**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

RAFAEL RIBEIRO MORI

**COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE AGRESSIVIDADE DO CÂNCER
DE PRÓSTATA DIAGNOSTICADO POR RASTREAMENTO NO
BRASIL, EM IDADES SUPERIOR E INFERIOR A 70 ANOS**

RIBEIRÃO PRETO

2016

RAFAEL RIBEIRO MORI

COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE AGRESSIVIDADE DO CÂNCER
DE PRÓSTATA DIAGNOSTICADO POR RASTREAMENTO
NO BRASIL, EM IDADES SUPERIOR E INFERIOR A 70 ANOS

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de
Mestre. Área de concentração: Clínica
Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis

RIBEIRÃO PRETO

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo, pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Mori, Rafael Ribeiro

Comparação dos critérios de agressividade do câncer de próstata diagnosticado por rastreamento no Brasil, em idades superior e inferior a 70 anos. Ribeirão Preto, 2016.

65 p.: il.; 30 cm

Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Reis, Rodolfo Borges dos

1. Câncer de próstata. 2. Diagnóstico precoce do câncer. 3. Rastreamento. 4. Grupos etários. 5. Antígeno prostático específico.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Rafael Ribeiro Mori

Comparação dos critérios de agressividade do câncer de próstata diagnosticado por rastreamento no Brasil, em idades superior e inferior a 70 anos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A meus pais, **Alipio e Nerli**, de quem recebo amor incondicional e perpétuo incentivo ao estudo, e cujos valores são a mais valiosa herança.

A **Nayara C. Milharesi**, minha companheira de todas as horas, com compreensão e amor.

A todos os **enfermos**, a quem devemos nossa ciência.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis**, pela oportunidade oferecida, e que por sua perspicácia e conhecimento científico, tem sido fundamental no meu amadurecimento acadêmico.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. **Eliney Ferreira Faria**, cuja colaboração foi vital a este estudo, sobretudo por sua disponibilidade e pela ajuda inestimável na fase de coleta de dados.

A **Claudia Tarcila Gomes Sares**, amiga e colega de pós-graduação, por compartilhar comigo seu conhecimento e seu tempo.

Aos meus colegas urologistas e sócios, **José Francisco da Silveira e Alessandro Rocha Louredo**, companheiros no trabalho diário, por zelarem por nossos pacientes nos meus momentos de ausência de Maringá.

Aos amigos de Ribeirão Preto, **Marina Lima, Clarissa Picanço e Emanuel Veras de Albuquerque**.

À **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**, pela formação da residência médica e da pós-graduação.

Aos professores da Divisão de Urologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia, em especial a **Prof. Dr. Adauto José Cologna e Prof. Dr. Silvio Tucci Jr**, pelo incentivo em prosseguir na caminhada do aprendizado.

A todos os **professores da Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia e Anatomia** da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Aos **funcionários** do Departamento de Cirurgia e Anatomia, em especial a **Juliana Moraes e Tania Chiari**.

A todos as **pessoas** incluídas na amostra estudada neste trabalho.

À **minha família**, aos **meus amigos**, e a **Nayara Caroline Milharesi**, sem os quais a minha vida não teria o mesmo sentido.

Em meio à confusão, encontre a simplicidade.
A partir da discórdia, encontre a harmonia.
No meio da dificuldade, reside a oportunidade.

Albert Einstein

RESUMO

MORI, R. R. **Comparação dos critérios de agressividade do câncer de próstata diagnosticado por rastreamento no Brasil, em idades superior e inferior a 70 anos.** 2016. 65 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Introdução: O câncer de próstata é a neoplasia maligna não-cutânea mais frequente nos homens brasileiros. Seu rastreamento é tema controverso na literatura, e a maioria das entidades médicas não recomenda sua realização a partir dos 70 anos. Não existem estudos sobre suas características nessa faixa etária da população brasileira, que não é submetida a rastreamento ativo sistemático. **Objetivos:** Avaliar a prevalência e critérios de agressividade do câncer de próstata diagnosticado por rastreamento ativo em homens com idade inferior e superior a 70 anos no Brasil. **Pacientes e métodos:** Estudo transversal retrospectivo incluindo 17.571 voluntários no Brasil, submetidos a rastreamento ativo através de toque retal e dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA), entre janeiro de 2004 e dezembro de 2007. Os critérios de indicação para a biópsia foram: PSA >4,0ng/ml, ou PSA entre 2,5 e 4,0ng/ml com relação PSA livre/total $\leq 15\%$, ou toque retal suspeito. Todos os homens rastreados foram divididos em dois grupos etários: grupo A, entre 45 e 69 anos; grupo B, acima de 70 anos. Os grupos foram comparados com relação a prevalência e critérios de agressividade da doença (valor do PSA sérico, escore de Gleason da biópsia e estadiamento clínico TNM). **Resultados e discussão:** A prevalência do câncer de próstata na nossa amostra foi de 3,71%. O grupo dos homens com mais de 70 anos apresentou prevalência da doença 2,9 vezes maior (RP 2,90; $p < 0,001$), o valor médio de PSA foi mais elevado nos acometidos (17,28ng/ml no grupo B versus 9,54ng/ml no grupo A), assim como ocorreu maior chance de haver portadores de câncer com PSA acima de 10,0ng/ml (OR 2,63; $p = 0,003$). No grupo de homens com mais de 70 anos também houve uma prevalência 3,59 vezes maior do padrão histológico mais agressivo (Gleason 8-10: RP 3,59; $p < 0,001$) e maior prevalência de doença metastática (RP 4,95; $p < 0,05$). **Conclusão:** O rastreamento do câncer de próstata nos homens com idade acima de 70 anos e expectativa de vida superior a 10 anos pode ser relevante no Brasil. Neste grupo etário detectamos uma maior prevalência desta doença, quando comparado ao grupo de idade entre 45 e 69 anos. Nosso estudo também demonstrou que o grupo de homens com mais de 70 anos possui maior probabilidade de apresentar doença de alto risco ao diagnóstico (PSA sérico mais elevado e em faixas de maior risco; escore de Gleason 8 a 10 e disseminação metastática à distância mais frequentes).

Palavras-chave: Câncer de próstata, diagnóstico precoce do câncer, rastreamento, grupos etários, antígeno prostático específico.

ABSTRACT

MORI, R.R. **Comparison of criteria of aggressiveness of prostate cancer diagnosed by screening in Brazil, at ages above and below 70 years.** 2016. 65 p. Thesis (Master's degree) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Background: Prostate cancer (PC) is the leading non-cutaneous malignancy among Brazilian men. PC may present as an indolent or aggressive life-threatening disease. There is no consensus in the literature regarding PC screening, and most medical organizations do not recommend it over the age of 70 years old. There are no studies in the literature addressing this topic in the Brazilian population. **Objectives:** To compare the prevalence and the aggressiveness of prostate cancer diagnosed, by active screening, in men under and over 70 years. **Patients and methods:** We performed a retrospective cross-sectional study including 17,571 volunteers. Screening was performed by digital rectal examination and prostate-specific antigen (PSA) measurement. Individuals who met the criteria for PC suspicion (PSA>4.0ng/ml, or PSA 2.5-4.0ng/ml with free/total PSA ratio $\leq 15\%$, or suspicious digital rectal examination) underwent prostate biopsy. Those diagnosed with cancer were staged. The screened men were stratified by age in two groups: group A, between 45 and 69 years old, and group B, over 70 years old. The groups were compared regarding PC prevalence and its aggressiveness criteria (seric PSA value, Gleason score from biopsy and TNM staging). **Results and discussion:** The prevalence of prostate cancer was 3.71% in all population. The group of men over 70 years old had disease prevalence 2.9 times higher (RP 2.90; $p<0.001$); higher mean PSA value in men diagnosed with prostate cancer (17.28ng/ml vs. 9.54ng/ml); and greater likelihood to present PC when PSA level was above 10.0ng/ml (OR 2.63; $p=0.003$), when compared with men between 45 and 69 years old. The group of men aged over 70 years also presented a prevalence of histologic aggressive disease 3.59 times higher (Gleason 8-10: RP 3.59, $p<0.001$) and greater prevalence of metastatic disease (RP 4.95; $p<0.05$). **Conclusion:** Our study reveals that men over 70 years old presented a higher prevalence of prostate cancer and a higher probability to present high-risk disease at diagnosis (higher PSA; Gleason score 8-10 and metastatic disease more frequent), when compared to men aged 45-69 years. Screening for prostate cancer in men aged over 70 years and life expectancy over 10 years may be relevant in Brazil.

Keywords: Prostatic neoplasms, early detection of cancer, mass screening, age groups, prostate-specific antigen.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	por cento
=	igual
<	menor que
≤	menor ou igual a
>	maior que
≥	maior ou igual a
ACP	<i>American College of Physicians</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
CaP	câncer de próstata
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EUA	Estados Unidos da América
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
HCB	Hospital do Câncer de Barretos
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
INCA	Instituto Nacional do Câncer
M	estadiamento de metástases à distância (estágio M)
mg/ml	miligramas por mililitro
n	número
N	estadiamento linfonodal (estágio N)
ng/ml	nanogramas por mililitro
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NNS	<i>number necessary to screen</i>
NNT	número necessário para tratar
NS	não significativo estatisticamente
OR	<i>odds ratio</i>
p	valor estatístico de p
PC	<i>prostate cancer</i>
PCOS	<i>Prostate Cancer Outcomes Study</i>
PIVOT	<i>Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial</i>
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial</i>

PSA	antígeno prostático específico, ou <i>prostate-specific antigen</i>
PSA L/T	relação entre PSA livre e PSA total
RP	razão de prevalência
SBU	Sociedade Brasileira de Urologia
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results program</i>
SP	São Paulo (estado)
SPCG-4	<i>Scandinavian Prostate Cancer Group study number 4</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
T	estadiamento tumoral (estágio T)
TNM	estadiamento Tumor – Nodo – Metástase
TR	toque retal
UMPC	Unidade Móvel de Prevenção do Câncer
USPSTF	<i>U. S. Preventive Services Task Force</i>
(+)	positivo

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Casos novos e mortes por câncer de próstata nos Estados Unidos da América (<i>adaptado de SEER, National Cancer Institute, 2016</i>)	19
Gráfico 2	Distribuição dos casos de câncer de próstata por estágio clínico ao diagnóstico, nos Estados Unidos da América	21
Gráfico 3	Sobrevida em 5 anos do câncer de próstata (em porcentagem dos indivíduos acometidos), por estágio clínico, nos Estados Unidos da América	21
Gráfico 4	Idade (em anos), no total de indivíduos rastreados	37
Gráfico 5	Idade (em anos), nos portadores de câncer de próstata	38
Gráfico 6	Nível de PSA sérico (em ng/ml), no total de indivíduos rastreados....	39
Gráfico 7	Nível de PSA sérico (em ng/ml), nos portadores de câncer de próstata.....	40
Gráfico 8	Distribuição dos indivíduos convocados, conforme o critério de convocação. TR, toque retal. PSA, antígeno prostático específico (em ng/ml). PSA L/T, relação entre PSA livre e PSA total	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estados brasileiros abordados pela Unidade Móvel de Prevenção do Câncer	31
Figura 2	Fluxograma do desenho do estudo. CaP: câncer de próstata	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Incidência do câncer de próstata no Brasil (estimativa do Instituto Nacional do Câncer para 2016).....	19
Tabela 2	Classificação de risco de D'Amico	33
Tabela 3	Dosagem prévia de PSA sérico (em número de indivíduos), no total de indivíduos rastreados	38
Tabela 4	Estratificação por faixas de PSA sérico (em número de indivíduos), nos portadores de câncer de próstata	41
Tabela 5	Biópsia de próstata e prevalência do câncer de próstata (em número de indivíduos)	43
Tabela 6	Escore de Gleason na biópsia (em número de indivíduos), em relação aos portadores de câncer de próstata	43
Tabela 7	Estadiamento clínico T (em número de indivíduos), em relação aos portadores de câncer de próstata	44
Tabela 8	Estadiamento clínico N (em número de indivíduos), em relação aos portadores de câncer de próstata	45
Tabela 9	Estadiamento clínico M (em número de indivíduos), em relação aos portadores de câncer de próstata	45

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Epidemiologia do câncer de próstata	18
1.2. História natural do câncer de próstata	20
1.3. Métodos diagnósticos do câncer de próstata	22
1.4. Tratamento do câncer de próstata	23
1.5. O rastreamento do câncer de próstata	25
1.5.1. Evidências e recomendações atuais sobre o rastreamento do CaP	26
1.6. Justificativa	29
1.6.1. Hipótese	29
2. OBJETIVOS	30
2.1. Objetivo geral	30
2.2. Objetivos específicos	30
3. PACIENTES E MÉTODOS	31
3.1. Coleta de dados do banco	31
3.1.1. Critérios de inclusão	31
3.1.2. Critérios de exclusão	32
3.2. Desenho do estudo	33
3.3. Variáveis estudadas em cada grupo	35
3.4. Análise estatística	35
3.5. Análise crítica dos riscos e benefícios	35
3.6. Aspectos éticos	36
4. RESULTADOS	37
4.1. Características da amostra	37
4.1.1. Idade	37
4.1.2. Dosagem prévia de PSA sérico	38
4.1.3. Nível de PSA sérico	39
4.1.4. Estratificação por faixas de valores de PSA sérico estabelecidos na prática clínica para a detecção de CaP	40 40
4.2. Biópsia de próstata, taxa de positividade da biópsia e prevalência do câncer de próstata	41
4.3. Escore de Gleason na biópsia	43
4.4. Estadiamento clínico T	44
4.5. Estadiamento clínico N	44
4.6. Estadiamento clínico M	45

5. DISCUSSÃO	46
5.1. Biópsia de próstata, taxa de positividade da biópsia e prevalência do câncer de próstata	47
5.2. Agressividade histopatológica e estadiamento clínico	48
6. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52
ANEXOS	59
Anexo A - Autorização para a utilização do banco de dados	59
Anexo B – Ficha de cadastro do rastreamento para CaP	60
Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido	62
Anexo D – Sistema de graduação histológica de Gleason	64
Anexo E – Estadiamento do câncer de próstata – AJCC 6ª edição	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia do câncer de próstata

O câncer de próstata (CaP) é um problema de saúde pública. Em áreas de população majoritariamente caucasiana (Estados Unidos da América - EUA, Austrália e Europa), a sua incidência, a prevalência e a mortalidade são elevadas¹⁻⁴. No Brasil, etnicamente composto por uma população miscigenada, também há uma morbimortalidade elevada^{5,6}.

O CaP é a quinta neoplasia maligna não-cutânea mais comum¹, sendo a segunda mais frequente na população masculina e a quinta neoplasia em termos de mortalidade. Nos países desenvolvidos é o câncer com maior incidência, porém nos países em desenvolvimento esta taxa vem aumentando. Nos EUA, a prevalência estimada do CaP em 2012 foi de 2.795.592 doentes, segundo dados do *National Cancer Institute* (NCI)^{2,3}. O CaP é a neoplasia maligna visceral mais comum nos EUA; existe uma projeção de 180.890 casos novos para o ano de 2016, representando uma incidência de 137,9 casos novos por 100.000 habitantes⁷.

Os dados do NCI indicam que o CaP raramente é diagnosticado antes dos 50 anos, sendo a idade mediana ao diagnóstico de 66 anos, com a maior porcentagem dos casos (69,9%) sendo diagnosticados entre o 55 e 74 anos. A chance de um recém-nascido norte-americano apresentar a doença é de 14% ao longo de sua vida (em torno de 1 a cada 7 homens)^{2,7}. Sua incidência varia amplamente de acordo com o grupo étnico, sendo maior nos negros (214,5 casos novos/100.000 habitantes nos EUA), e menor nos asiáticos; na Ásia Oriental (China, Japão e Mongólia), a taxa é de 4,5 casos novos/100.000 habitantes^{1,8}.

Nos EUA, o CaP é a segunda maior causa de mortes relacionadas a câncer, com uma estimativa de 26.120 óbitos em 2016⁷; apesar disto, o risco de um americano falecer devido à doença é de apenas 2,8%. Sua letalidade não é alta: 14,43 óbitos/100 casos novos (*death-to-case ratio*). A título de comparação, o câncer de pulmão e brônquios (neoplasia com maior taxa de mortalidade nos EUA e no mundo¹) tem taxa de 72,86 óbitos/100 casos novos⁷.

Com o advento da liberação do antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*) para uso na prática clínica em 1987, o número de casos diagnosticados aumentou muito nos EUA, e posteriormente em outros países. O pico da incidência nos EUA se deu em 1992, entretanto nos últimos anos notamos um declínio (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Casos novos e mortes por câncer de próstata nos Estados Unidos da América (*adaptado de SEER, National Cancer Institute, 2016*²)

Na era pré-PSA a taxa de mortalidade por CaP era de 29,9 óbitos/100.000 habitantes, tendo aumentado lenta e constantemente, atingindo o seu pico nos anos de 1991 a 1993. Desde então vem apresentando queda gradual. Devemos salientar que na população caucasiana, a introdução do PSA como ferramenta diagnóstica levou a taxa de mortalidade a níveis inferiores aos reportados previamente^{3,4}.

No Brasil, de forma semelhante, o CaP também é o câncer visceral com maior incidência (28,6% de todos os casos novos diagnosticados em homens), sendo o segundo com maior mortalidade (atrás do câncer de pulmão e brônquios). Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA)^{5,6}, no ano de 2016 haverá 61.200 casos novos, representando uma incidência de 61,82 casos novos/100.000 habitantes.

A estratificação por regiões da incidência do CaP no Brasil em 2016 está descrita na tabela 1. A região Sudeste, que possuía a segunda maior incidência nas estatísticas de 2014, sofreu uma queda considerável (de 88,06 para 62,3 casos novos/100.000 habitantes), sendo ultrapassada pela região Centro-Oeste⁵.

Tabela 1 - Incidência do câncer de próstata no Brasil (estimativa do Instituto Nacional do Câncer para 2016)

Região	Casos novos por 100.000 homens
Sul	95,63
Centro-Oeste	67,59
Sudeste	62,30
Nordeste	51,84
Norte	29,50
Brasil	61,82

Os principais fatores de risco para o CaP são:

- idade (é o principal fator de risco, sendo maior quanto mais velho o indivíduo);
- raça (negros têm mais chance de apresentar a doença; asiáticos possuem o menor risco);
- história familiar.

A idade é um fator importante a ser considerado, uma vez que o aumento da longevidade da população tende a levar a um aumento na prevalência da doença^{3,9-12}. Um estudo realizado em doadores de órgãos com morte encefálica descreveu uma prevalência de 46% a partir dos 70 anos de idade¹⁰. Outro estudo, uma revisão sistemática publicada em 2015 sobre CaP incidental em autópsias, revelou uma prevalência de 59% nos indivíduos com mais de 79 anos¹¹.

Outros fatores, tais como dieta, comportamento sexual, exposição à radiação solar, exposição ocupacional, inflamação crônica e infecção foram aventados como elementos de aumento do risco, entretanto ainda carecem de comprovação de relação causal.

1.2. História natural do câncer de próstata

O CaP pode ser uma doença agressiva, sendo este um dos principais argumentos justificar o seu rastreamento. Apesar de ser amplamente estudado, não se conhece bem a sua história natural. Seu comportamento é heterogêneo e na maioria dos casos a progressão é lenta, sendo o indivíduo assintomático durante a maior parte do tempo. A fase de latência pré-clínica é de muitos anos, portanto estudos que avaliam sobrevida devem ter longo tempo de seguimento, de mais de uma década. Segundo dados do NCI², a sobrevida em 5 anos para os portadores de CaP localizado é de 98,9%; o óbito ocorre de forma mais frequente por causas não relacionadas à doença, sendo eventos cardiovasculares a causa mais comum, entretanto, nas fases mais avançadas ocorrem a progressão local, as metástases e o óbito¹³⁻¹⁶.

A maioria dos pacientes nos EUA, cerca de 80%, é diagnosticada na fase de doença localizada (confinada à próstata), como se observa no gráfico 2. Apenas em 4% dos casos os pacientes apresentam doença metastática quando do diagnóstico. Estes dados são muito significativos clinicamente, visto que para os pacientes americanos com doença localizada e para os portadores de disseminação linfonodal regional, a sobrevida em 5 anos é de praticamente 100%. Porém, para os indivíduos portadores de metástases à distância, a sobrevida é de apenas 28,2% em 5 anos² (Gráfico 3).

Gráfico 2 – Distribuição dos casos de câncer de próstata por estágio clínico ao diagnóstico, nos Estados Unidos da América

Gráfico 3 – Sobrevida em 5 anos do câncer de próstata (em porcentagem dos indivíduos acometidos), por estágio clínico, nos Estados Unidos da América

O trato urinário baixo apresenta uma gama de sintomas restrita para expressar várias doenças. Sintomas como jato urinário fino e fraco, sensação de esvaziamento incompleto, jato intermitente, polaciúria, nictúria, urgência miccional, dor pélvica e perineal, disúria, retenção urinária, hematúria e hemospermia não são específicos para o CaP.

O envolvimento linfonodal predomina nas cadeias pélvicas (obturadoras e ilíacas internas). A disseminação à distância é um evento tardio no curso da doença. O osso é o sítio mais comum para metástases, predominando no esqueleto axial (bacia, vértebras e fêmur proximal). A presença de metástases viscerais (fígado, pulmões e cérebro) também ocorre, e estão presentes em cerca de 20% dos casos metastáticos resistentes à castração¹⁷.

O óbito em decorrência da doença normalmente acontece em pacientes severamente debilitados, vítimas de fraturas patológicas, doença tromboembólica venosa, insuficiência renal e infecções (especialmente do trato respiratório e urinário). Este tipo de desfecho ocorre nos chamados doentes de “alto risco” para progressão, mas mesmo tumores de “baixo risco” podem apresentar evolução desfavorável. Foram criados diversos algoritmos com o intuito de estimar o risco de progressão da doença, porém ainda não se consegue determinar com - precisão o prognóstico de cada paciente individualmente¹⁸⁻²⁰.

1.3. Métodos diagnósticos do câncer de próstata

A forma clássica de rastreamento do CaP é realizada através de dois exames, ambos amplamente disponíveis e de custo relativamente baixo:

- toque retal (exame digital da próstata, realizado pelo médico);
- dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA).

O PSA foi um divisor de águas na história da avaliação do CaP. Trata-se de uma proteína do tipo protease, da família das calicreínas. É encontrado primariamente na secreção prostática e sua função principal é liquefazer o sêmen, através da lise dos coágulos do líquido ejaculado. O seu papel exato na fisiologia reprodutiva ainda não é bem compreendido²¹.

O PSA é produzido de forma praticamente exclusiva no epitélio glandular prostático. Sua concentração no sangue é muito baixa, da ordem de nanogramas por mililitro de soro. No esperma, sua concentração é muito maior, em média 1mg/ml²². A expressão tissular ectópica do PSA é encontrada em concentrações muito baixas em tecidos como a mama normal, leite, neoplasias mamárias, carcinomas renais e adrenais^{22,23}.

Para fins práticos, o PSA pode ser considerado um marcador órgão-específico para a próstata. Não é, portanto, uma molécula específica para câncer, sendo encontradas elevações da sua concentração sérica em outras doenças prostáticas como prostatite e hipertrofia prostática benigna^{21,24}.

O PSA foi descoberto a partir da pesquisa de moléculas específicas do fluido prostático e do sêmen para uso forense²⁵; a partir da década de 1980 foi estudado como marcador de doenças prostáticas, sendo introduzido na prática clínica nos EUA em 1987, inicialmente como marcador tumoral para o seguimento de pacientes previamente diagnosticados com CaP²⁶. Posteriormente, o PSA teve seu uso incorporado à fase de diagnóstico, alterando drasticamente a epidemiologia da doença^{2,24} (Gráfico 1).

A principal limitação do uso diagnóstico do PSA como marcador tumoral é a especificidade baixa para que se obtenha uma sensibilidade aceitável; desta forma, ocorre extensa superposição de valores encontrados em indivíduos normais e indivíduos com CaP. Não existe valor de corte seguro para descartar a presença da doença. Podem ser encontrados indivíduos doentes mesmo com valores muito baixos: dados apresentados pela *European Association of Urology* (EAU)¹² mostram que existe risco de 10,1% de CaP para valores de PSA menores que 1,0ng/ml; para valores até 3,0ng/ml, este risco pode chegar a 23,9%. Apesar disto, o PSA como variável independente é um melhor preditor de CaP do que o toque retal e a ultrassonografia transretal²⁷.

Lesões suspeitas ao toque retal ou valores alterados do PSA são, na maioria das vezes, fatores indicativos de biópsia prostática como exame confirmatório. Entre as entidades médicas existe considerável variação no valor do PSA para o qual se indica a biópsia, sendo geralmente realizada para um valor a partir de 2,6ng/ml^{12,21}; o valor a partir de 3,0ng/ml foi utilizado como *cut-off* em protocolos europeus²⁸, e a partir de 4,0ng/ml em protocolos americanos²⁹.

Outros exames, como o PCA3 urinário e a ressonância magnética, estão sendo incorporados porém ainda não são padronizados como rotina nos protocolos de rastreamento.

1.4. Tratamento do câncer de próstata

O rastreamento do CaP se justifica por sua elevada frequência na população, por seu potencial para ser doença grave, pela existência de testes diagnósticos acessíveis, e também

pela existência de tratamento curativo. Entretanto, sua indicação não é benéfica para todos os pacientes, e pode implicar em morbidade importante, com piora da qualidade de vida¹².

Não é o escopo deste trabalho pormenorizar o tratamento do CaP e suas complicações. Existem diversas modalidades de terapia, preconizadas de acordo com o estadiamento e a condição clínica do paciente. O tratamento com intuito curativo é indicado aos doentes com tumores confinados à próstata e expectativa de vida superior a dez anos. As opções terapêuticas bem estabelecidas são a cirurgia e a radioterapia; ambas possuem morbidade considerável¹²⁻¹⁶.

O tratamento cirúrgico padrão é a prostatectomia radical (mais comumente chamada “prostatectomia radical”), onde se resseca a próstata, vesículas seminais, ampolas dos ductos deferentes e tecido periprostático, em bloco, associado ou não a linfadenectomia obturadora e ilíaca interna. Pode ser realizada através das vias de acesso retropúbica (“a céu aberto”), laparoscópica, laparoscópica robô-assistida ou perineal. Os principais efeitos adversos de curto e longo prazo são: sangramento perioperatório com necessidade de hemotransusão, fístula urinária, linfocele, hérnia incisional, disfunção erétil, incontinência urinária e estenose uretral. A mortalidade perioperatória em geral é baixa, menor que 1%^{13,15,16}. Já a morbidade é elevada: a disfunção erétil pode incidir em 14%³⁰ a 86%¹⁶ dos pacientes, a depender da série estudada; a incontinência urinária acomete entre 7%³⁰ e 41%¹⁵ dos operados.

A radioterapia pode ser aplicada na sua forma intersticial (braquiterapia), ou mais frequentemente na forma externa (teleterapia). Para casos de alto risco de recidiva após a cirurgia, a radioterapia externa pode ser indicada de forma adjuvante, o que aumenta sobremaneira os efeitos adversos^{12,31}. A radioterapia pode ter alguns dos mesmos efeitos adversos da cirurgia, como estenose uretral, disfunção erétil e incontinência urinária, acrescidos de cistite e proctite actínicas. O estudo americano PCOS (*Prostate Cancer Outcomes Study*) demonstrou que as taxas de disfunção erétil e incontinência urinária são mais comuns com o tratamento cirúrgico no curto e médio prazo (2 e 5 anos, respectivamente), porém não há diferença entre as frequências destas complicações em 15 anos³². Com a radioterapia, os efeitos adversos costumam ter o início postergado em vários meses, ocorrendo então piora progressiva³². Todos estes efeitos exercem impacto negativo importante na qualidade de vida dos pacientes.

Indivíduos com doença metastática usualmente são considerados incuráveis. Para os doentes com CaP metastático, a abordagem terapêutica mais usada é a castração (também chamada de terapia de deprivação androgênica, e antigamente denominada “bloqueio

hormonal”). O estudo dos efeitos da castração no CaP metastático rendeu a Charles B. Huggins³³ o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1966. A castração pode ser obtida por via cirúrgica, menos comum atualmente, ou por via farmacológica, que também tem papel importante também no tratamento curativo, em associação com a radioterapia.

Outras modalidades, como quimioterapia citotóxica, antiandrogênicos periféricos e rádiofarmacos também compõem o arsenal terapêutico nos pacientes metastáticos. Métodos alternativos, como a crioterapia e a ablação por radiofrequência, ainda não têm papel bem definido no tratamento.

Estudos de grande porte, prospectivos e randomizados comparando a prostatectomia radical com a observação tiveram resultados conflitantes em termos de redução de mortalidade. O estudo escandinavo SPCG-4 (*Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4*)¹⁵ foi iniciado na era pré-PSA e demonstrou benefício no grupo submetido a cirurgia, comparado à observação, especialmente na população com idade abaixo de 65 anos. Já o estudo americano PIVOT (*Prostate Intervention Versus Observation Trial*)¹⁶ concluiu que não houve redução na mortalidade; entretanto, houve migração para os estágios iniciais da doença quando do diagnóstico.

A discussão se o tratamento nas fases iniciais da doença altera a mortalidade, aliado ao fato do impacto na qualidade de vida dos homens tratados, fez com que a simples observação e a vigilância ativa fossem consideradas opções terapêuticas válidas no indivíduos com expectativa de vida reduzida¹², visto que eles podem vir a falecer de outras causas, antes mesmo de manifestar sintomas do CaP.

Atualmente, não há concordância entre as entidades médicas sobre a melhor forma de rastrear, de forma a se evitar o diagnóstico e tratamento excessivos de cânceres indolentes (conhecidos na literatura por *overdiagnosis* e *overtreatment*), sem perder a sensibilidade para a detecção das formas agressivas da doença^{9,12}.

1.5. O rastreamento do câncer de próstata

Por definição, o rastreamento de uma doença é realizado por meio de exames nos indivíduos aparentemente saudáveis. Pode ser passivo (quando o indivíduo busca a atenção médica para a realização do exame), ou ativo (quando o sistema de saúde busca o indivíduo a ser examinado).

São premissas fundamentais para a realização do rastreamento:

- **A frequência da doença deve ser conhecida e elevada:** a incidência ou a prevalência devem ser relevantes na população;
- **A morbimortalidade da doença deve ser importante:** representa uma ameaça à vida e à qualidade de vida dos indivíduos;
- **O método diagnóstico deve ser acessível:** deve haver viabilidade na disponibilização e realização dos exames, para toda a população-alvo;
- **O tratamento da doença deve ser eficaz e disponível:** o tratamento deve ser curativo (ou controlar bem a doença), ter efeitos colaterais aceitáveis e ter boa relação custo-benefício. De preferência, deve ser realizado em doença com período de latência relativamente longo, quando a intervenção precoce teria poder para modificar positivamente o desfecho. Se o tratamento não for efetivo, o diagnóstico precoce resultará apenas no aumento do tempo em que a pessoa fica ciente do seu diagnóstico.

O câncer de próstata é uma doença relevante e seu rastreamento preenche estes critérios. Por fim, é importante frisar que os objetivos principais do rastreamento são reduzir o número de mortes pela doença e preservar a qualidade de vida da população suscetível^{12,34}.

1.5.1. Evidências e recomendações atuais sobre o rastreamento do CaP

A grande dificuldade na prática clínica do atendimento ao paciente com CaP é a previsão do comportamento biológico do tumor, o que influencia diretamente na tomada de decisão terapêutica; esta dificuldade consequentemente se reflete no rastreamento e diagnóstico precoce da doença. Não há consenso entre diferentes entidades médicas com relação à realização, faixa etária alvo e periodicidade dos exames, conforme podemos observar:

- *European Association of Urology (EAU)*¹²: orienta oferecer estratégia individualizada adaptada ao risco de CaP, com primeira dosagem de PSA a partir dos 50 anos, ou 45 anos (em caso de história familiar positiva ou raça negra). O valor do PSA inicial pode determinar os intervalos entre os exames subsequentes. Orienta também não rastrear homens com expectativa de vida menor que 10-15 anos;

- *American Urological Association (AUA)*³⁵: orienta rastrear homens entre 55 e 69 anos de idade, após consentimento informado dos potenciais riscos associados ao rastreamento;
- *American Cancer Society (ACS)*³⁶: recomenda rastrear homens com idade acima de 50 anos, ou 45 anos para “alto risco” – negros ou história familiar positiva, ou ainda 40 anos para “risco muito alto” – história familiar positiva, com dois ou mais parentes de primeiro grau afetados;
- *American College of Physicians (ACP)*³⁷: recomendam que os médicos informem os homens entre 50 e 69 anos de idade sobre “os potenciais benefícios limitados, e perigos substanciais do *screening*” do CaP, sendo o rastreamento realizado após clara manifestação do indivíduo a seu favor. Reforçam que “o *screening* baseado no PSA é controverso”;
- *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*³⁸: advogam formalmente **contra** a realização do *screening*, relatando não haver evidência científica definitiva favorecendo o rastreamento populacional do CaP. Suas recomendações são seguidas por várias entidades médicas no mundo, como a *American Academy of Family Physicians*³⁹ e instituições brasileiras;
- Instituto Nacional do Câncer (INCA, Brasil)⁴⁰: conjuntamente com o Ministério da Saúde do Brasil, utilizam como referência a publicação da força tarefa americana (USPSTF), e não recomendam o rastreamento populacional do CaP. A Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade⁴¹ segue a mesma linha;
- Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)⁴²: orienta rastrear com PSA e toque retal os homens com mais de 50 anos, ou 45 anos se fatores de risco (raça negra ou história familiar).

Estas recomendações já foram diferentes. A própria AUA previamente recomendava o rastreamento entre 50 e 75 anos²⁹. A SBU, antes de 2011, recomendava o rastreamento entre 40 e 75 anos. As mudanças ocorreram devido aos resultados recentes dos grandes estudos multicêntricos, prospectivos e randomizados, que compararam a mortalidade entre grupos rastreados e não rastreados. Assim como aconteceu com os estudos sobre tratamento, eles tiveram resultados divergentes, principalmente devido a diferenças metodológicas.

O estudo americano PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*)^{29,43} concluiu que o rastreamento não reduziu a mortalidade. Critica-se a sua

metodologia por ter havido “contaminação” importante no grupo randomizado para observação: 40% dos indivíduos randomizados para o grupo controle tinham sido examinados por PSA ou toque retal antes da randomização, e durante o seguimento este número subiu para 52%. Isto resultou em uma janela de diferença real de apenas 33% de rastreamento entre os dois braços do estudo^{43,44}, o que diminuiu o impacto positivo no grupo rastreado. Shoag, Mittal e Hu (2016), em carta ao *The New England Journal of Medicine*⁴⁵, reavaliaram os dados e reportaram a existência de até 90% de contaminação no grupo controle, comprometendo de forma definitiva o resultado observado.

O estudo europeu multicêntrico ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*)^{28,46}, apresentou um benefício progressivo com o aumento do tempo de seguimento, em termos de mortalidade câncer-específica no grupo submetido a rastreamento. Com 9 anos de *follow-up*, o número necessário para rastrear (NNS, *number necessary to screen*) para prevenir uma morte foi de 1.410, e o número necessário para tratar (NNT), foi de 48. Com 11 anos de seguimento, os resultados foram NNS de 936, e NNT de 33. Em 2014 foram publicados os resultados de 13 anos de seguimento⁴⁶, com NNS de 781, e NNT de 27.

O braço sueco do estudo ERSPC, conduzido na cidade de Göteborg⁴⁷, obteve os melhores resultados a favor do rastreamento: NNS de 293, NNT de 12. Em ambos os estudos, ERSPC e PLCO, não houve diferença na mortalidade global entre os grupos intervenção e controle (apesar da melhora na mortalidade câncer-específica no estudo europeu).

Como pode ser observado, o rastreamento do CaP é fonte de amplo debate. A literatura atual não recomenda sua realização em homens com mais de 70 anos. O racional desta recomendação se deve, em parte, ao fato dos grandes estudos terem sido realizados nos EUA e Europa, em regiões com bom nível socioeconômico e amplo acesso aos serviços de saúde, onde uma fração considerável da população já foi submetida a exames para diagnóstico precoce do CaP quando atinge a idade de 70 anos.

1.6. Justificativa

Não existem dados sobre as características do CaP diagnosticado nos indivíduos com mais de 70 anos no Brasil, onde boa parte da população tem acesso precário à saúde e não foi submetida a rastreamento ativo sistemático. Estes dados se tornam mais relevantes devido a algumas entidades médicas não recomendarem o rastreamento na população com idade acima de 70 anos, mesmo no cenário de aumento de expectativa de vida no nosso país.

1.6.1. Hipótese

Indivíduos com mais de 70 anos de idade, não submetidos ao rastreamento prévio, podem apresentar tumores prostáticos mais agressivos quando do diagnóstico.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar características clínicas, patológicas e prevalência do câncer de próstata diagnosticado por rastreamento ativo em homens com idade acima de 70 anos no Brasil.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar a prevalência do câncer de próstata em uma amostra submetida ao rastreamento ativo no Brasil, comparando a prevalência da doença nos indivíduos com mais de 70 anos, com a dos indivíduos entre 45 e 69 anos de idade;
2. Comparar os critérios de agressividade, clínicos (estadiamento TNM), laboratorial (PSA sérico) e patológico (escore de Gleason), encontrados nos tumores diagnosticados nos indivíduos com mais de 70 anos, com os dos tumores diagnosticados nos indivíduos da faixa etária entre 45 e 69 anos.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal, retrospectivo, através da análise de um banco de dados do serviço de Urologia do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) – SP, da Fundação Pio XII. Este serviço realizou rastreamento para CaP em 17.571 brasileiros voluntários com idade a partir de 45 anos, entre janeiro de 2004 a dezembro de 2007⁴⁸⁻⁵⁰. As informações do banco de dados estudado foram gentilmente cedidas por Dr. Eliney Ferreira Faria, urologista do HCB (Anexo A).

3.1. Coleta de dados do banco

Os indivíduos da amostra foram examinados em uma Unidade Móvel de Prevenção do Câncer (UMPC), em 231 municípios de seis estados do Brasil (Figura 1).

Figura 1 – Estados brasileiros abordados pela Unidade Móvel de Prevenção do Câncer

3.1.1. Critérios de inclusão

- Sexo masculino;
- Idade a partir de 45 anos;

- Residir em áreas com acesso precário à assistência médica especializada, dos estados de São Paulo, Minas Gerais, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso e Rondônia.

3.1.2. Critérios de exclusão

- Câncer de próstata previamente diagnosticado;
- Recusa do indivíduo em participar do estudo.

A UMPC consistia numa carreta, equipada com salas de exame físico e materiais para coleta, processamento e armazenamento de amostras de sangue. Os municípios abordados foram contatados através de seus Secretários de Saúde. Foram disponibilizados enfermeiros treinados no HCB. Foi realizado nos municípios um programa de conscientização populacional sobre o CaP, através de divulgação em rádio, informações nas unidades de saúde, materiais gráficos distribuídos em escolas e expostos em locais públicos. Foi também realizado cadastramento da população-alvo e esclarecimento dos aspectos gerais do rastreamento.

Em datas predeterminadas, a UMPC se dirigia ao município e os homens foram atendidos por uma equipe composta por um médico treinado em rastreamento de CaP, e por profissionais da enfermagem. Por ocasião do atendimento médico, para cada indivíduo foi preenchida uma ficha organizada para rastreamento do CaP (Anexo B) e fornecido um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo C). A seguir, coletava-se sangue venoso periférico para dosagem de PSA livre e total; por fim, os homens foram examinados pelo toque retal da próstata. Todas as amostras de sangue foram processadas no mesmo laboratório central, utilizando o mesmo *kit* de dosagem de PSA (*Hybritech Inc*).

Foram convocados para uma consulta urológica no HCB os indivíduos com suspeita clínica de CaP, segundo os critérios vigentes na época, sendo quaisquer um dos três a seguir:

1. PSA sérico elevado: maior que 4,0ng/ml;
2. Toque retal suspeito (nódulo prostático presente);
3. PSA sérico entre 2,5 e 4,0ng/ml, com relação PSA livre/total $\leq 15\%$.

No HCB, os indivíduos foram reexaminados, e se confirmada a indicação da biópsia prostática, esta era então realizada.

O protocolo de biópsia prostática no início do programa de rastreamento era sextante, guiado por ultrassonografia transretal, com coleta de fragmentos adicionais de lesões

suspeitas. Após novembro de 2004, o protocolo mudou para 12 fragmentos periféricos e 2 fragmentos de tecido da zona de transição (média de 14 fragmentos).

Os homens sem câncer na biópsia apenas mantiveram seguimento ambulatorial.

Os homens com câncer realizaram estadiamento clínico no HCB, conforme protocolo estabelecido na instituição, concordante com a literatura no período dos atendimentos²⁹. Todos os indivíduos acometidos foram estadiados por ressonância magnética para avaliação locorregional do tumor e linfonodal, e cintilografia óssea para avaliação de metástases.

As biópsias positivas tiveram a neoplasia graduada pela classificação histológica de Gleason⁵¹ (Anexo D). O sistema de classificação do estadiamento utilizado foi o TNM vigente na época, 6ª edição da *American Joint Committee on Cancer*⁵² (Anexo E).

De acordo com os dados clínicos (toque retal, PSA sérico e escore de Gleason na biópsia), os portadores de CaP foram estratificados para risco baixo, intermediário ou alto, conforme a classificação de D'Amico⁵³ (Tabela 2).

Tabela 2 - Classificação de risco de D'Amico

Risco	PSA sérico	Estágio clínico T	Gleason da biópsia
Baixo	< 10ng/ml	≤ T2a	≤ 6
Intermediário	10 – 20ng/ml	T2b	7
Alto	> 20ng/ml	≥ T2c	8 - 10

Todas estas informações foram registradas no banco de dados⁴⁸, que foi elaborado com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago, Illinois), versão 13.0. A partir deste banco, extraímos informações para o presente estudo.

Ao longo deste trabalho, os indivíduos com a biópsia positiva para câncer foram identificados como “portadores de câncer de próstata”, e não como “pacientes” ou “doentes”, por se tratar de um estudo envolvendo rastreamento ativo (os indivíduos não procuraram o serviço médico por queixas clínicas específicas).

3.2. Desenho do estudo

Os homens rastreados foram divididos em dois grupos de acordo com a idade: grupo A - 45 até 69 anos, e grupo B: com 70 anos ou mais, e avaliados conforme o fluxograma da figura 2.

Figura 2 – Fluxograma do desenho do estudo. CaP: câncer de próstata

* No grupo A não foram encontrados os valores de PSA de 1.001 homens

**No grupo B não foram encontrados os valores de PSA de 60 homens

3.3. Variáveis estudadas em cada grupo

1. Idade;
2. Dosagem prévia de PSA sérico;
3. Nível de PSA sérico;
4. Estratificação por faixas de PSA sérico;
5. Prevalência de biópsias;
6. Taxa de positividade da biópsia;
7. Prevalência do câncer de próstata (presença de CaP na biópsia);
8. Escore de Gleason de graduação histológica da biópsia;
9. Estadiamento clínico T;
10. Estadiamento clínico N;
11. Estadiamento clínico M.

3.4. Análise estatística

Os dois grupos foram comparados com relação a cada variável, e calculamos a Razão de Prevalência (RP), quando adequado. Na verificação das variáveis em cada tabela utilizamos o teste do qui-quadrado, ou o teste exato do qui-quadrado. Quando ocorreu associação significativa, utilizamos o teste para comparação de duas proporções, com correção de Bonferroni para detectarmos onde ocorreram as diferenças significativas. Quando pertinente, também calculamos o *odds ratio* (OR) e seu intervalo de confiança (IC). Fixamos o nível de significância estatística em 0,05 para todos os testes realizados. Para a análise estatística, foi utilizado o software SPSS, versão 17.0.

3.5. Análise crítica dos riscos e benefícios

O presente estudo apresenta risco mínimo relacionado a quebra do sigilo dos dados das pessoas da amostra estudada. Não houve benefício direto para a amostra estudada, pois o protocolo de investigação e tratamento dos indivíduos não foi alterado em relação ao padrão da literatura. O potencial benefício deste trabalho se deu através do incremento no conhecimento sobre o câncer de próstata nos homens com mais de 70 anos de idade na

população brasileira, auxiliando a determinar políticas de rastreamento visando prevenir mortes pela doença e morbidade por tratamento excessivo.

3.6. Aspectos éticos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob parecer de número 1.639.824.

4. RESULTADOS

4.1. Características da amostra

Foram incluídos 17.571 homens estratificados em dois grupos pela faixa etária:

- grupo A (idade entre 45 e 69 anos), total de 14.287 homens.
- grupo B (idade de 70 anos e acima), total de 3.284 homens.

Na população estudada, 91,8% dos homens foram avaliados apenas uma vez, 7,4% duas vezes, e os 0,8% restantes submetidos a três ou quatro consultas.

4.1.1. Idade

A idade média da nossa amostra foi de 61,15 anos, com mediana de 60 anos, variando entre 45 e 98 anos. As diferenças entre idade média e mediana dos dois grupos estão representados no gráfico 4.

Gráfico 4 – Idade (em anos), no total de indivíduos rastreados

Nos portadores de CaP, a idade média foi de 67,52 anos, com mediana de 68 anos e variação entre 46 e 95 anos. As diferenças entre idade média e mediana nos portadores de CaP dos dois grupos podem ser visualizadas no gráfico 5.

Gráfico 5 – Idade (em anos), nos portadores de câncer de próstata

4.1.2. Dosagem prévia de PSA sérico

Em nossa amostra, 5.108 homens (29%) já haviam sido submetidos a pelo menos uma dosagem de PSA anteriormente ao estudo. A prevalência de rastreamento prévio foi 15% maior nos homens com mais de 70 anos ($p < 0,05$), como pode ser visualizado na tabela 3.

Tabela 3 – Dosagem prévia de PSA sérico (em número de indivíduos), no total de indivíduos rastreados

	Grupo A 45-69 anos	Grupo B ≥ 70 anos	Total da amostra	RP (IC 95%)	p
Ausente	10.252	2.211	12.463	-	-
Prevalência	71,75%	67,32%	70,93%		
Presente	4.035	1.073	5.108	1,157	<0,05
Prevalência	28,25%	32,68%	29,07%	(1,09-1,22)	
Total	14.287	3.284	17.571	-	-
%	100%	100%	100%		

Não houve diferença significativa quando analisamos somente os portadores de CaP de cada grupo: 119 homens do grupo A (31,2%) e 101 do grupo B (37,4%) já haviam realizado dosagem prévia de PSA (RP 1,201; IC 95% 0,97-1,49; $p=0,11$).

4.1.3. Nível de PSA sérico

A média do valor do PSA sérico foi de 2,02ng/ml, com mediana de 0,93ng/ml. O valor médio do PSA sérico foi mais elevado no grupo dos homens com mais de 70 anos: 1,57ng/ml no grupo A, versus 3,88ng/ml no grupo B (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Nível de PSA sérico (em ng/ml), no total de indivíduos rastreados

Não foram encontrados no banco de dados os valores de PSA de 1.061 indivíduos (6,04% do total da amostra). Destes, apenas 2 eram portadores de CaP, sendo 1 do grupo A e 1 do grupo B.

O valor do PSA sérico foi mais elevado nos homens com mais de 70 anos de idade. O gráfico 7 ilustra os valores de PSA médio e mediano nos portadores de CaP de cada grupo.

Gráfico 7 – Nível de PSA sérico (em ng/ml), nos portadores de câncer de próstata

4.1.4. Estratificação por faixas de valores de PSA sérico estabelecidos na prática clínica para a detecção de CaP

Na nossa amostra, 84,95% do total dos homens se situaram na faixa de PSA entre 0 e 4,0ng/ml; 6,65% na faixa entre 4,01 e 10,0ng/ml; e 2,36% na faixa de PSA acima de 10,0ng/ml.

Considerando o total de indivíduos rastreados, encontramos uma maior porcentagem dos indivíduos com mais de 70 anos nas faixas de PSA mais elevadas. Comparados com os homens de idade entre 45 e 69 anos, identificamos que os indivíduos com mais de 70 anos apresentaram 3,5 vezes mais chance de estarem na faixa de PSA entre 4,01 e 10,0ng/ml (OR 3,55; $p < 0,001$), e 5 vezes mais chance de apresentarem valores de PSA acima de 10,0ng/ml (OR 5,06; $p < 0,001$).

Utilizando a razão de prevalência como medida de associação, encontramos resultado semelhante no grupo de homens mais velhos: prevalência 3 vezes maior de PSA entre 4,01 e 10,0ng/ml (RP 2,97; $p < 0,001$), e 4,2 vezes maior de PSA acima de 10,0ng/ml (RP 4,24; $p < 0,001$).

Considerando apenas os portadores de CaP, os resultados revelaram que os indivíduos com mais de 70 anos apresentaram 92% mais chance de estarem na faixa de PSA entre 4,01 e 10,0ng/ml (OR 1,92; $p < 0,001$), e 2,6 vezes mais chance de estarem na faixa de PSA acima de 10,0ng/ml (OR 2,63; $p = 0,003$).

Quando utilizamos a razão de prevalência como medida de associação, no grupo B também houve maior frequência de indivíduos na faixa de PSA mais elevada (RP 1,47; $p<0,05$), conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 – Estratificação por faixas de PSA sérico (em número de indivíduos), nos portadores de câncer de próstata

PSA (em ng/ml)	Grupo A 45 – 69 anos	Grupo B ≥ 70 anos	Toda a amostra	RP (IC 95%)	OR (IC 95%)	p
0 a 4,0 %	134 35,08%	53 19,63%	187 28,68%	0,56 (0,42-0,74)	-	<0,001
4,01 a 10,0 %	146 38,22%	111 41,11%	257 39,42%	1,08 (0,89-1,30)	1,92 (1,29-2,88)	<0,001
10,01 ou mais %	101 26,44%	105 38,89%	206 31,60%	1,47 (1,18-1,84)	2,63 (1,73-4,00)	0,003
Total %	382 100%	270 100%	652 100%	-	-	-

Não foram encontrados no banco de dados os valores de PSA de 1.061 indivíduos, sendo apenas 2 portadores de CaP (1 do grupo A e 1 do grupo B).

4.2. Biópsia de próstata, taxa de positividade da biópsia e prevalência do câncer de próstata

Seguindo os critérios de suspeita para câncer de próstata citados na metodologia (página 32), 2.841 homens foram convocados para avaliação especializada no HCB (16,16% do total da população rastreada). Compareceram para esta avaliação 2.291 indivíduos (80,64% dos convocados), e 1.647 homens foram biopsiados (57,97% dos convocados).

Aproximadamente metade (51%) dos homens convocados tinham como único critério de suspeita o valor de PSA acima de 4,0ng/ml; pouco mais de um quarto dos convocados (26%) apresentavam o toque retal suspeito como único critério de indicação da biópsia (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Distribuição dos indivíduos convocados, conforme o critério de convocação. TR: toque retal. PSA: antígeno prostático específico (em ng/ml). PSA L/T: relação entre PSA livre e PSA total.

A prevalência do câncer de próstata encontrada no nosso estudo foi de 3,71% da população total avaliada. A taxa de positividade da biópsia foi de 39%, sendo que 9,37% de todos os homens avaliados foram submetidos a biópsia prostática. No grupo A, 382 indivíduos foram diagnosticados com CaP; já no grupo B, 270 homens apresentaram biópsia positiva para CaP.

Os homens do grupo B (acima de 70 anos) apresentaram prevalência 2,9 vezes maior de CaP quando comparados ao grupo A. Neste grupo também houve maior prevalência de homens biopsiados (RP 2,24; $p < 0,001$), e uma taxa de positividade da biópsia 37% maior em relação ao grupo A ($p < 0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Biópsia de próstata e prevalência do câncer de próstata (em número de indivíduos)

	Grupo A 45 – 69 anos	Grupo B ≥ 70 anos	Toda a amostra	RP (IC 95%)	p
Realizaram biópsia	1.088	559	1.647	2,24	<0,001
Prevalência	7,61%	17,02%	9,37%	(2,03-2,46)	
Câncer de próstata (+)	382	270	652	2,90	<0,001
Prevalência	2,67%	8,22%	3,71%	(2,49-3,37)	
Taxa de positividade da biópsia	35,11%	48,30%	39,59%	1,376	<0,001
				(1,22-1,55)	
Total de indivíduos	14.287	3.284	17.571	-	-
%	100%	100%	100%		

4.3. Escore de Gleason na biópsia

Estratificamos o escore de Gleason da biópsia por categorias (Gleason ≤ 6 , Gleason 7 e Gleason 8 a 10). Do total de 17.571 homens avaliados, 2,5% foram diagnosticados com CaP de Gleason ≤ 6 ; 0,94% com Gleason 7; e 0,26% com Gleason 8 - 10,

Os homens com mais de 70 anos tiveram prevalência 3,5 vezes maior de tumores histologicamente mais agressivos (Gleason 8 a 10: RP 3,59; $p < 0,05$). Neste grupo, a prevalência de tumores menos agressivos (Gleason ≤ 6) foi 16% menor que no grupo A (RP 0,84; $p < 0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Escore de Gleason na biópsia (em número de indivíduos), em relação aos portadores de câncer de próstata

	Grupo A 45 – 69 anos	Grupo B ≥ 70 anos	Total	RP (IC 95%)	p
Gleason ≤ 6	276	164	440	0,84	<0,001
%	72,06%	60,74%	67,48%	(0,75-0,94)	
Gleason 7	93	73	166	1,11	0,06
%	24,34%	27,03%	25,46%	(0,85-1,45)	
Gleason 8 a 10	13	33	46	3,59	<0,001
%	3,40%	12,22%	7,05%	(1,93-6,70)	
Biópsia positiva	382	270	652	-	-
%	100%	100%	100%		

4.4. Estadiamento clínico T

Encontramos grande predominância de indivíduos com estadiamento tumoral confinado à próstata, sendo que 93,4% dos portadores de CaP se enquadraram nos estágios T1 e T2.

Houve diferença com relação ao estágio T1: prevalência 10% menor de T1 nos homens com mais de 70 anos (RP 0,90; $p < 0,05$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação de prevalência dos estágios T2, T3 e T4 entre os dois grupos estudados (Tabela 7).

Tabela 7– Estadiamento clínico T (em número de indivíduos), em relação aos portadores de câncer de próstata

	Grupo A 45 – 69 anos	Grupo B ≥ 70 anos	Total	RP (IC 95%)	p
T1	305	193	498	0,90	<0,05
%	79,84%	71,48%	76,38%	(0,82-0,98)	
T2	56	55	111	1,39	0,09
%	14,66%	20,37%	17,02%	(0,99-1,95)	
T3	20	20	40	1,42	0,09
%	5,23%	7,41%	6,13%	(0,77-2,58)	
T4	1	2	3	2,83	0,09
%	0,26%	0,74%	0,46%	(0,26-31,07)	
Biópsia positiva	382	270	652	-	-
%	100%	100%	100%		

4.5. Estadiamento clínico N

Os dados obtidos demonstram que o estadiamento linfonodal de baixo risco predominou na amostra estudada sendo que 95,71% apresentou estadiamento N0. Considerando toda a população, apenas 0,15% dos homens eram portadores de disseminação linfonodal da neoplasia.

Dois portadores de CaP no grupo B não tiveram linfonodos estadiados (Nx).

Comparando os dois grupos etários, não houve diferença significativa na razão de prevalência para o estadiamento linfonodal; a razão de prevalência para N0 foi 4% menor no grupo de indivíduos com mais de 70 anos, pouco acima do limite de significância estatística ($p=0,0533$) (Tabela 8).

Tabela 8 – Estadiamento clínico N (em número de indivíduos), em relação aos portadores de câncer de próstata

	Grupo A 45 – 69 anos	Grupo B ≥ 70 anos	Total	RP (IC 95%)	p
N0	371	253	624	0,96	0,0533
%	97,12%	93,70%	95,71%	(0,93-1,00)	
N1	11	15	26	1,98	NS
%	2,88%	5,56%	3,98%	(0,92-4,24)	
Biópsia positiva	382	270	652	-	-
%	100%	100%	100%		

Dois portadores de CaP no grupo B não tiveram linfonodos estadiados. NS: não significativo estatisticamente.

4.6. Estadiamento clínico M

Apenas 18 homens (0,1% da amostra do estudo) apresentaram doença metastática ao diagnóstico; este número representa 2,76% do total de portadores de CaP.

Comparando os dois grupos etários, a prevalência de estadiamento M1 foi praticamente 5 vezes maior no grupo dos homens com mais de 70 anos ($p < 0,05$), conforme podemos visualizar na tabela 9.

Tabela 9 – Estadiamento clínico M (em número de indivíduos), em relação aos portadores de câncer de próstata

	Grupo A 45 – 69 anos	Grupo B ≥ 70 anos	Total	RP (IC 95%)	p
M0	378	256	634	0,96	<0,05
%	98,95%	94,81%	97,24%	(0,93-0,99)	
M1	4	14	18	4,95	<0,05
%	1,05%	5,19%	2,76%	(1,65-14,87)	
Biópsia positiva	382	270	652	-	-
%	100%	100%	100%		

5. DISCUSSÃO

Diversos autores⁵⁴⁻⁵⁶ reportaram mudanças demográficas observadas nas últimas décadas em países desenvolvidos. O aumento da expectativa de vida é um fato consolidado nestes locais. Esta nova realidade nos leva a conviver com uma maior incidência de doenças próprias do envelhecimento como as neoplasias.

Apesar do rastreamento pelo PSA ter levado a um aumento da detecção do CaP em homens mais jovens, esta neoplasia continua predominando nos idosos. Nos EUA, 56,9% dos casos de CaP são diagnosticados em indivíduos com mais de 65 anos, sendo 18,8% dos casos novos em homens com mais de 75 anos^{2,3}.

O Brasil acompanha estas tendências demográficas, segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁵⁷. Nossa amostra foi composta por residentes de áreas com acesso precário à assistência médica especializada, o que se reflete na realização prévia de exames para diagnóstico do CaP. Dentre todos os homens estudados, apenas 29% haviam realizado dosagem prévia de PSA, refletindo a frequência baixa de realização do rastreamento de CaP na população brasileira. Observamos também que apenas 32,6% dos homens com mais de 70 anos já haviam realizado pelo menos uma dosagem de PSA, logo mais de dois terços dos homens com mais de 70 anos passaram sem qualquer avaliação pela faixa etária onde o rastreamento poderia apresentar maior benefício³⁵.

Não houve diferença estatisticamente significativa de indivíduos submetidos a dosagem prévia de PSA dentre os portadores de CaP nos dois grupos: 31,2% no grupo A versus 37,4% no grupo B (RP 1,201; $p=0,11$). A taxa de “contaminação” por dosagem prévia de PSA no nosso trabalho se apresentou em nível aceitável quando comparada a outros estudos na literatura (29,07% considerando toda a amostra). No estudo PLCO^{43,44} foi reportada uma taxa de contaminação de 40% no grupo controle no primeiro ano, atingindo até 52% em anos subsequentes. Entretanto, nova avaliação dos dados deste estudo revelou que a contaminação do grupo controle pode ter chegado a 90%⁴⁵. Os estudos europeus^{28,46,47} apresentaram níveis entre 10 e 25%. Tal fato reflete a dificuldade de selecionarmos amostras homogêneas para estudos com seguimento longo, comprometendo muitas vezes a avaliação dos desfechos programados.

Nossos resultados revelaram que os indivíduos diagnosticados com CaP apresentaram idade mediana de 68 anos, dados semelhantes aos informados pelo *National Cancer Institute*² (66 anos). No nosso estudo, os homens portadores de CaP com mais de 70

anos de idade apresentaram valor de PSA sérico médio mais elevado quando comparado aos indivíduos do mesmo grupo não portadores de CaP (17,28ng/ml, versus 7,58ng/ml). No grupo B (idade superior a 70 anos) também foi notado uma maior probabilidade do PSA estar situado na chamada zona “cinza”, entre 4,01 e 10,0ng/ml, nos pacientes acometidos pela doença (OR 1,92; $p < 0,001$). Estes dados não causam estranheza visto que o PSA, apesar das críticas quanto a sua sensibilidade e especificidade, é uma das principais ferramentas utilizadas para o diagnóstico do CaP^{12,35}.

5.1. Biópsia de próstata, taxa de positividade da biópsia e prevalência do câncer de próstata

No nosso estudo, 26% dos homens foram convocados para biópsia prostática pelo critério de toque retal suspeito; esta taxa foi discretamente superior aos dados europeus¹², com uma indicação de 18% dos indivíduos por este critério. Este fato pode ser interpretado pelo baixo número de indivíduos submetidos aos programas de rastreamento no nosso país, pois o toque retal só é capaz de detectar tumores prostáticos quando os mesmos atingem volumes superiores a 0,2cm³, fato que não ocorre nos países onde as políticas de rastreamento foram implementadas há vários anos e o volume tumoral é menor ao diagnóstico^{12,58}.

A taxa de positividade da biópsia prostática no nosso estudo foi de 39,59%, sendo 37% mais elevada no grupo etário acima de 70 anos (48,3% no grupo B versus 35,1% no grupo A; RP 1,376; $p < 0,001$). Estes valores são discretamente superiores aos encontrados em estudos como o ESRPC⁴⁶, com taxa de positividade de 25%. O aumento da positividade da biópsia em relação ao aumento da idade já foi relatado por outros autores^{12,43,46}. Um estudo americano encontrou positividade crescente na biópsia de homens mais velhos, sendo de 81% na idade acima de 80 anos⁵⁹. Nossos dados revelaram que homens com mais de 70 anos tiveram prevalência do CaP quase 3 vezes maior (RP 2,90; $p < 0,001$), quando comparados ao grupo com idade entre 45 e 69 anos. Este achado vai de acordo com o conceito estabelecido do aumento da prevalência do CaP com o envelhecimento já descrito nos estudos em cadáveres^{10,11}.

5.2. Agressividade histopatológica e estadiamento clínico

A frequência de tumores histologicamente mais indiferenciados (escore de Gleason 8 a 10) foi maior no grupo de homens com mais de 70 anos ($p < 0,001$), havendo probabilidade 4,2 vezes maior dos indivíduos portadores de CaP desta faixa etária apresentarem doença de padrão histológico mais agressivo (OR 4,27; $p < 0,001$). Tal fato já foi descrito por outros autores^{54,55,60}.

Não houve diferença significativa de estadiamento “T” nos portadores de CaP dos dois grupos estudados. Também não foi observada diferença significativa em relação ao estágio clínico N1 entre os portadores da doença entre os dois grupos. Entretanto, no grupo com mais de 70 anos observou-se chance 5 vezes maior de apresentar metástases à distância (RP 4,95; OR 5,17; $p = 0,003$).

A história natural do câncer de próstata revela que a invasão linfonodal pode ter curso indolente, porém a sobrevida em 5 anos piora de forma significativa nos indivíduos com doença metastática (caindo de 100% nos indivíduos M0, para 28% nos indivíduos M1)^{2,3}. Estes achados são importantes se levarmos em conta o custo do tratamento do CaP nas suas fases mais avançadas, assim como o declínio da qualidade de vida.

Nosso estudo demonstrou uma maior prevalência do câncer de próstata com perfil mais agressivo da doença no grupo etário com mais de 70 anos: PSA mais elevado, escore de Gleason mais indiferenciado e metástases à distância mais frequentes. Uma possível explicação para este achado, já descrito por outros autores^{54,55,60}, pode estar associada à queda da testosterona verificada nesta faixa etária⁶¹, pois sabemos que níveis baixos deste hormônio estão relacionados com a presença de doença mais agressiva⁶²⁻⁶⁴. Outra possível causa para este fenômeno é a exacerbação de clones celulares indiferenciados, os quais representavam uma pequena parte do volume tumoral no início da doença e que devido a falta de tratamento neste estágio, proliferaram.

Outros estudos conduzidos nos EUA obtiveram resultados convergentes com os nossos. Brassell e colaboradores⁶⁵ publicaram em 2011 um estudo retrospectivo sobre características clínico-patológicas e desfecho clínico do CaP em homens com idade acima de 70 anos. A amostra, de tamanho similar à nossa ($n = 3.650$ homens com mais de 70 anos), era composta basicamente por militares, sistematicamente rastreados anualmente com PSA e toque retal a partir dos 40 anos, e diagnosticados com CaP entre os anos de 1989 e 2009. Este estudo reportou que as características clínico-patológicas do CaP parecem se agravar com o envelhecimento, sendo que os homens com mais de 70 anos tiveram resultados piores com

relação a sobrevida global e câncer-específica, bem como menor tempo livre de recorrência bioquímica após o tratamento, quando comparados com homens com menos de 70 anos.

Em 2015, Muralidhar e colaboradores⁶⁶ publicaram outro estudo retrospectivo utilizando o banco de dados do SEER (n = 383.039). Os autores encontraram associação positiva entre idade mais avançada e piores escores de Gleason, bem como proporções progressivamente maiores de portadores de doença de alto risco nas faixas etárias mais velhas.

Um grupo americano coordenado por Sun⁶⁷ realizou um estudo de coorte retrospectiva, em que 4.561 portadores de CaP foram submetidos a prostatectomia radical. Os autores encontraram associação entre a idade acima de 70 anos e escore de Gleason mais indiferenciado, doença de risco mais alto e pior sobrevida câncer-específica. De forma interessante, demonstraram que houve uma migração no estadiamento tumoral no decorrer do tempo após a “era do PSA”: nos primeiros anos do rastreamento bioquímico, o volume tumoral, estadiamento patológico “T” e o nível de PSA eram significativamente maiores, mas não houve diferença no escore de Gleason nos últimos anos estudados, sugerindo que nos homens com mais de 70 anos o rastreamento pelo PSA resultou em impacto no processo de crescimento tumoral (doença menos avançada), porém não afetou a biologia tumoral (o escore de Gleason não se alterou).

Outros autores também avaliaram os achados histopatológicos e a recorrência tumoral comparando indivíduos com idades superior e inferior a 70 anos. A conclusão foi que não só os indivíduos mais velhos apresentavam doença mais agressiva, como também maior chance de recorrência^{68,69}.

Embora haja recomendações contra o rastreamento a partir dos 70 anos de idade, a literatura específica para esta faixa etária é escassa. Os grandes estudos prospectivos já citados, PLCO⁴³ e ERSPC⁴⁶, incluíram um número pequeno de homens acima de 70 anos, e nenhum acima dos 75.

Não encontramos estudos brasileiros caracterizando o CaP diagnosticado por rastreamento na idade acima de 70 anos.

Vale lembrar que cada vez mais ganha força o conceito de idade biológica. Existe consenso entre diversas entidades médicas na indicação do rastreamento apenas nos indivíduos com expectativa de vida superior a 10 anos^{12,35}, devido ao longo intervalo entre o diagnóstico de um CaP localizado e a morte pela doença^{70,71}. A informação da maior chance de encontrarmos tumores mais agressivos em indivíduos com mais de 70 anos pode facilitar decisões clínicas, especialmente nos homens com expectativa de vida superior a 10 anos.

Nosso trabalho tem limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo não balanceado, que selecionou indivíduos possivelmente motivados para a detecção da doença, fato que pode não ser realidade para a população como um todo. Apesar da amostra grande, pode ter ocorrido viés de seleção, por terem sido recrutadas pessoas de áreas pobres, com acesso limitado à assistência médica especializada, podendo existir frequência das variáveis diferente da população geral, caso fossem incluídas áreas economicamente mais favorecidas do Brasil. Este fato já foi salientado por Nardi e colaboradores³⁴ em um estudo retrospectivo conduzido no estado de São Paulo nos anos de 2004 e 2005. Os autores compararam portadores de CaP atendidos em serviços médicos privados e públicos, sendo que ao diagnóstico estes últimos apresentaram idade mais avançada, níveis de PSA mais elevados e maior probabilidade de serem diagnosticados com doença metastática.

Embora nosso estudo tenha demonstrado piores características clínicas, laboratoriais e patológicas do câncer de próstata nos homens com mais de 70 anos, não podemos recomendar definitivamente o rastreamento populacional nesta faixa etária. Entretanto, também não podemos negar que indivíduos com expectativa de vida superior a 10 anos possam vir a se beneficiar desta estratégia.

6. CONCLUSÃO

Em relação à amostra estudada podemos concluir que:

1. O grupo de homens com idade superior a 70 anos apresentou maior prevalência de câncer de próstata quando comparado ao grupo com idade entre 45 e 69 anos;
2. O grupo de homens com idade superior a 70 anos apresentou maior probabilidade de exibir critérios para doença de alto risco ao diagnóstico (PSA sérico mais elevado e em faixas de maior risco, escore de Gleason menos diferenciado e disseminação metastática à distância mais frequente) quando comparado ao grupo com idade entre 45 e 69 anos.

REFERÊNCIAS¹

1. TORRE, L. A. et al. Global Cancer Statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, n. 2, p. 87-108, Mar 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/epdf>>.
2. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **SEER Cancer Statistics Factsheets: Prostate Cancer**. Bethesda, MD, 2016. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>>. Acesso em: 28 Fev 2016.
3. HOWLANDER, N. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012**. Bethesda, MD, 2015. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, 2015>. Acesso em: 16 Mai 2015.
4. STEPHENSON, A. J.; KLEIN, E. A. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: WEIN, A. J. (Ed.). **Campbell-Walsh Urology**. 11^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. v. 3, p. 2543-2564.
5. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativas para o ano de 2016 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária**. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 25 Fev 2016.
6. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Atlas on-line de mortalidade**. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo04/consultar.xhtml#panelResultado>>. Acesso em: 25 Fev 2016.
7. SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 1, p. 7-30, Jan 2016.
8. CHEN, W. et al. Cancer statistics in China, 2015. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 2, p. 115-132, Mar 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21338/epdf>>

¹ De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

9. LOEB, S.; EASTHAM, J. A. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: WEIN, A. J. (Ed.). **Campbell-Walsh Urology**. 11^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. v. 3, p. 2601-2608.
10. YIN M. et al. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. **Journal of Urology**, v. 179, n. 3, p. 892-895, Mar 2008.
11. BELL, K. J. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 7, p. 1749-1757, Out 2015.
12. MOTTET, N. et al. **EAU Guidelines on Prostate Cancer**. Arnhem, 2016. Disponível em: <<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5>>. Acesso em 30 Mai 2016.
13. CATALONA, W. J.; HAN, M. Management of localized prostate cancer. In: WEIN, A. J. (Ed.). **Campbell-Walsh Urology**. 11^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. v. 3, p. 2609-2627.
14. CARTER, H. B.; DALL'ERA, M. A. Active surveillance of prostate cancer. In: WEIN, A. J. (Ed.). **Campbell-Walsh Urology**. 11^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. v. 3, p. 2628-2640.
15. BILL-AXELSON, A. et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 10, p. 932-42, Mar 2014.
16. WILT, T. J. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 3, p. 203-213, Jul 2012.
17. PETRYLAK, D. P. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 15, p. 1513-1520, Out 2004.
18. EPSTEIN, J. I. et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. **Journal of the American Medical Association**, v. 271, n. 5, p. 368-374, Fev 1994.
19. PARTIN, A. W. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. **Journal of the American Medical Association**, v. 277, n. 18, p. 1445-1451, Mai 1997.

20. EIFLER, J. B. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. **BJU international**, v. 111, n. 1, p. 22-29, Jan 2013.
21. MORGAN, T. M. et al. Prostate cancer tumor markers. In: WEIN, A. J. (Ed.). **Campbell-Walsh Urology**. 11^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. v. 3, p. 2565-2578.
22. DIAMANDIS, E. P.; YU, H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. **Urologic Clinics of North America**, v. 24, n. 2, p. 275-282, Mai 1997.
23. DIAMANDIS, E. P. et al. The new human kallikrein gene family: implication in carcinogenesis. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 11, n. 2, p. 54-60, Mar 2000.
24. CATALONA, W. J. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 17, p. 1156-1161, Abr 1991.
25. SENSABAUGH, G. F. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. **Journal of Forensic Sciences**, v. 23, n. 1, p. 106-115, Jan 1978.
26. STAMEY, T. A. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 15, p. 909-915, Out 1987.
27. CATALONA, W. J. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. **Journal of Urology**, v. 151, n. 5, p. 1283-1290, Mai 1994.
28. SCHRÖDER, F. H. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 11, p. 981-990, Mar 2012.
29. ANDRIOLE, G. L. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 13, p. 1310-9, Mar 2009.
30. WALSH, P. C. et al. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. **Urology**, v. 55, n. 1, p. 58-61, Jan 2000.

31. D'AMICO, A. V. et al. Radiation therapy for prostate cancer. In: WEIN, A. J (Ed.). **Campbell-Walsh Urology**. 11^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. v. 3, p. 2685-2710.
32. RESNICK, M. J. et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 5, p. 436-445, Jan 2013.
33. HUGGINS, C.; STEVENS JR, R. E.; HODGES, C. V. Studies on prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. **Archives of Surgery**, v. 43, n. 2, p. 209-23, Ago 1941.
34. NARDI, A. C. et al. Comparison of the epidemiologic features and patterns of initial care for prostate cancer between public and private institutions: a survey by the Brazilian Society of Urology. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 38, n. 2, p. 155-164, Mar 2012.
35. CARTER, H. B. et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. **Journal of Urology**, v. 190, n. 2, p. 419-26, Ago 2013. ISSN 1527-3792. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659877>>. Acesso em 20 maio 2015.
36. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Prostate Cancer Prevention and Early Detection**. 2016. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003182-pdf.pdf>>. Acesso em: 05 junho 2016.
37. QASEEM, A. et al. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 10, p. 761-769, Abr 2013.
38. MOYER, V. A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 157, p. 120-132, Jul 2012.
39. MULHEM, E.; FULBRIGHT, N.; DUNCAN, N. Prostate cancer screening. **American Family Physician**, v. 92, n. 8, p. 683-688, Out 2015.
40. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Nota técnica conjunta n. 001/2015**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/9e6e07004a50eca8968bd6504e7bf539/Nota+Técnica+CAP+finalizada.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=9e6e07004a50eca8968bd6504e7bf539>>. Acesso em: 06 junho 2016.

41. SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. **Comunicado aos(às) apoiadores(as) da campanha Novembro Azul**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://www.sbmfc.org.br/media/Novembro%20Azul.pdf>>
42. REIS, R. B.; RODRIGUES Jr, A. A.; COLOGNA, A. J. Câncer de próstata: epidemiologia e rastreamento. In: REIS, R. B.; ZEQUI, S. C., ZERATI FILHO (Eds.). **Urologia Moderna**. São Paulo: Lemar, 2013. cap. 53, p. 470-477.
43. ANDRIOLE, G. L. et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 2, p. 125-132, Jan 2012.
44. SCHRÖDER, F. H.; ROBOOL, M. J. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? **European Urology**, v. 58, n. 1, p. 46-52, Jul 2010.
45. SHOAG, J. E.; MITTAL, S.; HU, J. C. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 18, p. 1795-1796, Mai 2016.
46. SCHRÖDER, F. H. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. **Lancet**, v. 384, n. 9959, p. 2027-35, Dez 2014. ISSN 1474-547X.
47. HUGOSSON, J. et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. **Lancet Oncology**, v. 11, n. 8, p. 725-732, Jul 2010.
48. FARIA, E. F. **O estudo do impacto do rastreamento no estadiamento clínico dos portadores de câncer de próstata**. 2010. 134 f. Tese (Doutorado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo.
49. FARIA, E. F. et al. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. **Urology**, v. 76, n. 5, p. 1052-1057, Nov 2010.
50. FARIA, E. F. et al. Comparison of clinical and pathologic findings of prostate cancers detected through screening versus conventional referral in Brazil. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 9, n. 2, p. 104-108, Dez 2011.

51. EPSTEIN, J. I. An update of the Gleason grading system. **Journal of Urology**, v. 183, n. 2, p. 433-40, Fev 2010. ISSN 1527-3792. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006878>>.
52. GREENE, F. L. et al. **AJCC Cancer Staging Manual**. 6^a ed. New York, NY: Springer, 2002. p. 309-316.
53. D'AMICO, A. V. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **Journal of the American Medical Association**, v. 280, n. 11, p. 969-974, Set 1998.
54. HEINZER H.; STEUBER, T. Prostate cancer in the elderly. **Urologic Oncology**, v. 27, n. 6, p. 668-672, Nov 2009.
55. BERGER, I. et al. Prostate cancer in senior adults: over- or undertreated? **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 159, n. 21-22, p. 521-528, Nov 2009.
56. STANGELBERGER, A.; WALDERT, M.; DJAVAN, B. Prostate cancer in elderly men. **Reviews in Urology**, v. 10, n. 2, p. 111-119, Mar 2008.
57. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Indicadores sócio demográficos e de saúde no Brasil: 2009**. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv42597.pdf>>. Acesso em 06 Nov 2016.
58. CARVALHAL, G. F. et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. **Journal of Urology**, v. 161, n. 3, p. 835-839, Mar 1999.
59. SUNG, J. C.; KABALIN, J. N.; TERRIS, M. K. Prostate cancer detection, characterization, and clinical outcomes in men aged 70 years and older referred for transrectal ultrasound and prostate biopsies. **Urology**, v. 56, n. 2, p. 295-301, Ago 2000.
60. PEPE, P.; PENNISI, M. Gleason score stratification according to age at diagnosis in 1028 men. **Contemporary Oncology (Pozn)**, v. 19, n. 6, p. 471-473, Out 2015.
61. ISBARN, I. et al. Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms, **European Urology**, v. 56, n. 1, p. 48-56, Jul 2009.

62. LANE, B. R. et al. Low testosterone and risk of biochemical recurrence and poorly differentiated prostate cancer at radical prostatectomy. **Urology**, v. 72, n. 6, p. 1240-1245, Dez 2008.
63. GARCÍA-CRUZ, E. et al. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. **BJU international**, v. 110, n. 11, p. 541-546, Dez 2012.
64. PARK, J. et al. Low testosterone level is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection at biopsy. **BJU international**, v. 118, n. 2, p. 230-235, Ago 2016.
65. BRASSELL, S. A. et al. Prostate cancer in men 70 years old or older, indolent or aggressive: clinicopathological analysis and outcomes. **Journal of Urology**, v. 185, n. 1, p. 132-137, Jan 2011.
66. MURALIDHAR, V. et al. Association between older age and increasing Gleason score. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 13, n. 6, p. 525-530, Dez 2015.
67. SUN, L. et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. **Journal of Urology**, v. 182, n. 5, p. 2242-2249, Nov 2009.
68. RICHSTONE L. et al. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: effect of age on upgrading, upstaging and the accuracy of a preoperative nomogram. **BJU international**, v. 101, n. 5, p. 541-546, Mar 2008.
69. LOEB, S. et al. Progression after radical prostatectomy for men in their thirties compared to older men. **BJU international**, v. 101, n. 12, p. 1503-1506, Mar 2008.
70. HORAN, A. H.; MCGEHEE, M. Mean time to cancer-specific death of apparently clinically localized prostate cancer: policy implications for threshold ages in prostate-specific antigen screening and ablative therapy. **BJU international**, v. 85, n. 9, p. 1063-1066, Jun 2000.
71. KRAHN, M. D. et al. The ten-year rule revisited: accuracy of clinicians' estimates of life expectancy in patients with localized prostate cancer. **Urology**, v. 60, n. 2, p. 258-263, Ago 2002.

ANEXOS

Anexo A - Autorização para a utilização do banco de dados

**HOSPITAL
DE CÂNCER DE
BARRETOS**
Fundação Pro XXI

AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE BANCO DE DADOS

Barretos, 24 de agosto de 2015.

Autorizo o pesquisador Rafael Ribeiro Mori, mestrando do departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP, sob orientação do Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis, a utilizar o **Banco de Dados de câncer de próstata obtido pela Unidade Móvel de Prevenção de Câncer (UMPC) do Hospital de Câncer de Barretos-SP**, para uso no projeto de pesquisa intitulado **CARACTERÍSTICAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM HOMENS ACIMA DE 70 ANOS SUBMETIDOS A RASTREAMENTO**, registrado na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas da FMRP-USP sob o número 8487.

Atenciosamente,

Dr. Eliney Ferreira Faria
CRM-SP 109.613
Urologista do Hospital de Câncer de Barretos

FONE/FAX - (17) 3321-6600
END: RUA ANTENOR DUARTE VILELLA, 1331
CEP - 14784-400 - BARRETOS/SP - BRASIL
WWW.HCANCERBARRETOS.COM.BR

Anexo B – Ficha de cadastro do rastreamento para CaP

Departamento Prevenção

PREVENÇÃO "PRÓSTATA" FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Data da Visita: ____/____/____

() Recusou entrevista

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Zona: _____ CEP: _____

Cidade: _____ Tel.: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Estado Civil: _____ Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Grau de Instrução: _____ Cor: _____ Sexo: _____

CPF: _____ RG: _____

Cartão SUS: _____

Profissão: _____

Pai: _____ falecido: () sim () não

Mãe: _____ falecida: () sim () não

Cônjuge: _____ falecido: () sim () não

Nacionalidade: _____

Cidade visitada: _____

Você sabe o que é o exame para prevenção de câncer de próstata?

() sim () não

Você já fez o exame para prevenção do câncer de próstata?

() sim () não () ignorado

Se fez, local: _____

Há quanto tempo? _____ anos

Escolaridade:

() Analfabeto () 1º grau completo () Superior
() 1º grau incompleto () 2º grau

Espaço para etiqueta

EVO**UNIDADE MÓVEL III****Prevenção do Câncer de Próstata**

O Hospital do Amor

Nome: _____
 Idade: _____ Sexo: _____ Nº Prontuário: _____
 Data da consulta: ____/____/____ Instrução: _____
 Procedência: _____

História: Polaciúria (0) Não (1) Sim _____
 Noctúria (0) Não (1) Sim _____
 Patologia associada (DM/HA) (0) Não (1) Sim _____
 Diminuição do jato urinário (0) Não (1) Sim _____
 Retenção Urinário (0) Não (1) Sim _____
 Disúria / Infecção Urinária (0) Não (1) Sim _____
 Sintoma outro: (0) Não (1) Sim _____

Toque retal progressivo: (0) Não (1) Sim (número) ____/____/____
 Tempo de toque anterior: _____

PSA progressivo: (0) Não (1) Sim (número) ____/____/____
 Tempo de PSA anterior: _____
 Valor do PSA anterior: _____

Antecedente de câncer familiar: (0) Não (1) Sim (número) ____/____/____
 Câncer de próstata familiar: (0) Não (1) Sim (número) ____/____/____

Exame Físico Prostático:

Forma / tamanho (0) Normal (1) alterado: _____
 Nodulação (0) Ausente (1) fibroelástico
 (1) Tumoral (9) Outro: _____
 Consistência (0) Normal (1) alterado: _____
 Contorno (0) Normal (1) alterado: _____
 Sulco mediano (0) Normal (1) alterado: _____
 Outro (0) Normal (1) alterado: _____

Impressão Diagnóstica:

História: (0) Normal (1) prostatismo (2) neoplasia (3) prostatite ____/____/____
 (4) outra queixa: _____
Exame prostático: (0) Normal (1) prostatismo (2) neoplasia (3) nódulo fibroelástico ____/____/____
 (4) nódulo tumoral (5) prostatite (6) outro achado: _____
 Outro achado: (0) Não (1) Sim: ____/____/____

Data da colheita do PSA: ____/____/____ **Médico:** _____

Valor do PSA: Total: _____ **Data:** ____/____/____

Hipótese Diagnóstica: _____

Programação: _____

- (0) Não Convocação / reavaliação em um ano
 (1) Encaminhamento a serviço de urologia geral
 (2) Encaminhado para o Hospital de Câncer de Barretos para melhor avaliação prostática
 (3) Encaminhado para o Hospital de Câncer de Barretos por apresentar outra queixa ou tumor
 (4) Outro: _____

Médico: _____

Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Realização do Toque Retal e Exame do PSA na Unidade Móvel de Prevenção.

O exame de PSA e o toque retal constituem as principais formas de diagnóstico precoce do câncer de próstata. Aconselha-se a realização do exame de toque e o PSA a partir dos 50 anos. Na presença de familiares de primeiro grau os exames podem ser iniciados a partir dos 45 anos. A realização destes exames deve ser anual, sendo os dois exames complementares.

O toque retal procura avaliar a presença de alguma alteração na próstata (como nódulo ou endurecimento) ou na mucosa do reto (até 7 cm do ânus). Não há contra-indicação para o toque retal, sendo rápido, simples e seguro.

A colheita do exame do PSA é realizada através de uma colheta de sangue, sendo necessários alguns cuidados especiais, e que nas condições abaixo podem modificar o resultado do exame: (1) Em Jejum de 3 horas; (2) Sem relações sexuais nas 48 horas previas ao exame; (3) Ausência de exame retal nos últimos 7 dias; (4) Ausência de exercícios de bicicleta na última semana ao exame. Encontro-me ciente que tais condições podem alterar o exame do PSA. Encontro-me ciente que na presença de algumas destas situações, o exame pode mostrar um resultado errado, acarretando em procedimentos desnecessários.

Eu, abaixo assinado autorizo a Equipe da Unidade Móvel de Prevenção III do Hospital de Câncer de Barretos a realizar a coleta de sangue para dosagem do PSA (Antígeno Prostático Específico). Autorizo também o médico presente junto desta Unidade a realização do exame de toque retal.

Encontro-me ciente: (1) É aconselhável guardar o resultado destes exames para comparações futuras; (2) O resultado do exame do PSA, bem como o seguimento anual deste são importantes para o diagnóstico precoce do câncer de próstata; (3) O exame do PSA pode ser realizado em qualquer Unidade de Saúde que disponha programa de coleta de sangue.

Responsabilizo-me a comparecer na Unidade de Saúde mais próxima ao local onde realizo os exames, em meu município, onde receberei o resultado dos exames hoje realizados.

Caso ocorra algum problema na cirurgia, você poderá procurar um clínico de sua cidade, local para avaliação visto a facilidade de atendimento. Você também poderá entrar em contato com Etelvina ou Patrícia junto ao Departamento de Prevenção pelo telefone 017-3321-6634.

Declaro que tendo lido e compreendido o que me foi explicado sobre os riscos e benefícios do tratamento e, esclarecido minhas dúvidas, concordo voluntariamente com a realização de tal procedimento .

Nome do paciente: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do paciente ou responsável

Nome da testemunha (1ª): _____

Data: ____/____/____

Assinatura

Nome da testemunha (2ª): _____

Data: ____/____/____

Assinatura

Nome do médico: _____

Data: ____/____/____

Assinatura

Anexo D – Sistema de graduação histológica de Gleason

O sistema de Gleason consiste num escore que gradua a diferenciação histológica do tumor de forma crescente, entre 1 (mais diferenciado) e 5 (mais indiferenciado); o padrão mais frequente é o escore primário (x), sendo então somado ao escore secundário (y), que se trata do segundo padrão mais frequente (ou do padrão mais grave da amostra). O resultado é o escore final $(x + y) = z$. Imagem adaptada de Epstein et al⁵¹ (2010).

Anexo E – Estadiamento do câncer de próstata – AJCC 6ª edição

DEFINITION OF TNM

Primary Tumor (T)

Clinical

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
T1a	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)
T2	Tumor confined within prostate*
T2a	Tumor involves one-half of one lobe or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	Tumor involves both lobes
T3	Tumor extends through the prostate capsule**
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)

T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
----	--

*Note: Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.

**Note: Invasion into the prostatic apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is classified not as T3 but as T2.

Pathologic (pT)

pT2*	Organ confined
pT2a	Unilateral, involving one-half of one lobe or less
pT2b	Unilateral involving more than one-half of one lobe but not both lobes
pT2c	Bilateral disease
pT3	Extraprostatic extension
pT3a	Extraprostatic extension**
pT3b	Seminal vesicle invasion
pT4	Invasion of bladder, rectum

*Note: There is no pathologic T1 classification.

**Note: Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor (residual microscopic disease).

Regional Lymph Nodes (N)

Clinical

NX	Regional lymph nodes were not assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)

Pathologic

pNX	Regional nodes not sampled
pN0	No positive regional nodes
pN1	Metastases in regional node(s)

Distant Metastasis (M)*

MX	Distant metastasis cannot be assessed (not evaluated by any modality)
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s) with or without bone disease

*Note: When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. pM1c is most advanced.

STAGE GROUPING

Stage I	T1a	N0	M0	G1
Stage II	T1a	N0	M0	G2, 3–4
	T1b	N0	M0	Any G
	T1c	N0	M0	Any G
	T1	N0	M0	Any G
	T2	N0	M0	Any G
Stage III	T3	N0	M0	Any G
Stage IV	T4	N0	M0	Any G
	Any T	N1	M0	Any G
	Any T	Any N	M1	Any G

Sexta edição do sistema TNM de estadiamento do câncer de próstata da *American Joint Committee on Cancer*⁵² (vigente na época da coleta dos dados do banco).