Gilberto Antunes Alvarez

**FREQÜÊNCIA DE CÂNCER DE PRÓSTATA EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAI: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Mestre em Ciências
Área de concentração: Urologia
Orientador: Prof. Dr. Miguel Srougi

**São Paulo
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alvarez, Gilberto Antunes

Frequência de câncer de próstata em pacientes transplantados renais : estudo de caso-controle / Gilberto Antunes Alvarez. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Urologia.

Orientador: Miguel Srougi.

Descritores: 1.Câncer de próstata 2.Transplante renal 3.Estudos transversais
4.Estudos de casos e controles

USP/FM/SBD-289/07

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Guines e Creusa, que sempre me trilharam os caminhos com amor, sabedoria e retidão.

À minha amada esposa Denise, pelo amor, força e, principalmente, inesgotável paciência pelos meus longos períodos de ausência na realização desta obra.

À minha filha Isadora, nascida durante a execução desta obra, fonte da minha inspiração e que faz tudo valer a pena.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Miguel Srougi, pela orientação e incentivo, que através de seus vastos conhecimentos e de sua sabedoria contribuíram de forma crucial para a concretização desta obra.
- Ao Dr. Ioannis Michel Antonopoulos, pelo apoio e amizade, que foram de extremo valor e que tanto me estimularam durante este caminho.
- À Sra. Adriana Sañudo, pela execução rápida e precisa da análise estatística.
- À Sra. Maria Aparecida Tavares de Lima, pela gentileza e dedicação à revisão deste manuscrito.
- À Sra. Elisa de Arruda Cruz, pela gentileza e comprometimento quanto à orientação das tarefas burocráticas.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed.

São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 - INTRODUÇÃO	01
2 - OBJETIVOS	12
3 - MÉTODOS	13
4 - RESULTADOS	18
5 - DISCUSSÃO	24
6 - CONCLUSÕES	34
7 - REFERÊNCIAS	35

LISTA DE ABREVIATURAS

et al e outros

LISTA DE SÍMBOLOS

g..... gramas

ng/mL..... nanogramas por mililitro

LISTA DE SIGLAS

HPV..... Human Papilloma Vírus

ABTO..... Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

INCA..... Instituto Nacional do Câncer

PSA..... Prostate Specific Antigen

HCFMUSP..... Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

SUS..... Sistema Único de Saúde

IPSS..... International Prostate Symptoms Score

IMC..... Índice de Massa Corpórea

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição dos 303 pacientes de acordo com o grupo de estudo e a presença de câncer.....	18
Tabela 2- Dados demográficos dos pacientes com câncer pertencentes aos grupos com transplante e controle.....	19
Tabela 3- Características do toque prostático nos pacientes com câncer.	19
Tabela 4- Valores do PSA sérico nos pacientes dos dois grupos com câncer.....	20
Tabela 5- Distribuição dos pacientes de acordo com antecedentes de câncer de próstata na família.....	20
Tabela 6- Causas da insuficiência renal e diagnóstico de câncer.....	21
Tabela 7- Distribuição dos pacientes do grupo transplante de acordo com uso de imunossupressores.....	22
Tabela 8- Dose média de imunossupressor utilizada de acordo com os grupos.....	23

RESUMO

Alvarez GA. *Frequência de câncer de próstata em pacientes transplantados renais: estudo caso-controle* [dissertação]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 41p.

INTRODUÇÃO: Os pacientes submetidos a transplante renal estão sujeitos a um risco muito aumentado para câncer, porém inexistem dados concretos quanto a maior chance de tumor de próstata nesses pacientes. Neste estudo, avaliou-se a frequência de câncer de próstata em transplantados renais comparada à de pacientes-controle, bem como a sua relação com etnia, antecedentes familiares, toque prostático, níveis de PSA e aos esquemas de imunossupressão nos pacientes transplantados renais. **MÉTODOS:** Neste estudo caso-controle realizado entre agosto de 2004 e junho de 2006 comparou-se a frequência de câncer de próstata entre pacientes transplantados renais (n=119) há mais de um ano e pacientes do grupo-controle (n=184), bem como as variáveis: etnia, idade, presença de antecedentes familiares, escore internacional de sintomas prostáticos, toque retal, níveis de PSA e índice de massa corpórea (IMC). Os pacientes com PSA e/ou toque retal alterado foram submetidos à biópsias prostáticas guiadas por ultra-som transretal. As comparações das frequências entre os dois grupos deram-se através das variáveis: idade, etnia, presença de antecedentes familiares, toque suspeito e valores de PSA >2,5ng/mL e >4,0ng/mL. Avaliou-se também a relação entre os tipos e doses de imunossupressor e presença de câncer. **RESULTADOS:** Não houve maior frequência de tumor de próstata em transplantados (6,7%) em relação ao grupo-controle (7,6%). A mediana de idade dos transplantados com câncer foi menor em relação aos controles (p=0,012). Os dois grupos não variaram quanto à etnia (p=0,675), ao peso (p=0,202), ao IMC (p=0,637) e à presença de antecedentes familiares (p=0,515) para detecção de tumor. O toque alterado não foi determinante para detectar tumor em ambos (p=0,659). Os pacientes transplantados apresentaram mediana de PSA menor que os controles (p=0,029). Com exceção da rapamicina, não houve associação entre o uso de imunossupressores e câncer (p>0,05) e as doses médias utilizadas em transplantados com e sem tumor não variaram de maneira estatisticamente significativa (p>0,05). **CONCLUSÕES:** A frequência de câncer de próstata em transplantados renais há mais de um ano assemelha-se a da população de homens normais, é significativa quando se consideram valores de PSA entre 2,5ng/mL e 4,0ng/mL e não se relaciona com a dose e o tipo de droga imunossupressora.

Descritores: 1-Transplante renal, 2-Câncer de próstata, 3-Estudos transversais, 4- Estudos de casos e controles.

SUMMARY

Alvarez GA. *Frequency of prostate cancer in patients submitted to renal transplantation: a case-control study [dissertation]*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 41p.

INTRODUCTION: Patients submitted to renal transplantation are at a greater risk to develop cancer, but there is no valuable data about prostate cancer in these patients. In this research we compared the frequencies of prostate cancer between renal transplanted recipients and control patients, as well as its relations with race, family history, digital rectal examination, PSA levels and the immunosuppressive protocols applied to renal transplanted recipients. **METHODS:** In this case-control study performed between August 2004 and June 2006, we compared the frequency of prostate cancer between patients submitted to renal transplantation more than a year before the beginning of our study (n=119) and control patients (n=184), as well as its relations with race, age, international prostate symptoms score, digital rectal examination, PSA levels and body mass index (BMI). The patients who had high PSA levels and/or altered digital rectal examination were submitted to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. The frequencies of cancer in both groups were compared by age, race, family history, altered digital rectal examination and PSA levels higher than 2,5ng/mL and 4,0ng/mL. The relationship between types and dosis of immunosuppressive drugs and cancer were also analysed. **RESULTS:** The frequency of prostate cancer in renal transplanted patients (6,7%) was not higher than the frequency in control patients (7,6%). The median age of renal transplanted patients with cancer were lower when compared to control group with cancer (p=0,012). Race (p=0,657), body weight (p=0,202), BMI (p=0,637) and family history (p=0,515) weren't statistically different between both groups to detect cancer. Altered digital rectal examination wasn't statistically significant to detect cancer in both groups (p=0,659). The median of PSA levels in renal transplanted recipients with cancer was lower when compared to control patients with cancer (p=0,029). There was no correlation between the use of immunosuppressive drugs and occurrence of cancer (p>0,05), with exception of rapamycin. The median dosis of these drugs used in the group with cancer wasn't statistically different from that used in transplanted patients without cancer (p > 0,05). **Conclusions:** The frequency of prostate cancer in patients submitted to renal transplantation more than a year before the study was the same as in control patients, it was significant when the PSA values were between 2,5ng/mL and 4,0ng/mL and it was not related to the type and dosis of immunosuppressive drugs.

Descriptors: 1- Renal transplantation, 2- Prostate cancer, 3- Cross-sectional studies, 4- Case-control studies.

Gilberto Antunes Alvarez

**FREQÜÊNCIA DE CÂNCER DE PRÓSTATA EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAI: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Mestre em Ciências
Área de concentração: Urologia
Orientador: Prof. Dr. Miguel Srougi

**São Paulo
2007**

INTRODUÇÃO

As três modalidades terapêuticas para o portador da insuficiência renal crônica, quais sejam, transplante renal, hemodiálise e diálise peritoneal, surgiram de forma independente na primeira metade do século passado e se desenvolveram a partir da década de 60.¹

O primeiro transplante renal em seres humanos foi realizado em 1936 e fracassou devido à falta de compreensão dos mecanismos de rejeição e por falta de terapia imunossupressora eficaz. Em 1954 foi realizado, em Boston, o primeiro enxerto renal bem-sucedido entre irmãos gêmeos univitelinos.²

O desenvolvimento de drogas imunossupressoras eficazes teve papel central no progresso dos transplantes renais. Nos últimos 40 anos, a incidência de rejeição aguda foi reduzida de 70% para menos de 20%, com conseqüente aumento da sobrevida de um ano do enxerto, que se elevou de 40% para próximo de 90%. Atualmente, a sobrevida de cinco anos dos enxertos relatada em diferentes séries varia de 70% a 95%.^{2,3}

Aliados às drogas, têm sido de vital importância para esse avanço os constantes aperfeiçoamentos na captação e preservação de órgãos, na técnica cirúrgica, na seleção de pacientes e na compreensão do funcionamento do sistema imunológico.^{2,4}

Apesar dos progressos tecnológicos, o número de pacientes portadores de insuficiência renal crônica continua a crescer em todo mundo, sendo o *diabetes mellitus* sua principal causa (42%), seguida da hipertensão arterial sistêmica (26%) e das glomerulonefrites (11%).^{2,4}

No Brasil, os dados do Ministério da Saúde em 1987 mostraram que as doenças glomerulares eram as maiores responsáveis por insuficiência renal crônica, respondendo por nada menos que 42% dos casos, contra 13% por hipertensão arterial e 10% por *diabetes mellitus*. Porém, dados mais recentes desta mesma fonte, publicados em 2005, revelaram mudanças importantes, sendo hoje a hipertensão arterial a causa principal (42%), seguida do *diabetes mellitus* (30%) e das doenças glomerulares (18%).⁵

O aumento na sobrevida dos pacientes transplantados produziu, como consequência, uma exposição prolongada aos agentes imunossupressores, o que favoreceu o aumento da incidência de infecções, de doenças cardiovasculares e, principalmente, das neoplasias malignas.⁶

O aumento na incidência de neoplasias malignas “de novo” em pacientes imunodeprimidos foi pela primeira vez abordada em 1967, quando se procurou traçar as relações entre competência imunológica e carcinogênese. No ano seguinte, foram descritos aumentos significativos de neoplasias malignas em pacientes transplantados renais, tais como os linfomas malignos e os sarcomas de células reticulares.^{7,8}

Desde então, os artigos que pesquisaram a incidência de tumores malignos “de novo” em indivíduos transplantados vêm mostrando ampla variação nos números encontrados, os quais oscilam entre 1% a 16%.⁹⁻¹⁶ A discrepância desses números pode ser atribuída às diferenças regionais entre as diversas casuísticas reportadas, a fatores étnicos, geográficos ou comportamentais e, principalmente, à carência de estudos prospectivos e

randômicos que analisem a incidência de tumores nos pacientes transplantados sob esquemas uniformes de imunossupressão.⁹⁻¹⁶

Calcula-se que os pacientes transplantados possuam um risco de acometimento neoplásico até cem vezes maior em relação à população geral, sendo que tais tumores malignos são preponderantemente os linfóides e cutâneos, e tendem a apresentar comportamento mais agressivo, com maior potencial de progressão, invasão, recorrência local e metastatização.^{4,12,17}

Apesar da variada incidência mundial, verifica-se nos transplantados renais um aumento substancial de tumores que são raros na população geral, como os tumores de pele de origem epidermóide, os linfomas não-Hodgkin, o sarcoma de Kaposi, tumores de lábio e vulva e os carcinomas hepatocelulares.^{2,6,10,18-21}

As neoplasias malignas respondem pela terceira maior causa de mortalidade em pacientes transplantados renais, perdendo somente para as infecções e as enfermidades cardiovasculares. As neoplasias podem se originar de três formas: a) tumores “de novo” (a mais freqüente); b) recidiva após o enxerto; c) neoplasia derivada do rim doado.^{12,21}

As infecções virais têm seu potencial oncogênico ativado pelas drogas imunossupressoras, e dentre elas citamos o vírus Epstein-Barr, relacionado com o aumento na incidência das doenças linfoproliferativas, o HPV associado ao câncer de colo uterino, o vírus do herpes humano tipo oito ao sarcoma de Kaposi e as hepatites por vírus B e C, implicadas com o hepatocarcinoma.^{6,18,21—28}

A maioria das neoplasias em transplantados renais está relacionada a infecções virais pregressas, com exceção dos tumores de mama, ovário e próstata. Tal afirmação reside no fato de que até 04 anos após o transplante ocorre aumento importante na frequência dos tumores linfoproliferativos e do sarcoma de Kaposi, e após 08 a 10 anos começa a haver aumento na incidência das neoplasias mais comuns, como as viscerais, mamárias e prostáticas.^{10,13,22,29,30}

Além dessas influências, provavelmente o aumento na incidência de neoplasias malignas em pacientes transplantados é multifatorial. A idade constitui fator de risco para receptor e doador, uma vez que quanto maior ela for, maior será a chance de neoplasia tanto no receptor, quanto em seu enxerto. De fato, em estudos com períodos de seguimento mais longo, os indivíduos que desenvolveram tumores após o enxerto eram significativamente mais velhos. Nos pacientes com menos de 45 anos, o risco relativo da ocorrência de tumores é, respectivamente, 2,8 e 5,0 vezes menor do que nos pacientes com idade entre 46 a 60 anos e com mais de 60 anos de idade.^{13,19,30}

Quanto ao receptor constituem fatores de risco o uso crônico de álcool, fumo e/ou de drogas ilícitas, a estimulação antigênica crônica causada pelo enxerto, a alteração da regulação da resposta imune do receptor pelo regime imunossupressor, o tempo de diálise e os níveis de uremia pré-transplante, o número de episódios de rejeição, a predisposição genética natural do receptor a carcinogênese e, finalmente, a exposição às radiações ionizantes.^{06,09,21,26,27,31}

Dentre essas variáveis, sem dúvida, a imunossupressão merece consideração especial, pois pode potencializar os estímulos oncogênicos por ativar oncovírus latentes. Da mesma forma, pode propiciar um aumento da sensibilidade tissular aos carcinógenos químicos e à radiação ultravioleta, na medida em que diminui a capacidade de vigilância imunológica dos linfócitos T, e, em particular, dos “natural killers” contra o desenvolvimento tumoral¹. Além disso, são de consenso geral que a duração e a intensidade da imunossupressão representam importantes fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão das neoplasias.^{22-24,26,32-40}

Algumas drogas por si só possuem efeitos oncogênicos, como a azatioprina e a ciclosporina A, sabendo-se que a primeira pode causar fraturas cromossômicas e prejudicar a transmissão genética celular e a segunda pode promover o crescimento tumoral, já que aumenta a produção do fator transformador de crescimento $\beta 1$, além de aumentar o risco de metástases. De fato, os mecanismos de reparo do DNA celular apresentam-se até 35% mais inibidos nos esquemas de imunossupressão com as três drogas (azatioprina, corticóides e ciclosporina) do que em grupos controles.⁴⁰⁻⁴²

Além disso, a partir da introdução em clínica da ciclosporina A em meados da década de 80, vem-se observando uma maior ocorrência de tumores mais agressivos, com maior potencial de metastatização; ademais, tem se verificado intervalo mais curto para o surgimento de linfomas e sarcoma de Kaposi em transplantados renais sob o uso desse agente.⁴⁰⁻⁴⁴

Além da ciclosporina, outros agentes como o tacrolimus e o OK/T3 podem aumentar o risco de tumores. No entanto, uma vez que estas drogas são utilizadas em conjunto, é difícil obter dados concretos sobre os riscos de cada uma delas.^{38,40-42,44}

Em estudos comparativos, alguns autores advogam o uso de um esquema imunossupressor individualizado para cada paciente, questionando se as doses dos agentes atuais não seriam passíveis de titulações individuais, com o objetivo de se reduzir a morbi-mortalidade do paciente.^{6,32} Esses autores encontraram incidência substancialmente maior de tumores linfóides e sarcoma de Kaposi em indivíduos submetidos ao esquema tríplice com ciclosporina A.

A Sociedade Americana de Transplantes publicou recentemente normas para vigilância em pacientes transplantados renais, recomendando o rastreamento periódico para tumores de próstata, mama e cólon. Essa entidade argumenta que as evidências obtidas na população geral podem ser aplicadas aos pacientes transplantados, salientando que tais indivíduos têm maior risco de desenvolver tumores e que tanto os custos do rastreamento como a relação custo-eficácia das terapias precoces devem ser as mesmas em ambas as populações.⁴⁵⁻⁴⁶ Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), a porcentagem de pacientes transplantados renais no Brasil com mais de 40 anos atinge quase 40%, o que reforça a necessidade de rastreamento dos tumores freqüentes a partir desta idade.^{47,48}

Em estudo retrospectivo sobre populações de transplantados renais foram encontradas incidências menores de certos tipos de tumores em subgrupos de risco submetidos ao rastreamento.⁴⁹ Em contrapartida, relevante estudo prospectivo avaliou o impacto da realização do rastreamento para detecção precoce de tumores em transplantados renais.⁴⁶ Esses autores avaliaram os pacientes através de ultra-sonografias abdominais e pélvicas, radiografias de tórax, pesquisa de sangue oculto nas fezes, coleta de secreções de colo uterino, palpação de mamas e exames adicionais caso houvesse sintomas clínicos. Foram encontrados 40 tumores, dos quais 23 foram detectados por rastreamento e, desses, somente dois recidivaram. Por outro lado, outras 17 neoplasias diagnosticadas por sintomas clínicos eram mais avançadas e neste grupo de pacientes somente quatro deles estavam curados no final do acompanhamento, o que demonstra o impacto positivo do rastreamento sistemático.⁴⁶

Em outro estudo, foram encontrados seis pacientes (6,8%) com câncer de próstata, de um total de 88 casos com neoplasias diversas, e evidenciou-se igualmente que a incidência cumulativa de tumores continua a aumentar mesmo no período tardio após o enxerto.³³

Enquanto o carcinoma de células renais “de novo” é a neoplasia mais freqüente do trato geniturinário em pacientes transplantados renais, ainda há poucos estudos a respeito da incidência de câncer de próstata nestes pacientes.⁵⁰

Num dos trabalhos sobre a incidência de tumores em transplantes de órgãos sólidos, foram encontrados dois pacientes com neoplasia de próstata

de um total de 29 transplantados renais, num período de seguimento médio de 42,7 meses.¹⁹ Vale ressaltar que a incidência do tumor prostático tem sido provavelmente subestimada na população de transplantados renais, devido ao rastreamento precário a que são submetidos esses pacientes.^{15,44,51,52}

Se por um lado inexistem dados epidemiológicos claros sobre o câncer de próstata em transplantados, são bem conhecidos os números que envolvem a ocorrência desta neoplasia na população masculina normal. A neoplasia prostática é a mais freqüente no homem, com exceção das cutâneas, e responde pela segunda maior causa de morte em homens no Brasil. Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) devem surgir cerca de 47.280 novos casos de câncer de próstata no ano de 2006.⁵³

Num estudo epidemiológico brasileiro foram avaliados os resultados do rastreamento sistemático do câncer de próstata em 2.815 pacientes assintomáticos, na faixa etária dos 50 aos 70 anos, bem como as características dos tumores encontrados. A prevalência populacional foi de 2,8%, sendo o aumento do antígeno prostático específico (PSA) o maior fator de risco para a ocorrência do tumor seguido do exame físico prostático alterado e da faixa etária crescente.⁵⁴ Em relação às características tumorais, 94% revelaram-se moderadamente diferenciados ou indiferenciados, o que demonstra a importância do rastreamento sistemático, que acaba identificando casos com linhagens tumorais mais agressivas que as encontradas em necrópsias.

Em outro rastreamento para câncer de próstata feito em 1.432 homens com idades entre 37 e 86 anos, a prevalência de câncer de próstata foi de 1,32%, com incidência quatro vezes maior em grupos com antecedentes familiares positivos.⁵⁵

Nos últimos anos, tanto o número absoluto de casos de adenocarcinoma de próstata como a proporção de tumores localizados vem aumentando, graças ao rastreamento sistemático na população geral através do toque prostático e da dosagem sérica anual do PSA.

A história natural do câncer de próstata é desconhecida nos transplantados renais sendo importante caracterizá-la, já que um número cada vez maior de pacientes transplantados atinge a faixa etária de ocorrência deste tumor. Além disso, não há consenso sobre critérios de rastreamento sistemático nesse grupo particular de pacientes, nem estudos que os avaliem por períodos de seguimento suficientemente longos. Há também que se definir melhor as estratégias de tratamento para esse grupo de enfermos, pois é possível que, devido ao regime de imunossupressão, sejam necessárias adaptações aos protocolos de tratamento usados na população geral.^{6,23}

Em um estudo francês, os autores encontraram uma incidência de 6,5% de tumor prostático em transplantados; comprovaram, ainda, a presença de tumores mais indiferenciados, um maior índice de doença metastática e uma proporção maior de pacientes mais jovens acometidos, em relação à população geral. Nesse levantamento, os autores encontraram uma incidência de câncer da próstata maior do que as relatadas no registro de

transplantes de Cincinatti, mesmo considerando-se a idade mais elevada e a maior parcela de etnia negra da população deste registro.⁵⁶

Em outro estudo multicêntrico verificou-se que a incidência de câncer de próstata em transplantados foi de 9,2%, uma das maiores descritas na literatura. Como o rastreamento do câncer de próstata não foi realizado de forma sistemática em 60% dos pacientes, este trabalho provavelmente subestimou a incidência de doenças. Mesmo assim, verificou-se uma porcentagem maior de neoplasias pouco diferenciadas em relação à população geral.⁵⁷

Em outro levantamento sobre rastreamento de câncer de próstata em transplantados renais, verificou-se incidência de 5,8%, muito maior em comparação às outras séries que não realizaram rastreamento sistemático para este tipo de neoplasia.⁵⁸

Ademais, segundo Kinahan et al., a incidência de tumor maligno prostático em 390 homens transplantados renais que se submeteram à ressecção endoscópica de próstata foi de 30%, porcentagem três vezes maior que a observada na população masculina submetida a esta cirurgia.⁵⁹

Os conhecimentos sobre a epidemiologia do câncer de próstata após transplante renal devem ser explorados, já que além da sua relevância, existem problemas práticos a serem enfrentados. Assim, por exemplo, o método para o rastreamento sistemático de câncer de próstata nesses casos talvez precise ser adaptado ao contexto da imunossupressão, para se evitar a exposição dos pacientes a possíveis complicações da biópsia transretal da

próstata, sem a contrapartida de oferecer benefícios evidentes quanto ao prolongamento da sobrevida quando do diagnóstico precoce.^{45-46,49,51}

Levando em conta a escassez e as discrepâncias dos dados disponíveis sobre a epidemiologia do câncer de próstata em homens submetidos a transplante renal e a importância do diagnóstico precoce da doença, no sentido de favorecer a evolução destes casos, estabelecemos o presente projeto. Na sua essência, ele procura definir a frequência de câncer de próstata em pacientes transplantados, comparada à da população geral, após rastreamento através de medidas séricas de PSA e de toque retal.

OBJETIVOS

1. Definir a frequência do câncer de próstata em homens submetidos a transplante renal, comparando-a com a frequência em homens não-transplantados.
2. Definir se a frequência do câncer de próstata em transplantados renais relaciona-se com a etnia, idade, história familiar da doença, toque prostático, níveis séricos de PSA e os esquemas de imunossupressão.

MÉTODOS

1. Desenho

Trata-se de um estudo caso-controle, comparando homens submetidos a transplante renal há pelo menos um ano e indivíduos da população-controle, sem transplante.

Este estudo recebeu aprovação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e na sua redação levou-se em conta pesquisa bibliográfica de estudos indexados até junho de 2007. Todos os pacientes endossaram a folha de consentimento informado e esclarecido sobre os objetivos e natureza do estudo.

2. Época e Local

Todos os pacientes foram avaliados no período de agosto de 2004 até março de 2006, nas dependências do ambulatório de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, instituição pública que atende a pacientes do SUS e de convênios, como provedor de assistência médica.

3. Pacientes

O presente estudo avaliou um total de 303 pacientes, dos quais 119 eram transplantados renais e 184 eram pacientes da população geral.

No grupo de pacientes transplantados a idade variou de 40 a 74 anos, sendo 56 deles brancos e 63 não-brancos. O intervalo entre a realização do

transplante renal e o presente estudo variou de 01 a 32 anos, com um tempo mediano de seguimento de 04 anos. Em todos os pacientes os enxertos foram colocados nas fossas ilíacas, as anastomoses entre as artérias renais dos rins doados e as artérias ilíacas internas dos receptores foram término-terminais e entre as veias renais dos rins doados e as veias ilíacas externas dos receptores foram término-laterais. Os implantes ureterais foram realizados através da técnica de “Lich-Gregoir”.

Os esquemas de imunossupressão utilizados obedeceram aos protocolos do Setor Clínico da Unidade de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas – FMUSP, os quais são divididos por grupos de pacientes:

I-Doador vivo HLA idêntico: ciclosporina (CsA), azatioprina e prednisona (tacrolimus no lugar de ciclosporina se houver contra-indicação para esta).

II-Doador vivo parente não-idêntico, doador vivo não-relacionado, adultos, raça branca, não-sensibilizado e primeiro transplante: azatioprina, CsA e prednisona.

III-Receptores idosos (> 60 anos): Csa Neo, azatioprina e prednisona. Se houver indicação de indução- daclizumab ou basiliximab.

IV-Pacientes com doador cadáver, não-sensibilizados, raça branca, sem disfunção aguda do enxerto: micofenolato mofetil (MMF), CsA Neo e prednisona.

V-Pacientes da raça negra com doador vivo ou cadáver: Indução com GAT, OKT3, basiliximab ou daclizumab, MMF, tacrolimus e prednisona.

VI-Pacientes sensibilizados >40%, retransplante, perda precoce do enxerto por causa imunológica: indução com OKT3 ou ATG, MMF, tacrolimus e prednisona.

* A Rapamicina foi utilizada em três pacientes, sendo em um deles associada à CsA e à prednisona, em outro à prednisona e no último ao MMF e à prednisona.

No grupo-controle estudamos 184 pacientes, com idades que variaram de 40 a 85 anos, sendo 73 deles brancos e 111 não-brancos.

Foram considerados fatores de inclusão homens com idades que variaram de 40 a 85 anos para ambos os grupos, aceitação de consentimento esclarecido e sobrevida do enxerto de pelo menos um ano após o transplante.

Foram considerados fatores de exclusão os pacientes portadores de coagulopatias em ambos os grupos e aqueles submetidos a amputações abdominoperineais de reto.

4. Intervenções

Foi feito rastreamento passivo em ambos os grupos, sendo que todos os pacientes transplantados eram provenientes da própria unidade de transplantes e os controles eram indivíduos que procuraram o serviço para avaliação rotineira da próstata.

Todos os pacientes foram submetidos a entrevistas ambulatoriais realizadas nas dependências do HCFMUSP, onde avaliamos as variáveis: etnia, idade, escore internacional de sintomas prostáticos (IPSS), toque retal,

índice de massa corpórea e dosagens séricas do PSA total e livre. No grupo transplantado avaliamos também os esquemas terapêuticos de imunossupressão.

Todos os pacientes que apresentaram PSA maior que 2,5ng/mL ou toque retal suspeito, definido por alterações de consistência da glândula a palpação, ou ambos, foram submetidos a biópsias prostáticas guiadas por ultra-sonografia transretal, de onde foram obtidos sempre 12 fragmentos para análise. Em nenhum dos pacientes foi indicada re-biópsia.

Todos os fragmentos de biópsias foram submetidos a exame anátomo-patológico e quando na presença de câncer, o grau de diferenciação celular foi determinado através do escore padronizado de Gleason.

5. Desfechos

Foram comparadas as freqüências de câncer prostático encontradas no grupo transplantado com as do grupo-controle.

Tais comparações no presente estudo incluíram, em ambos os grupos, a idade, a etnia, a presença de antecedentes familiares, de toque suspeito, e de valores de PSA maiores que 4,0ng/mL e maiores que 2,5ng/mL para se tentar determinar suas implicações na detecção desses tumores.

6. Análise estatística

Para a análise dos dados categóricos ou categorizados foi utilizado o teste de Qui-quadrado de Pearson, calculando-se o “odds ratio” para caso-

controle, estimando-se a razão de chance do sinal clínico ou laboratorial em predeterminar o aparecimento do desfecho (tumor de próstata).

Para rejeição da hipótese de nulidade consideraram-se os valores $\alpha \leq 5\%$ e risco $\beta \leq 20\%$.

RESULTADOS

Foram avaliados 303 pacientes observando-se que 7,3% deles apresentavam câncer de próstata. A Tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com grupo e presença de câncer, observando-se que não houve associação estatisticamente significativa entre pacientes com ou sem transplante e a presença de câncer ($p = 0,772$). Ou seja, os dois grupos mostraram-se semelhantes em relação a presença de câncer.

Tabela 1 - Distribuição dos 303 pacientes de acordo com o grupo de estudo e a presença de câncer

CÂNCER	GRUPOS		TOTAL
	Transplante	Controle	
Presente	8 (6,7%)	14 (7,6%)	22 (7,3%)
Ausente	111 (93,3%)	170 (92,4%)	281 (92,7%)
Total	119 (100,0%)	184 (100,0%)	303 (100,0%)

A proporção de pacientes com câncer entre os submetidos a transplante foi de 6,7% (IC a 95% - [2,9%; 12,8%]), enquanto que a proporção de pacientes com câncer entre o grupo controle foi de 7,6% (IC a 95% - [4,2%; 12,4%]).

Realizou-se uma comparação entre os grupos com e sem transplante, analisando-se os dados sócio-demográficos e clínicos dos pacientes com câncer.

Tabela 2 - Dados demográficos nos pacientes com câncer pertencentes aos grupos com transplante e controle

	GRUPOS		p-valor
	Transplante Com Câncer (n = 8)	Controle Com Câncer (n = 14)	
Idade	57,6 ± 4,9	66,3 ± 8,0	0,012
Cor			0,675
Branco	3 (37,5%)	7 (50,0%)	
Não Branco	5 (62,5%)	7 (50,0%)	
Peso	70,3 ± 9,2	77,1 ± 12,7	0,202
IMC	26,1 ± 3,4	26,8 ± 3,2	0,637

De acordo com a Tabela 2, observa-se que os pacientes com e sem transplante mostraram-se semelhantes no que se refere a cor ($p = 0,675$), peso ($p = 0,202$) e IMC ($p = 0,637$). Pacientes do grupo com transplante apresentaram, em média, $8,7 \pm 3,1$ anos de idade a menos do que os pacientes sem transplante ($p = 0,012$).

Tabela 3 - Características do toque prostático nos pacientes com câncer

TOQUE	GRUPOS		p-valor
	Transplante Com Câncer (n = 8)	Controle Com Câncer (n = 14)	
			0,659
Normal	3 (37,5%)	8 (57,1%)	
Alterado	5 (62,5%)	6 (42,9%)	

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre os grupos com câncer e as características do toque prostático ($p = 0,659$). Apesar de ter sido observada uma maior proporção de pacientes com toque alterado entre aqueles do grupo transplante, o teste estatístico não foi capaz de detectar tal diferença.

Tabela 4 - Valores do PSA sérico nos pacientes dos dois grupos com câncer

	GRUPOS		p-valor
	Transplante Com Câncer (n = 8)	Controle Com Câncer (n = 14)	
PSA			0,029
Mediana (Mín-Máx)	2,95 (0,30 – 5,20)	4,65 (0,90 – 20,20)	
PSA			0,230
<2,5	2 (25,0%)	1 (7,1%)	
2,5 a 3,9	4 (50,0%)	4 (28,6%)	
≥4,0	2 (25,0%)	9 (64,3%)	

Na Tabela 4 pode-se observar que os pacientes do grupo transplante apresentaram mediana de PSA menor do que a apresentada por pacientes do grupo controle ($p = 0,029$). Quanto à distribuição dos pacientes de acordo com as categorias de PSA, pode-se observar que a maioria dos pacientes do grupo transplante (75%) apresentava valores inferiores a 4,0ng/mL e no grupo controle aproximadamente 64% dos pacientes apresentava PSA maior ou igual a 4,0ng/mL. Apesar dessa diferença numérica, o teste estatístico não foi capaz de evidenciar diferença estatisticamente significativa dos valores do PSA entre os dois grupos ($p = 0,230$).

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes de acordo com antecedentes de câncer de próstata na família

ANTECEDENTES	GRUPOS		p-valor
	Transplante Com Câncer (n = 8)	Controle Com Câncer(n = 14)	
			0,515
Presente	-	2 (14,3%)	
Ausente	8 (100,0%)	12 (85,7%)	

Os grupos mostraram-se semelhantes de acordo com antecedentes de câncer na família ($p = 0,515$).

Análise dos Pacientes Transplantados

A Tabela 6 descreve a etiologia da insuficiência renal nos pacientes submetidos ao transplante renal. De acordo com essa tabela, a causa mais freqüente de insuficiência renal foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), não se notando relação entre as diferentes etiologias e a identificação de câncer.

Tabela 6 - Causas da insuficiência renal e diagnóstico de câncer

DOENÇAS	GRUPO TRANSPLANTE	
	Com Câncer (n = 8)	Sem Câncer (n = 111)
Atrofia Renal	-	1 (0,9%)
Doença Policística	1 (12,5%)	4 (3,6%)
Doença Refluxo	-	3 (2,7%)
DM	-	14 (12,8%)
Displasia/Agenesia	-	1 (0,9%)
Estenose de JUP bilateral	-	1 (0,9%)
GNDA	-	23 (21,1%)
GNDA+HAS	-	1 (0,9%)
HAS	4 (50,0%)	37 (33,9%)
HAS+TB	1 (12,5%)	-
HAS+DM	-	1 (0,9%)
Intoxicação Exógena	-	1 (0,9%)
Necrose Tubular Aguda	-	1 (0,9%)
Nefrotoxicidade crônica - Ciclosporina	-	1 (0,9%)
PNC/NTIC	1 (12,5%)	5 (4,6%)
Refluxo + HAS	-	1 (0,9%)
Tuberculose Renal	-	2 (1,8%)
Indeterminada	1 (12,5%)	12 (11,0%)

2 pacientes do grupo sem câncer sem informação

De acordo com a Tabela 7 observa-se que, com exceção da rapamicina, não houve associação estatisticamente significativa entre uso de imunossupressores e presença de câncer ($p > 0,05$). Pode-se notar que houve uma maior proporção de pacientes com câncer entre os que utilizaram rapamicina, quando comparada com a proporção observada entre os pacientes sem câncer ($p = 0,012$).

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes do grupo transplante de acordo com uso de imunossupressores

	GRUPO TRANSPLANTE		p-valor
	Com Câncer (n = 8)	Sem Câncer (n = 111)	
Uso de CSA			>0,999
Sim	5 (62,5%)	71 (64,0%)	
Não	3 (37,5%)	40 (36,0%)	
Uso de AZA			
Sim	2 (25,0%)	23 (20,7%)	
Não	6 (75,0%)	88 (79,3%)	
Uso de PRE			>0,999
Sim	8 (100,0%)	108 (97,3%)	
Não	-	3 (2,7%)	
Uso de MMF			0,709
Sim	4 (50,0%)	69 (62,2%)	
Não	4 (50,0%)	42 (37,8%)	
Uso de FK			0,201
Sim	-	25 (22,5%)	
Não	8 (100,0%)	86 (77,5%)	
Uso de RAPA			0,012
Sim	2 (25,0%)	1 (0,9%)	
Não	6 (75,0%)	110 (99,1%)	

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; PRE: prednisona; MMF: micofenolato mofetil; FK: 506; RAPA: rapamicina.

A tabela 8 apresenta a dose média utilizada de cada um dos imunossuppressores de acordo com o grupo, demonstrando não haver diferença estatisticamente significativa de doses entre os pacientes com e sem câncer ($p > 0,05$).

Tabela 8 - Dose média de imunossupressor utilizada de acordo com grupo

	GRUPO TRANSPLANTE		p-valor
	Com Câncer	Sem Câncer	
Dose CSA			0,263
Média $\pm$ DP	120,0 $\pm$ 27,4	146,5 $\pm$ 51,8	
Dose AZA			0,444
Média $\pm$ DP	87,5 $\pm$ 17,7	112,6 $\pm$ 44,6	
Dose PRE			0,300
Média $\pm$ DP	9,1 $\pm$ 5,0	8,0 $\pm$ 2,6	
Dose MMF			0,115
Média $\pm$ DP	1125,0 $\pm$ 250,0	1535,5 $\pm$ 507,9	
Dose FK			
Média $\pm$ DP	-	3,5 $\pm$ 1,8	

DISCUSSÃO

No presente estudo a frequência de câncer da próstata em pacientes submetidos a transplante de rim foi semelhante a da população de homens normais, respectivamente 6,7% e 7,6%.

Em relação ao grupo de transplantados, o tempo de seguimento médio dos pacientes foi de 04 anos e este não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os indivíduos com e sem tumor de próstata ($p=0,387$), sugerindo que apesar do tempo médio de acompanhamento relativamente curto, as amostras não foram enviesadas quanto à aferição.

Quanto ao tipo de transplante, somente cinco dos 119 (4,5%) pacientes transplantados possuíam além do enxerto renal a presença de outro órgão transplantado como fígado, coração ou pâncreas. Os oito pacientes com câncer de próstata possuíam somente o enxerto renal, de modo que os grupos transplantados com e sem câncer eram homogêneos quanto ao tipo de enxerto ($p > 0,999$), o que demonstra que a associação de outro órgão transplantado não teve relação com maior frequência de câncer de próstata, mesmo porque esses pacientes não vinham recebendo doses superiores de imunossupressão em relação àqueles com enxerto renal somente.

Quanto ao tipo de doador, cadavérico ou vivo, os grupos com e sem câncer também foram homogêneos ($p > 0,999$).

Este estudo teve como limitação o fato dos pacientes transplantados terem sido expostos a um tempo de imunossupressão de 01 ano ou mais, o que pode ser relativamente curto para que ocorra um aumento identificável

na incidência desses tumores. Porém, nossa casuística incluiu pacientes com até 32 anos de transplante, sendo o tempo médio pós-transplante de 04anos; ademais, os oito tumores detectados em transplantados ocorreram em pacientes com intervalos de 01 a 05 anos de imunossupressão.

Dentre os pontos fortes deste estudo, inicialmente citamos o fato de o mesmo ter sido desenhado de forma prospectiva e controlada por idade, desenho esse não encontrado na literatura mundial. Além disso, tanto os pacientes transplantados renais quanto os pacientes controles foram avaliados de forma padronizada pelo mesmo pesquisador, todos os exames laboratoriais foram feitos no laboratório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e todas as biópsias prostáticas foram obtidas em número de 12 fragmentos e através da mesma técnica no Serviço de Radiologia desta Instituição.

Em relação aos nossos resultados, não foi detectada maior freqüência de tumor maligno de próstata nos pacientes transplantados renais. Esse resultado foi surpreendente, uma vez que a freqüência dos diversos tipos de câncer no primeiro grupo de pacientes é consideravelmente maior frente à terapia imunossupressora permanente a qual são submetidos, podendo ocorrer com incidência até cem vezes maior em determinadas neoplasias malignas.¹⁷

O nosso achado talvez se deva ao fato de que a freqüência real de câncer da próstata após transplante renal seja igual à da população normal, ou então, poderia ser explicado por uma incapacidade dos métodos de

rastreamento de câncer prostático utilizados no presente estudo para identificar a doença.

Até o momento, a literatura evidencia quantidade escassa de artigos que definem a frequência do câncer prostático em transplantados renais. Nenhum dos estudos existentes sobre o assunto foi desenhado de maneira prospectiva e controlada e os mesmos exibem resultados conflitantes entre si. Por isso questiona-se o valor do rastreamento sistemático da doença em transplantados e como fazê-lo, uma vez que ainda pairam dúvidas sobre os benefícios dessas ações. Vale salientar que na população de homens normais inexitem, até o presente, dados concretos demonstrando que a queda de mortalidade pelo câncer da próstata, observada nas últimas décadas, decorreu da detecção mais precoce da doença pelo rastreamento, existindo a possibilidade que o fenômeno possa ter resultado dos avanços terapêuticos observados na área.^{46,60,61}

De acordo com estudo recente, o rastreamento do câncer da próstata em transplantados deve seguir as normas para a população geral, não havendo consenso sobre se o mesmo deva ser feito mais precocemente e com maior frequência nessa população,⁵⁷ tal como sugerem Morath et al. e Lechevallier et al.^{51,62} Convém salientar que Cormier et al. observaram uma incidência maior e mais precoce de câncer de próstata em transplantados renais, o que justificaria o uso do rastreamento sistemático nestes pacientes.⁵⁶ Essa mesma idéia tem sido defendida por outros autores, já que pacientes mais velhos estão sendo transplantados, o que aumenta a faixa etária do grupo, colocando-os em risco de desenvolver tumores.^{44,48,63-66}

No presente estudo, os pacientes transplantados com câncer de próstata eram, em média, 8,7 anos mais jovens que os da população controle. Tal achado, provavelmente, deve-se à exposição às drogas imunossupressoras e sugere que o rastreamento de câncer prostático em pacientes transplantados deveria ser iniciado de maneira mais precoce em relação à população geral, o que é defendido por Cormier et al.⁵⁶

A literatura mundial cita um risco até duas vezes maior de câncer prostático em negros, sendo que nos Estados Unidos a incidência chega a 170 casos por 100.000 habitantes contra cem casos por 100.000 habitantes brancos. Uma maior frequência de detecção nessa etnia também é descrita nos países escandinavos, no Canadá e em alguns países do Caribe.^{3,60}

A mortalidade por câncer de próstata na população negra é muito maior em comparação à branca. As razões para tal fenômeno podem ser múltiplas, incluindo o status sócio-econômico que cria barreiras financeiras ao acesso médico, uma maior suscetibilidade genética ou os maiores níveis androgênicos encontrados em negros.⁶⁷

No presente estudo não encontramos maior frequência de tumor de próstata em negros, tanto no grupo transplantado como no grupo controle (tabela 2), o que corrobora achados de outros autores brasileiros.^{48,54,55} Tais resultados podem indicar que a população brasileira é diferente daquelas estudadas em outros países ou que a maior miscigenação observada em nosso meio dificulta a melhor caracterização do fator racial. Daí o fato de termos distinguidos os grupos brancos e não-brancos neste estudo, pois

embora neste último predomine a etnia negra, a presença de pardos e mulatos denota o sincretismo étnico de nossa população.

O peso e o IMC dos pacientes transplantados com câncer não diferiu, de maneira estatisticamente significativa, dos casos controles com câncer (tabela 2), mostrando que ambos os grupos encontravam-se pareados quanto a esta variável.

Estima-se que cerca de 9% dos tumores prostáticos estejam relacionados à hereditariedade. A literatura cita que o risco de câncer prostático aumenta com o número de parentes acometidos. Em homens com um parente de primeiro grau com câncer da próstata, o risco relativo é de cerca de 2,5, naqueles com dois parentes o risco é cinco vezes maior e nos com três, 11 vezes maior.⁶⁰

Todavia, em nossa casuística a presença dessa variável não teve significância estatística, tanto nos pacientes transplantados como nos pacientes controles (tabela 5). Isto talvez se deva às características peculiares da amostra populacional estudada, não possuindo, pelo acaso, quantidade significativa de pacientes com a forma hereditária da doença.

As duas ferramentas de detecção utilizadas nos escassos trabalhos sobre rastreamento e frequência de câncer de próstata em transplantados renais têm sido o toque retal e a dosagem sérica de PSA. O toque retal, isoladamente, possui valor preditivo positivo de 17% a 38% na detecção de tumor na população geral e aumenta com a idade dos pacientes.^{61,68,69}

No presente estudo, o toque retal foi considerado alterado em ambas populações quando havia aumento da consistência e/ou nódulos

endurecidos à palpação. Ao avaliarmos nossos resultados, concluímos que a presença de toque retal alterado não foi discriminante para a detecção de tumor tanto nos pacientes transplantados com câncer, como nos pacientes controles com câncer (tabela 3). Por não se ter notícia de estudos controlados como esse na literatura, não foi possível comparar o nosso achado com os de outras séries.

Há que se pensar na dificuldade em mensurar os achados do toque retal em transplantados, uma vez que, sob os esquemas de imunossupressão aos quais são submetidos e, em particular, sob o uso crônico dos corticoesteróides, as alterações palpatórias inerentes ao processo tumoral podem não existir nestes indivíduos.

O valor limite do PSA igual a 4,0ng/mL tem sido utilizado nos artigos sobre rastreamento e detecção de câncer prostático em transplantados, seguindo, portanto, os mesmos patamares empregados na população geral. Porém, o novo consenso é o de que níveis acima de 2,5ng/mL ou 3,0ng/mL já devem ser valorizados, justificando, para tal, a possibilidade de não se detectar uma porcentagem importante de tumores não-palpáveis quando se utiliza o valor de PSA de 4,0ng/mL.^{68,70-76} Os autores que utilizaram, respectivamente, os valores limites de 3,0ng/mL e 2,5ng/mL encontraram 15,6% a 26% e 25% a 30% a mais de câncer prostático, com escores de Gleason tão importantes quanto os achados com níveis de PSA maiores.^{68,70-76}

Em nosso estudo, os pacientes transplantados com câncer possuíam uma mediana menor dos valores de PSA (2,95) em relação aos pacientes

controles com tumor (4,65), sendo tal diferença estatisticamente significativa (tabela 4). Além disso, 75% dos pacientes transplantados possuíam PSA menor que 4,0ng/mL, enquanto que 36% dos pacientes controles com câncer apresentaram valores de PSA nessa faixa.

Estes achados poderiam estar relacionados com o esquema imunossupressor constante e prolongado ao qual esses pacientes são submetidos, contudo não encontramos nenhum estudo para demonstrar a causa real dessa observação. De qualquer forma, os nossos dados sugerem que em pacientes transplantados renais submetidos a rastreamento de câncer prostático, devemos baixar o valor limite de normalidade do PSA de maneira ainda mais acentuada em relação à população geral, a fim de aumentar a sua acurácia na detecção do câncer de próstata neste grupo específico de pacientes.

A terapia imunossupressora é de importância vital para a sobrevida dos enxertos renais, sem a qual todos fracassariam. Nos anos pioneiros do transplante renal a imunossupressão utilizava a azatioprina ou, raramente, a ciclofosfamida em seu lugar, acompanhadas de prednisona e em alguns centros acrescidas de pulsos rápidos de globulinas anti-timócitos.^{01,77}

A partir da década de 80, com o advento da ciclosporina houve um grande aumento na sobrevida dos transplantes e, desde então, o arsenal terapêutico vem aumentando com o surgimento das preparações com os anticorpos monoclonais, o micofenolato mofetil, o tacrolimus e, mais recentemente, com o sirolimus (rapamicina). Isto possibilitou adequar melhor os protocolos de imunossupressão ao tipo de paciente, levando-se em conta

a etnia, a idade, as co-morbidades, o sexo, o grau de sensibilização e se o indivíduo foi submetido a re-transplante.⁷⁷

Apesar do seu papel fundamental, a terapia imunossupressora trouxe um grande ônus aos transplantados, na medida em que aumentou em grande escala a ocorrência de doenças cardiovasculares, de infecções oportunistas e, principalmente, de tumores malignos. Aliada à predisposição genética, à exposição solar, ao fumo, e às infecções virais pregressas, a imunossupressão é a principal responsável pela carcinogênese nestes pacientes, e sua importância é tão maior quanto for a duração e a intensidade da terapia.^{22-24,26,32-40}

Como citado anteriormente, a imunossupressão ativa oncovírus latentes e aumenta a sensibilidade celular aos agentes químicos e à radiação ultravioleta, através da diminuição da vigilância imunológica dos “natural killers”.¹ Daí o expressivo aumento dos tumores relacionados aos vírus e à luz solar, como os de pele, os linfomas não-Hodgkin, os vulvares e os hepáticos, os quais são raros na população não-transplantada.^{1,6}

O uso de anticorpos monoclonais nas induções e nas crises de rejeição pode acentuar a incidência de câncer de origem linfóide, porém sem demonstrar o mesmo efeito em tumores de órgãos sólidos.^{42,62,77}

A ciclosporina acelera o desenvolvimento dos tumores, principalmente os cutâneos e linfóides, por aumentar a produção dos fatores de crescimento tumoral e de metastatização e estimular a angiogênese, fatos também observados em menor grau quando se emprega o tacrolimus.^{7,78}

Segundo Tremblay et al, esquemas terapêuticos com ciclosporina produzem um aumento significativo no número de casos de câncer em transplantados com mais de 45 anos de idade.⁵² Seu uso também se associa a intervalos mais curtos para a ocorrência de tumores de pele.^{12,29,30}

A azatioprina também tem papel conhecido na carcinogênese, uma vez que inibe o reparo do DNA. Quando se utiliza o micofenolato mofetil em seu lugar, observa-se diminuição do risco de perda do enxerto e de mortalidade e um efeito protetor nos esquemas de imunossupressão.⁷⁸ Em estudo recente, este agente evidenciou efeito anti-neoplásico importante contra células de tumores de cólon e próstata.⁷⁹

A rapamicina (sirolimus) é uma droga relativamente recente, a qual tem mostrado excelente eficácia anti-rejeição com baixas doses, além de apresentar efeitos anti-neoplásicos importantes. Estudos *in vitro* demonstraram que ela abole a ação carcinogênica dos inibidores de calcineurina e, uma análise retrospectiva com 36.000 transplantados demonstrou uma redução de 50% no risco relativo de câncer nos esquemas que utilizam estas drogas.⁷⁸

Em função da individualização dos esquemas de imunossupressão, não existem estudos que possam avaliar o papel de cada uma dessas drogas, de maneira isolada, na gênese tumoral e, principalmente, quanto ao favorecimento do câncer de próstata em transplantados renais.

No presente estudo, quando avaliamos o uso de cada agente imunossupressor e a presença ou não de tumor, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos, exceto nos pacientes que

utilizaram a rapamicina (tabela 7), o que contraria os achados da literatura. Porém, somente dois dos oito pacientes com câncer faziam uso desta droga, o que torna tal resultado, provavelmente, insuficiente para quaisquer conclusões.

Quando comparamos as doses médias de cada agente imunossupressor utilizado nos grupos com e sem câncer de próstata, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Isto demonstra que as doses utilizadas não foram fatores para o desenvolvimento dos tumores prostáticos (tabela 8).

Os achados do presente estudo têm como implicação prática a necessidade de mudança nos protocolos de rastreamento de câncer de próstata em pacientes transplantados renais e na população normal. De acordo com os nossos dados é possível aumentar a sensibilidade e a especificidade dos métodos de detecção desse tipo de câncer, diminuindo-se o nível de corte dos valores de PSA para 2,5ng/mL.

Como proposta futura, mais estudos prospectivos e controlados devem ser realizados, com quantidade significativa de pacientes para se confirmar nossos achados.

CONCLUSÕES

Em relação à população de homens submetidos a transplante renal há mais de 01 ano, podemos afirmar que:

1- A frequência de câncer de próstata assemelha-se a da população de homens normais.

2-A frequência do câncer de próstata em transplantados renais é significativa quando se consideram valores de PSA entre 2,5ng/mL e 4,0ng/mL e não se relaciona com a dose e o tipo de droga imunossupressora.

REFERÊNCIAS

1. Ianhez LE, et al. Imunossupressão no transplante renal. *J Bras Transplant*. São Paulo, 2002.
2. Bartucci MR. Kidney transplantation: State of the Art. *AACN Clin Issues*. 1999;10(2):153-63.
3. Moosa MR. Racial and Ethnic Variations in Incidence and Pattern of Malignancies After Kidney Transplantation. *Medicine*. 2005;84(1):12-22.
4. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. *USDRS 1998 Annual data Report*. Bethesda; 1998.
5. Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Diretrizes em Transplante Renal*. São Paulo; 2001.
6. Soullillou JP, Giral M. Controlling the incidence of infection and malignancy by modifying immunosuppression. *Transplantation*. 2001;72(12):89-93.
7. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc*. 1969;1(1):106-12.
8. Doak PB, Montgomerie JZ, North JD, Smith F. Reticulum cell sarcoma after homotransplantations and azthioprine and prednisone therapy. *B M J*. 1968;4(5633):746-8.
9. Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, Bencini P, Aroldi A, Cesana B, Braga M, Lonati F, Ponticelli C. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant*. 1996;10(5):461-9.
10. Min SK, Huh S, Ahn MS, Jung IM, Ha J, Ahn C, Bang YJ, Chung JK, Kim SJ. Malignancy in Renal transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2000;32:1980-1.
11. Fahlenkamp D, Reinke P, Kirchner S, Schnorr D, Lindeke A, Loening SA. Malignant tumours after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*. 1996;30(5):357-62.
12. Haberal M, M, Moray G, Karakayali H, Emiroglu R, Basaran O, Gökhan M, Bilgin N. Malignant tumors after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002;26(9):778-81.

13. Kim MS, Kim SI, Kim YS, Oh CK, Park K. De novo cancer in Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 1996;28(3):1651-2.
14. Lal M, Alamdar S, Ali B, Hussain M, Hashmi A, Hussain Z, Naqvi A, Rizvi A. Postrenal transplant Malignancies in a living-Related Donor Program. *Transplant Proc.* 1998;30:822-3.
15. Jirasiritham S, Jirasiritham S, Sumethkul V, Chiewsilp P. Incidence of post kidney transplantation neoplasm in Thailand. *Transplant Proc.* 1996;28(3):1586-7.
16. Flattery MP. Incidence and treatment of cancer in transplant recipients. *J Transplant Coord.* 1998;8:105-10.
17. Einollahi B, Noorbala MM, Lessan PM, Khatami MR, Simforoosh N, Firoozan A, Nafar M. Incidence of postrenal transplantation malignancies: A report of two centers in Tehran,Iran. *Transplant Proc.* 2001;33(5):2812.
18. Penn I. Posttransplant Malignancies. *Transplant Proc.* 1999;31:1260-2.
19. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant.* 1996;10(3):248-55.
20. Sheil AGR. Patterns of Malignancies Following renal Transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:1263-5.
21. Lutz J, Heemann U. Tumours after kidney transplantation. *Curr Opin Urol.* 2003;13(2):105-9.
22. Chuang FR, Hsieh H, Hsu KT, Huang HF. Increasing transplant cancer patient survival by conversion of immunosuppressive agents. *Transplant Proc.* 1996;28(3):1346-7.
23. Ishikawa N, Tanabe K, Tokumoto T, Shimmura H, Yagisawa T, Goya N, Nakazawa H, Toma H. Clinical study of malignancies after renal transplantation and impact of routine screening for early detection: A single-center experience. *Transplant Proc.* 2000;32(7):1499-500.
24. Catena F, Nardo B, Liviano d'Arcangelo G, Stefoni S, Arpesella G, Faenza A, Cavallari A. De novo malignancies after organ transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1858-9.
25. Jacobs U, Paar D, Buszello H, Klehr HU. Tumors after transplantation: Are there associated factors? *Transplant Proc.* 1996;28(6):3248.

26. Busnach G, Minetti E, Colombo V, Sommaruga E, Muti G, Civati G. A single center analysis of malignancies in first kidney graft recipients. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1818-9.
27. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999;68(12):1859-64.
28. Samhan M, Al-Mousawi M, Nampoory MRN, Muzairai I, Costandi JN. Malignancy in renal recipients. *Transplant Proc.* 1999;31:3233-5.
29. Arican A, Karakayali H, Coskun M, Colak T, Erdal R, Haberal M. Incidence and clinical characteristics of malignancies after renal transplantation: One center's experience. *Transplant Proc.* 2001;33(5):2809-11.
30. Behrend M, Kolditz M, Klien V. Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29(1-2):834-5.
31. Kasiske BL, Danpanich E. Malignancies in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2000;32(7):1499-500.
32. Haberal M, Moray G, Karakayali H, Emiroglu R, Basaran O, Sevmis S, Demirhan B. Effect of immunosuppressive treatment protocol on malignancy development in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2002;34(6):2133-5.
33. Al-Mousawi MS, Samhan M, Nasim J, Nampoory MR, Johny KV. Cancer after renal transplantation in Kuwait. *Transplant Proc.* 2001;33(5):2813-4.
34. Gruber SA. Risk factors for tumor development after renal transplantation. *Transplantation.* 2000;70(2):401-2.
35. Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, Larue JR, Goupy C, Neyrat N, Charpentier B. Malignancy after renal transplantation: Analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc.* 1997;29(1-2):831-3.
36. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet.* 2000;355(92180):1886-7.
37. Hibberd AD, Trevillian PR, Wlodarczyk JH, Gillies AHB, Stein AM, Sheil AGR, Disney APS. Predialysis immunosuppression is an independent risk factor for some cancers in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1846-7.
38. Hibberd AD, et al. Cancer risk associated with ATG/OKT3 in renal transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(1-2):1271-2.

39. Behrend M, Kolditz M, Klien V, Oldhafer KJ, Brunkhorst R, Frei U, Pichlmayr R. Malignancies in patients under long-term immunosuppression after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29(1-2):834-5.
40. Hojo M. Cyclosporin A induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999;397:530-4.
41. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Effect of two cyclosporin regimens on cancer frequency in kidney graft recipients. *Lancet.* 1998;352(9121):64.
42. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive Drugs and the Risk of Cancer after Organ Transplantation. *The New England Journal of Medicine.* 2005; 352(13):1371-3.
43. Richmond VA. United Network for organ Sharing. 1997 *Transplant Statistics: UNOS*, 1998.
44. Herman M, Weinstein T, Korzets A, Chagnac A, Ori Y, Zevin D, Malachi T, Gafer U. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *Journal of laboratory & Clinical Medicine.* 2001;137(1):14-20.
45. Malavaud B, Hoff M, Miédouge M, Rostaing L. PSA-Based screening for prostate cancer after renal transplantation. *Transplantation.* 2000;69(11):2461-2.
46. Kiberd BA, Keough R, Tammy C, Catherine M. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2003;3(5):619-25.
47. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. *Registro Brasileiro de Transplantes.* São Paulo; 2005.
48. Campagnari JC, Ribeiro LAA, Mangini M, Campagnari M, Rodrigues PR, D' Império M. Localized Prostatic Cancer in Patients Submitted to Renal Transplant. *International Braz J Urol.* 2002;28(4):330-4.
49. Schönberger B, Giessing M, Vogler H, Budde K, Loening SA. Relevance and Meaning of Prostate cancer in Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34:2225-6.
50. Lang H. Orthotopic Ileal Neobladder Reconstruction in Patients with Bladder Cancer following Renal Transplantation. *J Urol.* 2005;173(3):881-4.

51. Lechevallier E, Cormier L, Barrou B, Benoit G, Bensadoun H, Boudjema K, Descottes JL, Doré B, Guy L, Malavaud B, Martin X, Petit J, Salomon L. Prostate Cancer in Renal transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2002;34:722.
52. Tremblay F, Fernandes MRN, Habbab, FBS, deB. Edwardes MD, Loertscher R, Meterissian S. Malignancy After Renal transplantation: Incidence and Role of Type of Immunosuppression. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(8):785-8.
53. Instituto Nacional do Câncer-*Epidemiologia do câncer de próstata no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2006.
54. Antonopoulos IM, Pompeo ACL, El Hayek OR, Sarkis AS, Alfer Júnior W, Arap S. Results of Prostate Cancer Screening in Non-symptomatic Men. *Braz J Urol.* 2001;27(3):227-34.
55. Glina S, Toscano JL, Mello LF, Martins FG, Vieira VLA, Damas CGS. Results of screening for Prostate Cancer in a Community Hospital. *Braz J Urol.* 2001;27(3):235-43.
56. Cormier L, Lechevallier E, Barrou B, Benoit G, Bensadoun H, Boudjema K, Descottes JL, Dore B, Guy L, Malavaud B. Diagnosis and treatment of prostate cancers in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2003; 75(2):237-9.
57. EBPB-Guidelines for prostate cancer- Section IV. Paris. 2004.
58. Wammack R, Djavan B, Remzi M, Susani M, Marberger M. Morbidity of transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy in patients receiving immunosuppression. *Urology.* 2001;58(6):1004-7.
59. Kinahan TJ, McLoughlin MG, Manson AD. Radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma in the renal transplant patient. *J Urol.* 1991;146(1):104-7.
60. Routh JC, Leibovich BC. Adenocarcinoma of the Prostate: Epidemiological Trends, Screening, Diagnosis, and Surgical Management of localized Disease. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(7):899-907.
61. Martins ACP, Monti PR, Rodrigues PRM, Ponte JRT, Fonseca AL. Prevenção e Rastreamento do Câncer de Próstata. *Braz J Urol.* 2004; 30(1):61-70.
62. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, Schwenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1582-8.

63. Konety BR, Tewari A, Howard RJ, Barry JM, Hodge EE, Taylor R, Jordan ML. Prostate cancer in the post-transplant population. Urologic Society for Transplantation and Vascular surgery. *Urology*. 1998;52(3):428-32.
64. Kritekman LS, O'Brien DP, Clarke HSJ, Keane TE, Petros JA, Whelchel JD, Graham SDJ. Prostate Cancer in Renal Transplant Patients. *J Urol*. 1999;161(4S):381.
65. Wicht A, Hamza A, Loertzer H, Dietl M, Heynemann H, Fornara P. Diagnostics and treatment of prostate cancer after kidney transplantation. *Urology*. 2006;45(1):32-7.
66. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, Arcuri V, Boschiero L, Caldara R, Incidence of cancer after kidney transplant: results from the north Italy transplant program. *Transplantation*. 2003;76(10):1448-51.
67. Powell IJ. Epidemiology and Pathophysiology of Prostate cancer in African-American Men. *J Urol*. 2007;177(2):444-9.
68. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. 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. *J Urol*. 1994;151(5):1283-90.
69. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
70. Kobayashi T, Mitsumori K, Kawahara T, Nishizawa K, Ogura K, Ide Y. Prostate cancer detection among men with prostate specific antigen levels of 2,5 to 4,0 ng/ml in a Japanese urological referral population. *J Urol*. 2006; 175(4):1281-5.
71. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, Berger AP, Frauscher F, Bartsch G, Horninger W. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0ng/ml: observation and clinical implications from Tyrol screening project. *Urology*. 2005;66(5):1029-33.
72. Lobel B. Screening for prostate cancer-how to manage in 2006? *Acta Chir Iugosl*. 2005;52(4):19-21.
73. Pepe P, Panella P, D'Arrigo L, Savoca F, Pennisi M, Aragona F. Should men with serum prostate-specific antigen ≥ 4 ng/ml and normal digital rectal examination undergo a prostate biopsy? A literature review. *Oncology*. 2006;70(2):81-9.

74. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Eggener S, Catalona WJ. Use of 2.6ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol*. 2005;174(6):2154-7.
75. Kanno T, Shibasaki N, Tsuji Y, Taki Y, Takeuchi H. Prostate cancer detection by prostate biopsy among Japanese with prostate-specific antigen below 4.0 ng/ml. *Acta Urol Jap*. 2006;52(3):181-4.
76. Park HK, Hong SK, Byun SS, Lee SE. T1c prostate cancer detection rate and pathologic characteristics: comparison between patients with serum prostate-specific antigen range of 3.0 to 4.0 ng/ml and 4.1 to 10.0 ng/ml in Korean population. *Urology*. 2006;68(1):85-8.
77. Penn I. Post-Transplant Malignancy: The Role Of Immunosuppression. *Drug Saf*, 2000;23(2):101-13.
78. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after Transplantation. *Transplantation*. 2006;80(2S):254-64.
79. Engl T, Makarevic J, Relja B. Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta 1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy. *BMC Cancer*. 2005;5:4.