditam que diferenças nos perfis entre as etnias se deem pela diferença no acesso à saúde, não sendo a raça um fator prognóstico isolado para gravidade da doença. Freedland SJ et al. (2000)

mostraram que não há diferença significativa no perfil de idade ao diagnóstico de CP entre pacientes brancos ou negros, considerando um igual acesso à atenção médica em ambos os grupos. Apesar de não significativo, este trabalho salienta que pacientes negros exibiam dosagem de PSA e escores de Gleason mais elevados que pacientes brancos. Adicionalmente observou que 6% dos negros exibiam tumores metastáticos avançados enquanto apenas 4% da população branca exibia este perfil. A ideia de que raça pode ser um fator associado a pior prognóstico é reforçada por Evans et al. (2008) que em uma meta-análise concluem que nem comorbidades nem a dificuldade de acesso ao sistema de saúde da população negra podem explicar o pior prognóstico da doença nestes pacientes. De fato, se analisarmos que os pacientes negros são diagnosticados em idade mais jovem não se pode dizer que o atraso diagnóstico justifica casos mais avançados. Este argumento pode ser usado para populações onde o câncer é diagnosticado mais tardiamente como observado por Takahashi et al. (2014) na população japonesa quando comparada com a americana.

Uma das possíveis explicações para este perfil adverso em pacientes negros é a maior densidade de receptores androgênicos no tecido prostático normal e neoplásico nestes pacientes. Este indicio indireto é respaldado por modelos experimentais que mostram o papel do excesso de estímulo androgênico na progressão da doença. (Sato S, 2014) A possibilidade da raça como fator predisponente a pior prognóstico não pode ser avaliada no nosso trabalho. A análise racial é de difícil interpretação, e de até certo modo subjetiva, considerando a grande miscigenação da nossa população. Entretanto, sabe-se que o estado da Bahia, e em particular a cidade de Salvador, exibe uma grande quantidade de indivíduos afrodescendentes. Trabalho anterior no nosso meio mostra indicadores prognósticos adversos para CP nesta mesma população. (Vilar TFI, 2012) Este autor observou que pacientes referenciados para diagnóstico exibem alta positividade da biópsia, altos graus histológicos (67%) e que 25% destes foram submetidos a orquiectomia. A menor taxa de orquiectomia do nosso trabalho (7.7%) reside no fato que para o nosso cálculo consideramos todos os pacientes registrados para tratamento no período, não apenas aqueles diagnosticados e tratados neste hospital. Ou seja, foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico por biópsia externos, encaminhados posteriormente para qualquer modalidade de tratamento (radioterapia, acompanhamento oncológico, internamento por complicações). Possivelmente, a população que procura este hospital para diagnóstico e tratamento possua indicadores piores da doença. Futuros estudos são necessários para investigar se isto é resultado da dificuldade de acesso ao sistema de saúde ou se outros fatores estão envolvidos.

O nível de desenvolvimento da população é um fator de risco conhecido para diagnóstico de câncer de próstata que é muito mais incidente em países desenvolvidos. No Brasil, a incidência desta neoplasia, segundo os registros de base populacional - INCA, parece não corresponder ao grau de desenvolvimento das regiões. A maior incidência desta neoplasia pode ser observada por ordem decrescente nos registros de Goiânia, Aracaju, Salvador e são superiores aos observados nas cidade de São Paulo e Porto Alegre para o mesmo período (2000-2004). Portanto, é possível que outros fatores desempenhem papel importante na patogênese desta doença.

O fator preditor do comportamento biológico do CP mais importante e mais bem descrito é o grau histológico de Gleason. Em 68% dos pacientes do nosso estudo o grau de Gleason foi considerado alto (maior que 7). Escores elevados têm sido relacionados a doença com extensão extra-prostática, (Cambruzzi E, 2010) além de dosagens de PSA pré-operatório mais elevadas, tumores maiores com invasão de margens e estágio patológico avançado. (Guimarães MS, 2008) Em pacientes orquiectomizados a frequência de graus maiores que 7 varia de 56% (Glass TR, 2003) a 46% (Mateo CP, 2005). Valores nitidamente inferiores aos encontrados em nossa amostra (68%). Assim, apesar de se tratar de carcinoma já em fase avançada observamos que o Grau de Gleason foi maior que em outras séries o que nos remete a possibilidade de outros fatores implicados na progressão da doença.

A aplicação mais recente do grau de Gleason é, juntamente à idade e nível do PSA, é compor um algoritmo sugerindo a indicação terapêutica da chamada “vigilância ativa”. (Amin MB, 2014) Assim a correlação deste grau histológico com progressão da doença ganhou nova dimensão. Porém, estudos mostram que muitos tumores tem seus graus subestimados à biópsia. (Guimarães MS, 2008) Epstein et al. (2012) comparando grau histológico em biópsia e em material de prostatectomia mostram que os graus histológicos foram subestimados em 36% das biópsias, principalmente quando menor que 7. Uma melhora nesta correlação pode ser obtida com o aumento do número de fragmentos biopsiados, chamada biópsia estendida. (Divrik RT, 2007) Desde 2010 o HAM realiza biópsia com 18 fragmentos, entretanto muitos pacientes foram encaminhados com diagnóstico por biópsia externa e portanto não há homogeneidade no número de fragmentos. O diagnóstico por biópsia por agulha foi analisado apenas nos casos onde o material de RTU resultou negativo ou que este tenha resultado em grau histológico inferior a 7, exatamente onde as maiores discrepâncias tem sido descritas na literatura. (Epstein JI, 2012) Nestes casos nós observamos que o grau histológico foi subestimado na RTU em 61% dos pacientes. Apesar disto, o material de

RTU resultou positivo em 83% dos casos, número bem superior aos 48% descritos por Mihatsch MJ (1983) e 54% descritos por Bach T, et al. (2009). Este último relata aumento da positividade da RTU para CP em estágios T3 (71%) e em grau histológico de Gleason maior que 7 (63%). A observação de 83% de positividade do material de RTU reforça que nossos casos encontram-se em estágios muito elevados.

Em todos os 13 pacientes com grau histológico baixo (6) o material de RTU resultou negativo (12 pacientes) ou mostrou concordância do grau histológico (1 paciente). Desde que nem a RTU nem a biópsia é representativa do tecido prostático como todo, não se exclui a possibilidade de um grau terciário não representado nem na RTU nem na biópsia. Exceto em publicação recente onde os Japoneses mostram origem do CP preferencialmente na zona de transição, sabe-se que o CP tem origem na periferia da próstata. (Takahashi, 2014) Assim, a zona central de onde procede o material da RTU pode não estar acometida em casos de baixo potencial de crescimento.

Todos os pacientes com grau histológico de Gleason baixo (menor que 7) estavam com mais de 65 anos de idade, porém exibiam doença avançada metastática. Isto indica que a idade e o grau de Gleason não permitiriam predizer o comportamento biológico indolente da doença. Infelizmente não foi possível analisar a dosagem do PSA, outro elemento proposto por Amin et al. (2014), juntamente com idade e Gleason para selecionar pacientes para vigilância ativa. A análise de sobrevida neste grupo de pacientes com doença avançada pode ser importante para validar esta prática no nosso meio. Segundo Glass TR, et al. (2003), mesmo em pacientes com doença avançada é possível identificar grupos prognósticos distintos. Possivelmente, os fenômenos epigenéticos recentemente descritos possam acrescentar fatores importantes para progressão da doença mesmo em casos aparentemente indolentes.

VIII. CONCLUSÕES

- Observamos uma grande positividade do material de RTU (83%) e grande frequência de graus histológicos elevados (68%), superiores aos descritos na literatura, indicando que os nossos pacientes exibem doença mais avançada por ocasião da orquiectomia.
- A média de idade dos pacientes com CPM foi similar à descrita em outras séries internacionais para pacientes sem rastreo sistemático. Assim, outros fatores associados à progressão da doença devem ser avaliados.
- Observamos uma grande frequência de CPM (7.7%) neste hospital, superior a observada em populações brasileiras e americanas rastreadas pela dosagem do PSA. Esta taxa é possivelmente maior que a real se considerarmos que pacientes orquiectomizados em outras instituições e outros evadem antes da cirurgia e isto está relacionado mais provavelmente a dificuldade de acesso ao sistema de saúde.
- Estudos complementares são necessários para avaliar se a ausência do rastreo e dificuldade de acesso ao sistema de saúde justificam isoladamente a alta taxa de casos metstáticos avançados. Estes estudos deveriam incluir a avaliação do tempo de doença até o diagnóstico e tratamento, níveis de PSA, resposta ao tratamento, tempo de sobrevida. Isto poderia ajudar a determinar fatores associados a grupos prognósticos distintos em CPM.

IX. REFERENCIAS

1. Amin MB, Lin DW, Gore JL, et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Oct; 138(10):1387-405.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):125-32.
3. Andriole GL, Crawford ED, Robert L. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-9.
4. Ansari MS, Gupta NP. A comparison of lycopene and orchidectomy vs orchidectomy alone in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2004 Mar;93(4):655.
5. Bach T, Geavlete B, Pfeiffer D, et al. TURP in patients with biopsy-proven prostate cancer: Sensitivity for cancer detection. *Urology* 2009 Jan; 73(1): 100-104.
6. Bailey SV, Brewster SF. Prostate Cancer: To screen or not to screen. *Arch. Esp. Urol*. 2011; 64 (5): 406-418.
7. Bergdahl AG, Aus G, Lilja H, Hugosson J. Risk of dying from prostate cancer in men randomized to screening: differences between attendees and nonattendees. *Cancer* 2009;115:5672-9.
8. Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. Staging of prostate cancer. *Semin. Surg. Oncol*. 1994; 10: 60-72.

9. Cambruzzi E, Zettler CG, Pegas KL, Teixeira, SL. Relação entre escore de Gleason e fatores prognósticos no adenocarcinoma acinar de próstata; J Bras Patol Med Lab 2010;v. 46, n. 1: 61-68.
10. Carpenter WR, Howard DL, Taylor YJ, et al. Racial differences in PSA screening interval and stage at diagnosis; Cancer Causes Control. Cancer Causes Control. 2010 July; 21(7): 1071–1080.
11. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, et al. Satging of prostate cancer. Histopathology 2012; 60: 87–117.
12. Cross DS, Ritter M, Reding DJ. Historical Prostate Cancer Screening and Treatment Outcomes from a Single Institution. Clin. Med. Res. 2012; 10 (3): 97-105.
13. Divrik RT, Eroglu A, Sahin A, Zorlu F, Ozen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. Urol Oncol. 2007 Sep-Oct;25(5):376-82.
14. Dornas MC, Adr J, Filho JR, Carrette FB, Damião R. Câncer de próstata. Rev Hosp Univ Pedro Ernesto. 2008; 7(1): 100-107.
15. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France 2004; vol 6.
16. Epstein JI, Feng Z, Trck BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy t radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modifies Gleason grading system and factoring in tertiary grades. Eur Urol. 2012 May;61(5):1019-24.
17. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. J Urol. 2010 Feb;183(2):433-40.
18. Evans S, Metcalfe C, Ibrahim F, et al. Investigating black-white differences in prostate cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer, 2008; 123: 430-35.

19. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, et al. Comparison of clinical and pathologic findings of prostate cancers detected through screening versus conventional referral in Brazil. *Clin Genitourin Cancer*. 2011 Dec;9(2):104-8.
20. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RAC, et al. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. *Elselvier; Urology* 2010; 76: 1052-1057.
21. Fedewa S, Ritter M, Reding DJ. Association of insurance and race/ethnicity with disease severity among men diagnosed with prostate cancer, National Cancer Database 2004-2006. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2437-2444.
22. Freedland SJ, Jalkut M, Dorey F, et al: Race is not an independent predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy in an equal access medical center. *Urology* 2000; 56: 87–91.
23. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003; 169(1): 164-9.
24. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 11: 58–64.
25. Gleason DF. Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125–128.
26. Guimarães MS, Quintal MM, Meirelles LR, et al. Gleason score as predictor of clinicopathologic findings and biochemical (PSA) progression following radical prostatectomy. *International Braz J Urol* 2008; Vol. 34(1): 23-29.
27. Guinan P, Stewart AK, Fremgen AM, Menck HR. Patterns of care for metastatic carcinoma of the prostate gland: results of the American College of Surgeons' patient care evaluation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998 Dec;1(6):315-320.
28. Helfand BT, Catalona WJ. The epidemiology and clinical implications of genetic variation in prostate cancer. *Urol Clin North Am*; 2014, 41: 277-297.

29. Hua L, Qiao D, Xu B, et al. Clinical and pathological characteristics of screen-detected versus clinically diagnosed prostate cancer in Nanjing, China. *Med Oncol*. 2011 Mar;28(1):357-64.
30. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004, 17, 292–306.
31. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2014. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>.
32. Kumar, V; Abbas, A. K; Fausto, N. Robbins & Cotran: Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.]
33. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343(2):78–85.
34. Mateo CP, Galán ML, Arrontes DS, et al. Resultados de la orquiectomía subalbugínea em el cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 2005; 58(4): 305-308.
35. Mihatsch MJ, Ohnacker H, Oberholzer M, et al. How reliable is cancer diagnosis with needle biopsy of the prostate. *Urologe A*. 1983 Jul;22(4):202-7.
36. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. The Gleason grading system: where are we now? *Diagn Histopathol* 2011; 17(10): 419-427.
37. Ritch CR, Morrison BF, Hruby G, et al. Pathological outcome and biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy in African-American, Afro-Caribbean (Jamaican) and Caucasian-American men: an international comparison. *BJU international* 2013; Vol 111: E186-90.
38. Rohde V, Grabein K, Weidner W, Wasem J, Hessel F. The German HTA report: orchiectomy versus LH-RH analogues in the treatment of advanced prostate carcinoma: are there any consequences for the daily health service? *Aktuelle Urol*. 2008 Nov; 39(6):448-55.

39. Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjöld K, et al. Prostate carcinoma trends in three countries in Sweden 1987-1996. *Cancer* 2000, Vol 88 (6): 1445-1453.
40. Sato S, Suzuki S, Naiki-Ito A, et al. Establishment of an invasive prostate cancer model in transgenic rats by intermittent testosterone administration. *J Toxicol Pathol.* 2014 Apr;27(1):43-9.
41. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 2012 Nov;62(5):745-52.
42. Scott, W. W., and Benjamin, J. A.: Role of bilateral orchiectomy in the treatment of carcinoma of prostate gland; report of 82 cases, *New York Acad. Med.* (June) 1945; 21:307-332.
43. Sociedade Brasileira de Urologia [<http://www.projetodiretrizes.org.br>]. Projeto Diretrizes – Câncer de Próstata: Prevenção e Rastreamento. [Acesso em Nov. 2011]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/03-BiópsiaPros.pdf.
44. Sociedade Brasileira de Urologia. Diretrizes de Câncer de Próstata: SBU, 2011 [<http://www.sbu.org.br>]. [acesso em 2 Fev. 2013]. Disponível em: <http://www.sbu.org.br/?diretrizes>.
45. Takahashi H, Epstein JI, Wakui S, et al. Differences in prostate cancer grade, stage, and location in radical prostatectomy specimens from United States and Japan. *The Prostate* 74:321-325, 2014.
46. Vilar TFI. Impacto da adoção do PSA no rastreamento do câncer de próstata sobre mortalidade e estadiamento. Salvador. Monografia [Graduação em Medicina] – Faculdade de Medicina da Bahia; 2012.

47. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894–903.

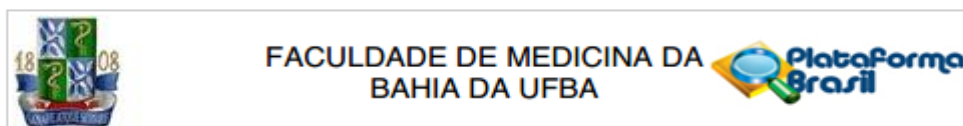
X. SUMMARY

Introduction: Prostate carcinoma (PC) is the most common malignancy in men in Brazil and in the world. Some studies indicate that african descent are affected by PC at a younger age and they presents with high histological grades and advanced stages. While some authors attribute this adverse profile to the difficulty to access the healthy system, other indicate that this may be related to genetic background. Considering the large population of african descent and the absence of systematic screening for PSA decided to identify histopathologic profile of the advanced CP in our region. **Methods:** We identified the patients undergoing palliative treatment by orchiectomy offered by the National Health System for advanced CP. All cases occurred consecutively between 2009 and 2010 at the Hospital Aristides Maltez, (HAM), reference for oncological treatment for public Health System. Clinical and pathological data were obtained from pathologic reports filed in the HAM. Patients with negative transurethral resection (RTU) for CP or histological grade lower than 7, the previous reports of sextant biopsies were accessed. **Results:** 2144 patients were registered for treatment of prostate cancer in HAM this period. Of these, 166 (7.7%) underwent bilateral orchiectomy, corresponding to advanced cases. 6 cases were excluded due to inaccessibility of data. In 160 patients, the mean age was 71 years, ranging from 45 to 93 at the time of orchiectomy. Most patients (85.6%) were between 61 and 80 years old. Over half of the patients were below 72 years old. The RTU was positive in 133 patients (83%) and negative 27 (17%). Gleason histological grades ranged between 6 and 10, and 109 patients (68%) exhibited high tumor grade, 38 had moderate histologic grade and 13 had low histological grade. Almost all patients (12/13) with low histological grade were negative for carcinoma at the RTU. **Conclusions:** The frequency of CPM in our population is higher than described in American and Brazilian series. A large positivity in the RTU tissue (83%) in our study, higher than observed in the literature, indicates that our patients exhibit more advanced stages of the disease. Thus, further studies are needed to investigate whether this advanced profile is associated with delayed diagnosis or related to genetic factors.

Key-words: 1. Prostate Carcinoma. 2. Orchiectomy. 3. Metastasis.

XI. ANEXOS

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da UFBA.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Carcinoma Prostático e PSA
Pesquisador: Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 08763512.6.0000.5577
Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 161.920
Data da Relatoria: 03/12/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto está incluído na grande área de Ciências da Saúde, com foco principal de estudo na área da Saúde Coletiva/ Saúde Pública, contando com financiamento próprio.

A pesquisa parte da hipótese de que, embora haja trabalhos mostrando a importância do uso do PSA para detecção e tratamento precoce do câncer de próstata, há estudos defendendo ser o rastreamento de questionável redução na mortalidade e com maior morbidade por induzir procedimentos radicais. Assim, desde 2008 o Instituto Nacional do Câncer desaconselha o uso da medição do PSA no rastreamento do câncer prostático como medida de saúde pública. Entretanto, a Sociedade Brasileira de Urologia vê tal posicionamento como questionável. Por considerar que não há dados locais relativos à demanda por biópsia guiada pelo PSA, bem como a correlação entre os dados da biópsia e estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas com os níveis do PSA suficientes se faz necessário investigar esta associação.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRINCIPAL: estabelecer a correlação dos achados anatomopatológicos de biópsia prostática com níveis de PSA e o laudo da peça cirúrgica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS: identificar o nível total de PSA em cada caso, separando em positivo,

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br

Anexo 2 – Parecer do CEP do Hospital Aristides Maltez da Liga Bahiana Contra o Câncer.

LIGA BAIANA CONTRA O
CÂNCER/ HOSPITAL
ARISTIDES MALTEZ LBCC/BA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Carcinoma Prostático e PSA

Pesquisador: Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 08763512.8.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 175.387

Data da Relatoria: 17/12/2012

Apresentação do Projeto:

A pesquisa parte da hipótese de que, embora haja trabalhos mostrando a importância do uso do PSA para detecção e tratamento precoce do câncer de próstata, há estudos defendendo ser o rastreamento de questionável redução na mortalidade e com maior morbidade por induzir procedimentos radicais. Assim, desde 2008 o Instituto Nacional do Câncer desaconselha o uso da medição do PSA no rastreamento do câncer prostático como medida de saúde pública. Entretanto, a Sociedade Brasileira de Urologia vê tal posicionamento como questionável. Por considerar que não há dados locais relativos à demanda por biópsia guiada pelo PSA, bem como a correlação entre os dados da biópsia e estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas com os níveis do PSA suficientes se faz necessário investigar esta associação. Trata-se de estudo retrospectivo que pretende correlacionar resultados de dosagem sérica de antígeno prostático específico (PSA) com resultados histopatológicos de biópsias de próstata e peças cirúrgicas de prostatectomias realizadas no Hospital Aristides Maltez entre os anos de 2008 a 2010. Questiona-se o papel da dosagem sérica de PSA no rastreamento populacional do adenocarcinoma da próstata.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem por finalidade identificar a correlação entre níveis séricos elevados de PSA com o adenocarcinoma da próstata. Servirá para definir a especificidade e sensibilidade de níveis elevados de PSA (> 4 ng/ml) na detecção do adenocarcinoma da próstata.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este é um estudo retrospectivo que vai usar resultados de exames e revisão de prontuários.

Endereço: Av.D.João VI 332 - Unid. Oncologia Pediátrica
 Bairro: 4º andar - Brotas CEP: 40.285-001
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3357-6997 Fax: (71)3357-6997 E-mail: cep@aristidesmaltez.org.br