THIAGO BUOSI SILVA

**Desenvolvimento e validação de nomogramas para estimativa
de risco para câncer de próstata em população brasileira**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia
Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Thiago Buosi

Desenvolvimento e validação de nomogramas para estimativa de risco
para câncer de próstata em população brasileira / Thiago Buosi Silva. --
São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: André Lopes Carvalho.

Descritores: 1.Neoplasias da próstata 2.Antígeno prostático específico
3.Programas de rastreamento 4.Valor preditivo dos testes 5.Biópsia
6.Modelo

USP/FM/DBD-404/12

Dedicatória

A Deus, razão suprema da minha existência.

*Aos meus pais, pelo amor, carinho, compreensão
e exemplo de vida.*

*À minha irmã, pela cumplicidade e pelo amor que
vem aumentando dia após dia.*

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Dr. André Lopes Carvalho, pela paciência, pelas sugestões, por ter acreditado na realização desta pesquisa e confiado em meus ideais. Os seus ensinamentos foram fundamentais para a realização deste trabalho e para o meu crescimento profissional.

Ao coordenador do Curso de Pós-graduação em Oncologia da Faculdade de Medicina da USP, Professor Dr. Roger Chammas, sempre solícito e compreensivo às nossas dificuldades.

Ao Diretor do Hospital de Câncer de Barretos e Coordenador do Departamento de Prevenção desse hospital, Dr. Edmundo Carvalho Mauad, por confiar em mim e por todas as oportunidades que vem me oferecendo ao longo desses anos.

Às secretárias da Pós-graduação em Oncologia da Faculdade de Medicina da USP, Sras. Sônia Querino e Rosângela Biazeto, sempre muito solícitas e atenciosas aos meus contatos.

Aos professores, colegas e todos os integrantes do curso de pós-graduação em oncologia, que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desse trabalho.

Aos colaboradores do Departamento de Prevenção, pela oportunidade de realização da pesquisa e pela colaboração na obtenção de informações.

Aos amigos, Dr. René Aloísio da Costa Vieira, Dr. Júlio Cesar Possati Resende, Dr. Jacó Saraiva de Castro Mattos, Dr. Raphael Luiz Haikel Jr e Dr. Eliney Ferreira Faria, pela amizade e incentivo incomparáveis.

Ao Cleyton Zanardo de Oliveira, pelo auxílio e ensinamentos sobre as análises estatísticas e pela paciência nos momentos de aflição.

Ao Dr. Adriano Jander Ferreira e Professor Wilson Marçal Vieira Netto, pela ajuda em momentos tão importantes, como a finalização do material.

A todos os colaboradores do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos, em especial à Marcella Marchioreto de Oliveira, Jacqueline, Rossana Veronica Mendoza Lopez, Allini Mafra da Costa, Alice Lopes, Silvana Rodrigues, Rodolfo Massuda e Ednise Woyciechowski, por todo o suporte, assistência, ensinamentos em diferentes etapas do estudo.

Aos colaboradores Nathan Almeida, João Assef e Guilherme Pacheco, pelo ótimo trabalho desenvolvido na edição das imagens e na programação do modelo on-line.

A todos vocês, o meu muito obrigado!

Esta dissertação ou tese 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. Divisão 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. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de siglas

Lista de símbolos e abreviaturas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. Epidemiologia do câncer de próstata.....	16
1.2. Rastreamento do câncer de próstata.....	18
1.2.1. Recomendações	21
1.3. Antígeno Prostático Específico (PSA).....	23
1.4. Nomograma	28
2. OBJETIVOS.....	32
2.1. Objetivos principais.....	32
2.2. Objetivo secundário	32
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	34
3.1. Critérios de inclusão e local de estudo	34
3.2. Critérios de exclusão	34
3.3. Metodologia	36
3.3.1. A Unidade Móvel de Prevenção.....	36
3.3.2. Coleta de PSA e avaliação física na UMP	37
3.3.3. Critérios do Programa de Rastreamento do Hospital de Câncer de Barretos para indicação da biópsia.....	39
3.3.4. Seguimento ambulatorial no HCB	41

3.3.5. Métodos diagnósticos.....	42
3.3.6. Coleta dos dados	45
3.4. Análises Estatísticas	46
3.4.1. Elaboração do Nomograma	46
3.4.2. Modelo logístico	47
3.4.3. Capacidade Preditiva	48
3.5. Construção gráfica dos nomogramas	50
3.6. Programa em JavaScript	50
3.7. Aspectos éticos.....	51
4. RESULTADOS	53
4.1. Caracterização da amostra.....	53
4.2. Descrição dos grupos	57
4.3. Estudo de discriminação individual das variáveis	58
4.4. Elaboração do modelo estatístico para predizer risco de câncer de próstata	64
4.4.1. Regressão Logística.....	64
4.5. Elaboração do modelo estatístico para predizer risco de câncer de próstata indolente.....	67
4.5.1. Regressão logística para câncer indolente	67
4.6. Representação gráfica dos nomogramas	71
5. DISCUSSÃO.....	74
6. CONCLUSÃO	95
7. REFERÊNCIAS	97
ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estados brasileiros atendidos pelo programa de rastreamento do câncer de próstata do Hospital de Câncer de Barretos.	35
Figura 2. Unidade Móvel de Prevenção (a) vista externa; (b) consultório clínico; (c) sala de cirurgia.	36
Figura 3. Fluxograma para indicação de biópsia e seguimento ambulatorial em pacientes submetidos ao rastreamento oportunístico do câncer de próstata em Unidade Móvel de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.	43
Figura 4. Curva ROC para os critérios utilizados para biópsia: PSA $\geq 4,0$ ng/mL e/ou EDP suspeito para CAP e/ou PSA entre 2,5 e 3,9 ng/mL + rPSA/t $\leq 15\%$ e/ou dPSA $\geq 0,15$ ng/mL.cm ³ e/ou nódulo hipoecogênico pelo USTR.	57
Figura 5. Curva ROC para os critérios utilizados para biópsia: PSA $\geq 4,0$ ng/mL e/ou EDP suspeito para CAP	58
Figura 6. Curva ROC para escolaridade nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.....	60
Figura 7. Curva ROC para CAP familiar nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.....	60
Figura 8. Curva ROC para idade nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.	61
Figura 9. Curva ROC para valores de PSA nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.....	61

Figura 10. Curva ROC para valores de rPSA/l nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.....	62
Figura 11. Curva ROC para achados do USTR nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.	62
Figura 12. Curva ROC para valores de densidade do PSA nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.	63
Figura 13. Curva ROC para achados do EDP nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.....	63
Figura 14. Curva ROC para amostra de treinamento do grupo que seguiu as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos.	66
Figura 15. Curva ROC para amostra de validação do grupo que seguiu as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos.	67
Figura 16. Curva ROC para amostra de treinamento para estimativa de câncer de próstata indolente.....	70
Figura 17. Curva ROC para amostra de validação para estimativa de câncer de próstata indolente	71
Figura 18. Nomograma preditivo para a presença de câncer de próstata em pacientes submetidos biópsia guiada por USTR após rastreamento oportunístico do Hospital de Câncer de Barretos.....	72
Figura 19. Nomograma preditivo para a presença de câncer de próstata indolente em pacientes submetidos biópsia guiada por USTR após rastreamento oportunístico do Hospital de Câncer de Barretos.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sócio-demográficas dos homens submetidos à biópsia prostática no Hospital de Câncer de Barretos	54
Tabela 2. Achados dos exames clínico, radiológico e laboratorial dos paciente submetidos ao rastreamento do câncer de próstata	55
Tabela 3. Resultados histopatológicos da biópsia prostática	56
Tabela 4. Área sob a curva ROC para as variáveis associadas ao risco de câncer de próstata.	59
Tabela 5. Resultados do modelo de Regressão Logística para estimativa da probabilidade de CAP	65
Tabela 6. Resultados do modelo de Regressão Logística obtido para estimativa da probabilidade de CAP indolente.	69

LISTA DE SIGLAS

AUC	Área sob a curva ROC
CAP	Câncer de Próstata
EDP	Exame digital da próstata
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
HCB	Hospital de Câncer de Barretos
IC	Intervalo de confiança
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial</i>
PSA	Antígeno Prostático Específico
rPSA_{lt}	Relação de PSA livre sobre PSA total
ROC	Curva de características operacionais
UMP	Unidade Móvel de Prevenção
USTR	Ultrassom transretal

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

cm	Centímetro
cm³	Centímetro cúbico
g	Gramma
>	Maior
≥	Maior ou igual a
<	Menor
≤	Menor ou igual a
mL	Mililitro
ng	Nanograma
%	Percentual

Resumo

Silva TB. *Desenvolvimento e validação de nomogramas para estimativa de risco para câncer de próstata em população brasileira* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2012.

INTRODUÇÃO: O câncer de próstata é a segunda causa de morte relacionada ao câncer nos Estados Unidos e no Brasil. Sua incidência tem aumentado significativamente após a década de 90 devido a implantação de programas de rastreamento pelo PSA, que embora seja considerado um método sensível para identificar os pacientes com risco para o câncer de próstata, sua especificidade é considerada baixa. O objetivo foi desenvolver e validar nomogramas para estimar a probabilidade de câncer de próstata e câncer de próstata indolente em pacientes submetidos a um rastreamento oportunístico. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo observacional transversal baseado em uma coorte de pacientes atendidos pela Unidade Móvel de Prevenção e biopsiados no Departamento de Radiologia do Hospital de Câncer de Barretos entre janeiro de 2004 e dezembro de 2007. Os dados clínicos e patológicos foram coletados dos prontuários dos pacientes, seguindo uma ficha de coleta padronizada previamente elaborada e digitada em banco de dados no Software IBM® SPSS® Statistics 20.0.1 for Windows para posterior análise. Análises de regressão logística binária foram realizadas para avaliar o modo como cada um dos fatores em combinação permitiria supor a presença de câncer de próstata. **RESULTADOS:** Dos 1.639 pacientes que foram encaminhados para o Hospital de Câncer de Barretos para a realização da biópsia prostática, 553 (42,1%) tiveram confirmação histopatológica de adenocarcinoma prostático. Os tumores indolentes foram encontrados em 66 (5,0%) dos casos positivos. As análises de regressão logística forneceram uma área sob a curva ROC de 0,737 (IC 95% = 0,678 a 0,796) para predição do câncer de próstata e de 0,696 (IC 95% = 0,591 a 0,802) para predição de câncer de próstata indolente. **CONCLUSÃO:** Os modelos construídos apresentaram poder de predição razoável considerando-se os eventos estudados.

Descritores: Neoplasias da próstata; Antígeno prostático específico; Programas de rastreamento; Valor preditivo dos testes; Biópsia; Modelo.

Summary

Silva TB. *Development and validation of a nomogram to estimate risk for prostate cancer in the Brazilian population* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2012.

BACKGROUND: Prostate cancer is the second leading cause of cancer-related death in the United States and in Brazil. Its incidence has increased significantly after the 90's due to the implementation of PSA screening programs, despite being considered a sensitive method to identify patients at risk of prostate cancer, its specificity is considered low. The aim was to develop and validate nomograms to estimate the probability of prostate cancer and indolent prostate cancer in patients undergoing opportunistic screening. **METHODS:** This was a cross sectional observational study based on a cohort of patients seen at the Prevention Mobile Unit and biopsied in the Radiology Department of the Barretos Cancer Hospital between January 2004 and December 2007. The clinical and pathological data were collected from patient charts, following a standardized collection form previously completed and entered into the database in IBM® SPSS® Software Statistics 20.0.1 for Windows for further analysis. Binary logistic regression analyses were performed in order to assess how each factor in combination would predict the presence of prostate cancer. **RESULTS:** Out of the 1,639 patients who were referred to the Barretos Cancer Hospital for prostate biopsy, 553 (42.1%) had histopathological confirmation of prostatic adenocarcinoma. Indolent tumors were found in 66 (5.0%) of the positive cases. The logistic regression analyses provided an area under the ROC curve of 0.737 (95% CI = 0.678 to 0.796) for prediction of prostate cancer and 0.696 (95% CI = 0.591 to 0.802) for the prediction of indolent prostate cancer. **CONCLUSION:** The constructed models showed a reasonable predictive power, considering the events studied.

Keywords: Prostate neoplasms; Prostate specific antigen; Screening programs; predictive value; biopsy; model.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia do câncer de próstata

O câncer de próstata (CAP) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo^{1, 2}. Nos Estados Unidos o CAP é a neoplasia mais comum e a segunda causa de morte relacionada ao câncer^{3, 4}. Estima-se que em 2012 serão diagnosticados 241.740 novos casos, o que representa 29% das neoplasias entre os homens, e que 28.170 (11,7%) pessoas morrerão em decorrência dessa doença^{3, 4}. No país norte-americano a chance de um homem vir a desenvolver a doença antes dos 40 anos de idade é de 1 em 8.499, passando para 1 em 8 até os 70 anos e de 1 em 6 ao longo de toda sua vida^{3, 4}.

Na Europa, é o câncer mais comum entre os homens⁵. Sua incidência varia amplamente entre as regiões europeias, com números entre 25 e 114 casos por mil habitantes na Polônia e Finlândia, respectivamente⁶. Além da alta incidência, o câncer de próstata aparece após câncer de pulmão e colo retal, como a terceira causa de óbito por câncer⁵. Dos 382.000 casos de CAP diagnosticados na Europa em 2008 (22% dos casos de câncer em homens), 89.000 (9,3%) morreram em decorrência da evolução da doença⁵.

Nos países asiáticos, a incidência de câncer de próstata está aumentando rapidamente, embora ainda seja menor do que em países ocidentais⁷.

No Brasil, também aparece como a neoplasia mais frequente na população masculina, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma, e como a segunda causa de morte por câncer em homens⁸. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) são estimados 60.180 novos casos para 2012, o que representa 62 casos para cada 100.000 habitantes. Sua maior incidência no Brasil ocorre na região Sudeste (78/100.000 habitantes)⁹.

A incidência do câncer de próstata no mundo tem aumentado significativamente, após a década de 90. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os países desenvolvidos têm uma taxa de incidência aproximadamente dez vezes maior do que países em desenvolvimento¹⁰. Este crescimento tem sido atribuído principalmente à recente implantação de programas de rastreamento¹¹⁻¹³. Outros fatores como o aumento da expectativa de vida, a melhoria e a evolução dos métodos diagnósticos e da qualidade dos sistemas de informação podem explicar em parte as crescentes taxas de incidência nos últimos anos⁹.

Atualmente, a etiologia do câncer de próstata é desconhecida, mas seu risco está associado à etnia, idade, região geográfica e história familiar de câncer prostático^{2, 12}. Acredita-se, também, que pessoas que possuem dietas ricas em gordura, carne vermelha e produtos lácteos têm mais chances de desenvolver esse tipo de neoplasia, e aqueles que possuem hábito de se alimentar com soja, derivados de tomate (ricos em licopenos), selênio e vitamina E apresentam associação inversa, ou seja, menor chance de desenvolver câncer de próstata².

O CAP é considerado uma doença de idosos e é rara de ser diagnosticada antes dos 40-50 anos de idade¹⁴, uma vez que menos de 0,1% dos diagnósticos são realizados em homens com menos de 50 anos². Dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) mostram que 15,3% e 66,2% de todos os homens diagnosticados no Estado de São Paulo entre os anos de 2000 e 2011 tinham entre 55-64 anos e 65 anos ou mais, respectivamente¹⁵.

1.2. Rastreamento do câncer de próstata

Teoricamente, a detecção precoce do câncer de próstata pode levar à cura, uma vez que pacientes provenientes de rastreamento apresentam mais lesões confinadas à próstata e escores de Gleason inferiores aos dos homens não rastreados¹⁶. Nos últimos 25 anos a sobrevida relativa por CAP em 5 anos subiu de 68% para quase 100% nos EUA³. Contudo, alguns estudos mostram que não há evidências diretas e conclusivas de que essa prática pode aumentar tanto a sobrevida quanto a qualidade de vida desses pacientes^{2, 11, 13}.

Apesar de ser atualmente a melhor maneira de se detectar a doença em estágio inicial de desenvolvimento, quando suas chances de cura são próximas de 100%, o rastreamento do CAP por meio de exames de Antígeno Prostático Específico (PSA) e exame digital da próstata (EDP) tem sua efetividade ainda amplamente debatida e muitas controvérsias existem acerca desse tema¹⁷, uma vez que alguns órgãos defendem que os dados atuais são insuficientes para provar que a metodologia gera mais benefícios do que riscos³.

Um dos problemas desta atividade consiste no grande número de diagnósticos de tumores indolentes ou insignificantes. Esses tumores são considerados de baixo risco, estão associados a uma chance mínima de se tornarem sintomáticos durante a vida¹⁸, e apresentam taxas de sobrevida específica por câncer de 100% em 8 anos¹⁹. É incontestável que o rastreamento do CAP leve ao seu diagnóstico precoce, talvez refletindo em uma queda na mortalidade, no entanto isto vem carregado com o ônus de muitos pacientes tratados sem que sejam beneficiados pelo tratamento²⁰.

A melhor maneira de se chegar a um consenso sobre a efetividade do rastreamento é a realização de ensaios clínicos randomizados. Alguns desses ensaios foram conduzidos, mas seus resultados são contestados em virtude de falhas metodológicas, como é o caso do estudo realizado em Quebec, Canadá. Neste estudo, foi encontrada uma redução de 62% na taxa de mortalidade específica por câncer nos homens rastreados²¹, mas a diferença entre o número de pacientes que aceitaram participar do estudo foi muito grande entre os braços (controle *versus* rastreamento), o que diminui a validade de suas conclusões²².

Na cidade de Tirol, Áustria, o rastreamento do câncer de próstata com PSA foi introduzido em 1988-1989 e desde 1993 tem sido oferecido para homens entre 45 e 74 anos. Os resultados deste estudo mostraram uma significativa redução na mortalidade pela doença²³. Posteriormente, este estudo foi revalidado e mostrou-se novamente uma redução significativa na mortalidade por câncer de próstata entre 2004 e 2008, com uma taxa de risco de 0,70 (IC 95% = 0,57 a 0,87) na cidade de Tirol, e uma redução moderada nas demais cidades austríacas que não apresentam o mesmo programa, com

uma razão de risco de 0,92 (IC 95% = 0,87 a 0,97), cada uma em relação à taxa de mortalidade no período de 1989-1993²⁴.

Dois grandes estudos randomizados controlados para determinar o efeito do rastreamento do câncer de próstata sobre a mortalidade tiveram seus resultados publicados recentemente: o *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial* nos Estados Unidos²⁵ e o *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* na Europa²⁶. Os resultados desses ensaios foram divergentes, uma vez que o PLCO não encontrou redução significativa na mortalidade por CAP após 7 a 10 anos de seguimento²⁵ e o ERSPC mostrou redução significativa na mortalidade pela doença após 11 anos de seguimento^{26, 27}.

Embora não haja ainda um consenso sobre a eficácia do rastreamento do câncer de próstata, existem inúmeros defensores dessa atividade na comunidade médica. Alguns estudos têm mostrado que após a implantação do rastreamento pelo PSA, na década de 90, a mortalidade por CAP começou a diminuir²⁸, em uma média anual de 2,4% entre 1993 e 2003²⁹. A probabilidade de sobrevida relativa por câncer em cinco anos nos Estados Unidos passou de 68% entre os anos de 1975 e 1977 para 83% entre 1987 e 1989, chegando a 100% entre 2001 e 2007⁴. Esses dados têm corroborado com os defensores do rastreamento e revelam que a detecção precoce da doença pode aumentar a expectativa de vida desses homens.

1.2.1. Recomendações

As diretrizes para rastreamento do CAP com o exame de PSA e EDP variam muito entre os mais importantes órgãos de diferentes países, e muitos deles têm sido atualizados nos últimos anos.

A *American Urological Association Foundation* acredita que a decisão de realizar o rastreamento deve ser tomada pelo homem junto ao seu médico, após uma discussão cuidadosa sobre seus riscos e benefícios. Nos homens que desejam ser rastreados, a *American Urological Association Foundation* recomenda a coleta do PSA e o EDP a partir dos 50 anos de idade. Se o homem for considerado de alto risco, como os afrodescendentes e/ou os que possuem um parente em primeiro grau com diagnóstico para câncer de próstata antes dos 65 anos, estes exames podem ser oferecidos aos mais jovens³⁰.

Segundo a *American Cancer Society*, o rastreamento em pacientes assintomáticos é recomendado para homens com idade igual ou superior aos 50 anos que tenham expectativa de vida superior a dez anos. Os procedimentos a serem realizados são o EDP e o teste de PSA, que devem ser oferecidos pelo médico apenas após discussão sobre seus benefícios e malefícios. Pacientes de alto risco devem começar os exames aos 45 anos. Os homens com mais de um parente de primeiro grau diagnosticados com CAP devem iniciar os procedimentos aos 40 anos^{31, 32}.

Assim como a *American Cancer Society*, a *National Comprehensive Cancer Network* recomenda exames de rastreamento apenas após longa discussão entre médico e paciente. O rastreamento com PSA e EDP só é recomendado em homens entre 40 e 75 anos de idade, e deve ser realizado após um inquérito realizado pelo médico com o paciente. As questões abordam informações sobre seu estado de saúde geral, presença de comorbidades, etnia, uso de medicações, história familiar, história social e histórico sobre testes, exames (incluindo isoformas de PSA, biópsias e EDP), velocidade do PSA (quando possível) e tratamentos realizados para próstata. Detecção precoce em homens acima dos 75 anos deve ser avaliada individualmente³³.

Em 2008, segundo a *U. S. Preventive Services Task Force*, os homens com até 75 anos de idade que quisessem ser submetidos ao rastreamento precisariam conversar com seus médicos, os quais deviam discutir os riscos e benefícios decorrentes desta intervenção³⁴. Entretanto, publicação recente realizada pelo órgão alterou essas recomendações, concluindo que as evidências atuais ainda são insuficientes para que se possa indicar rastreamento do câncer de próstata com coleta do PSA. Sendo assim, a *U. S. Preventive Services Task Force* coloca-se contra o rastreamento para o câncer de próstata em todos os grupos etários³⁵.

Na Europa, a *European Association of Urology* é contra o rastreamento em massa do CAP. Entretanto, o rastreamento oportunístico para a detecção precoce do câncer de próstata, realizado por meio de EDP e mensuração do PSA pode ser oferecido aos homens com idade entre 40 e 75 anos, sendo que a decisão de se realizar os exames deve ser compartilhada entre o paciente e

seu médico, com base em informações sobre as suas vantagens e desvantagens^{36, 37}.

No Brasil também não existe um consenso acerca da indicação da realização dos exames de PSA e EDP. O Instituto Nacional do Câncer também se apoia na teoria de que ainda não existem evidências científicas de que o rastreamento gere uma relação risco-benefício favorável, recomendando então que não se organizem ações de rastreamento para o câncer da próstata no Brasil. Os homens que anseiem realizar os exames de rastreamento espontaneamente devem ser instruídos por seus médicos sobre os riscos e benefícios associados a esta prática³⁸. Em contrapartida, a Sociedade Brasileira de Urologia é a favor da realização do rastreamento com exame de PSA anual e EDP em homens de 50 a 80 anos, ou a partir dos 45 anos, se o sujeito tiver parentes de primeiro grau com diagnóstico de câncer de próstata³⁹.

1.3. Antígeno Prostático Específico (PSA)

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais acinais e ductais e secretada no lúmen dos ductos prostáticos, tornando-se um componente do plasma seminal. Por ser uma serina protease ativa, sua função é liquefazer o coágulo seminal que se forma na ejaculação liberando os espermatozóides⁴⁰. Este composto primeiramente foi descrito por Hara e colaboradores (1971) e na década de 80 foi identificado no soro sanguíneo humano. Estudos comprovaram sua idêntica forma molecular à purificada

diretamente do tecido prostático⁴¹. Na mesma época, foi relatado que a concentração do PSA poderia apresentar-se significativamente elevada em dois processos patológicos da próstata, como a hiperplasia prostática benigna e o câncer⁴². Atualmente, é o biomarcador mais utilizado para rastreamento de câncer de próstata no mundo, em virtude de sua alta sensibilidade, fácil dosagem e baixo custo.

Vários estudos foram realizados e atualmente os valores de corte para o PSA mais utilizados variam de 3,0 a 4,0 ng/mL^{26, 43, 44}, os quais resultam em encaminhamento de aproximadamente 20 a 25% dos homens assintomáticos entre 55 e 74 anos⁴³. Os valores de corte de 2,5 ng/mL são apropriados em homens mais jovens, grupo este com valores medianos de PSA inferiores aos homens mais velhos⁴⁵.

O programa de rastreamento do câncer de próstata do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) avaliou 17.571 homens entre janeiro de 2004 e dezembro de 2007. Os critérios para indicação de biópsia foram PSA $\geq$ 4,0 ng/mL ou EDP alterado ou PSA $\geq$ 2,5 ng/mL e relação do PSA inferior aos 15%. Neste período, realizou um total de 1.647 biópsias e diagnosticou 652 (39,6%) casos de CAP, obtendo uma taxa de positividade de 3,7%⁴⁶. Outros estudos realizados com valores de PSA de 4,0 ng/mL como ponto de corte para indicação de biópsia apresentaram taxa de positividade de até 4,9%⁴⁷⁻⁴⁹. A taxa de positividade das biópsias quando o PSA está entre 4,1 e 10,0 ng/mL⁵⁰ é de aproximadamente 25%, pois a principal causa da elevação do PSA nesta faixa intermediária é decorrente de doenças benignas da próstata, como prostatite, hiperplasia prostática benigna e infarto prostático^{2, 29}. Aproximadamente, 20% dos pacientes com hiperplasia prostática benigna apresentaram-se com valores

de PSA superiores aos 4,0 ng/mL⁵¹. Dessa forma, embora o PSA seja considerado um método sensível para identificar os pacientes com risco para o câncer de próstata, sua especificidade é considerada baixa, já que por essa técnica não é possível diferenciar esses pacientes dos que têm alteração do PSA decorrente de doenças não neoplásicas²⁹.

Com o intuito de se aumentar a especificidade dos exames da próstata são utilizados para a indicação de biópsia, além do valor do PSA, dados como idade, etnia, caso de câncer de próstata em parentes de primeiro grau (história familiar de CAP), EDP, ultrassom transretal (USTR), densidade do PSA (que é o valor do PSA sérico total em ng/mL dividido pelo volume prostático em cm³), velocidade de PSA (que é a alteração dos valores de PSA por unidade de tempo) e percentual de PSA livre (constituído pelo PSA circulante que está desacoplado das proteínas séricas) sobre PSA total (rPSA ℓ /t)^{52, 53}. Esses valores, com exceção a rPSA ℓ /t, têm valores preditivos baixos quando utilizados individualmente e não são rotineiramente empregados sozinhos para estimar o risco de biópsia positiva²⁹.

Valores baixos de rPSA ℓ /t estão mais relacionados às suspeitas de câncer de próstata do que os valores mais elevados. A dosagem do PSA livre pode ser especialmente útil para pacientes com níveis moderadamente elevados de PSA, auxiliando na conduta médica para indicação ou não da biópsia⁵⁴.

A rPSA ℓ /t pode aumentar a especificidade do PSA na detecção do câncer⁴⁰, sendo significativa nos pacientes que possuem essa relação inferior a 15%⁵⁵. Não existe ainda um consenso sobre os valores de corte a serem

utilizados, podendo variar de 0,10 a 0,25% em alguns estudos^{44, 56}. Entretanto, acredita-se que valores baixos dessa relação estejam associados às doenças com escores de Gleason e volumes tumorais mais elevados, mesmo quando os valores de PSA são menores que 10,0 ng/mL⁵⁷.

Em estudos com pacientes com até 65 anos, EDP normal e valores de PSA inferiores a 4,0 ng/mL, ou seja, sem critérios para sugerir biópsia, e valores de rPSA ℓ /t inferior a 20%, Rowe e colaboradores encontraram uma taxa de positividade de 13%⁵⁸. Esse valor foi semelhante aos 10,8% detectados por Recker e colaboradores, em homens com PSA entre 1,0 e 3,0 ng/mL e rPSA ℓ /t também inferior a 20%⁵⁹.

Quando detectados pelo EDP e/ou USTR em homens com valor de PSA de até 4,0 ng/mL, pelo menos metade das neoplasias prostáticas apresentam características de alta agressividade, ou seja, escore de Gleason maior ou igual a sete⁶⁰.

A densidade do PSA tem se mostrado como um excelente marcador para indicação de biópsia, especialmente para rebiópsia. Em pacientes com PSA entre 4,0 e 10,0 ng/mL a densidade do PSA pode ter uma capacidade preditiva superior aos valores de PSA, rPSA ℓ /t e velocidade do PSA, com especificidade e sensibilidade de 69% e 77%, respectivamente, quando valor de corte de 0,18 ng/mL.cm³ é utilizado⁶¹.

Outra ferramenta que se tem empregado na detecção do câncer em pessoas com baixos valores de PSA é o cálculo da sua variação durante um determinado tempo, ou seja, velocidade do PSA⁶². A sensibilidade e a

especificidade dos valores de PSA nos pacientes que estão em acompanhamento médico podem ser maximizados quando se utiliza um valor de corte para a sua velocidade de variação da ordem de 0,75 ng/mL/ano⁶³. Embora este valor seja geralmente usado como um marcador de suspeita de câncer de próstata em homens com níveis de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/mL, para os homens com níveis de PSA inferiores a 4,0 ng/mL, as velocidades de PSA entre 0,35-0,4 ng/mL/ano podem ser mais indicáveis⁶⁴. Além disso, a velocidade do PSA pode estar associada ao grau de agressividade do tumor. Valores de velocidade do PSA pré-operatória superior a 0,4 ng/mL/ano estão associados a uma menor chance de CAP patologicamente insignificante a um maior volume tumoral na prostatectomia radical²².

Além de ser utilizada como padrão de indicação de biópsia em homens com valores de PSA baixos, a velocidade do PSA é empregada como preditiva de prognóstico. Um estudo recente mostrou que homens com valores pré-operatórios de PSA inferior a 4,0 ng/mL e velocidade do PSA inferior a 0,4 ng/mL/ano foram duas vezes mais propensos a ter câncer de próstata patologicamente insignificante, em comparação com aqueles com velocidade do PSA superior a 0,4 ng/mL/ano (14% contra 7%, $p=0,02$). Ainda, a chance de um indivíduo ser diagnosticado com um CAP de alto risco aumenta em 50% (risco relativo de 1,49) cada vez que a velocidade de seu PSA excede 0,4ng/mL/ano⁶⁵. Outro estudo evidenciou que valores de velocidade do PSA pré-operatórios superiores a 0,4 ng/mL/ano estão associadas com doença de alto grau ($p=0,008$), margens cirúrgicas positivas ($p=0,003$), invasão da vesícula seminal ($p=0,007$), escore de Gleason ≥ 7 ($p=0,008$) e grande volume tumoral ($p=0,001$) após prostatectomia radical⁶⁴.

Entretanto o seu emprego tem sido contestado por outros autores, uma vez que a velocidade do PSA não melhora os resultados ou a detecção de cânceres mais agressivos. Como a utilização da velocidade do PSA não aumenta a acurácia preditiva do PSA no rastreamento, sugere-se que seria melhor diminuir o valor de corte do PSA em vez de adicionar velocidade do PSA como critério de biópsia⁶⁶.

1.4. Nomograma

Um nomograma é um dispositivo ou modelo que utiliza um algoritmo ou fórmula matemática composto por diversas variáveis com o objetivo de calcular a probabilidade de um evento ou desfecho, otimizado para a acurácia preditiva⁶⁷, e pode ser útil para fins variados, como estimar o risco de uma biópsia prostática positiva, por exemplo. Estes modelos têm a função de quantificar a combinação de vários fatores de risco e, a partir daí, fazer predição probabilística da manifestação de interesse¹. Essa predição refere-se aos indivíduos com aquelas características específicas e não ao total da população de risco^{52, 68, 69}.

Quando se fala em rastreamento para câncer de próstata, muitos homens vivem a perspectiva de uma biópsia prostática após testes alterados e, consequentemente, desejam conhecer as chances de serem portadores dessa doença. Da mesma forma, médicos podem querer estimar a probabilidade de biópsia positiva, quando recomendada¹. Neste contexto, os nomogramas

podem auxiliá-los com eficiência, uma vez que alguns desses modelos podem apresentar melhor capacidade de prever o evento de interesse do que até mesmo especialistas clínicos⁷⁰.

Estudo para elaboração de nomograma para estimar o risco de CAP foi conduzido no Canadá. Neste modelo as variáveis consideradas foram idade, EDP, PSA e rPSA ℓ /t. Nesse estudo foi encontrado valor da área sob a curva (AUC) de características operacionais (ROC) de 0,69 e 0,77 sem e com utilização da rPSA ℓ /t, respectivamente. O trabalho apresentou como limitação a utilização somente de pacientes brancos e de alto risco¹. Também no Canadá, foi realizado outro estudo com 2.700 pacientes, para obtenção de nomograma, com maior número de variáveis. Nesse caso utilizou-se as variáveis idade, etnia, história familiar, sintomas urinários, EDP, PSA e rPSA ℓ /t e o valor da área sob a curva ROC foi de 0,74⁷¹. Outros modelos, como o de Garzotto e colaboradores tiveram como limitação a não utilização de valores de rPSA ℓ /t⁶⁸.

Ainda que o método definitivo para o diagnóstico do câncer de próstata seja a biópsia, este procedimento invasivo de alto custo poderia ser evitado em homens de baixo risco⁵². O emprego de ferramentas que apresentem uma boa acurácia para predizer a presença de câncer podem reduzir o número de biópsias desnecessárias e, conseqüentemente, dor e morbidade^{68, 72}.

Embora haja na literatura alguns modelos desenvolvidos para a estimativa do risco de câncer de próstata^{68, 73-76}, estes podem ter sua acurácia reduzida se utilizada em outras populações alvo⁷⁷ e, conseqüentemente, na população brasileira. Sabe-se que homens de origem africana têm risco maior

de desenvolver câncer de próstata^{2, 78} e estes representaram apenas de 0 a 4,2% dos pacientes utilizados nos estudos^{50, 52, 68}.

Com base nas características das populações utilizadas nos modelos, e no fato de a população brasileira ter alto índice de miscigenação é que foi proposta a elaboração de um nomograma para a estimativa do risco de câncer de próstata na população brasileira, a partir de dados obtidos de rastreamento para o câncer de próstata. Esses dados tendem a retratar com mais fidelidade a realidade populacional.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos principais

- I. Desenvolver nomogramas para estimar a probabilidade de câncer de próstata; e para a probabilidade de câncer de próstata de baixo grau de malignidade (tumor insignificante ou indolente), em pacientes submetidos a um rastreamento oportunístico por meio de Unidade Móvel de Prevenção.
- II. Validar os nomogramas desenvolvidos em uma amostragem aleatorizada da população.

2.2. Objetivo secundário

- III. Elaborar animação gráfica em JavaScript onde se obtenha gráficos informativos das estimativas, a partir de dados clínicos, radiológicos e laboratoriais inseridos pelo usuário.

Casuística e Métodos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal baseado em uma coorte de pacientes atendidos na Unidade Móvel de Prevenção (UMP) do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos entre janeiro de 2004 e dezembro de 2007, que preencheram os critérios de elegibilidade.

3.1. Critérios de inclusão e local de estudo

A população de estudo foi composta pelos homens que atendiam aos seguintes critérios de inclusão:

- homens com idade entre 45 e 80 anos
- com indicação de biópsia prostática após triagem na UMP, segundo critérios de convocação do HCB
- ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles homens que possuíam história de:

- diagnóstico prévio de doença maligna da próstata
- cirurgias prostáticas pregressas

Esses homens foram consultados em 218 cidades da União Federativa (Regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte) (Figura 1).

Figura 1. Estados brasileiros atendidos pelo programa de rastreamento do câncer de próstata do Hospital de Câncer de Barretos.

3.3. Metodologia

3.3.1. A Unidade Móvel de Prevenção

O rastreamento do câncer de próstata do HCB foi realizado por meio de uma Unidade Móvel de Prevenção (UMP). Essa Unidade é constituída por um cavalo mecânico da marca Mercedes-Benz, modelo LS1634, ano de fabricação 2004, e um semirreboque Facchini de 13,5m de comprimento e 2,5m de largura (Figura 2).

O semirreboque foi adaptado e equipado para procedimentos clínicos e cirúrgicos (Figura 2). As viagens foram realizadas com equipe composta por um médico oncologista, uma enfermeira, três auxiliares de enfermagem e um motorista.

Figura 2. Unidade Móvel de Prevenção (a) vista externa; (b) consultório clínico; (c) sala de cirurgia.

A UMP desloca-se até um município mediante agendamento prévio de seu Gestor com o Departamento de Prevenção do HCB. Após o primeiro contato é marcado um treinamento com as enfermeiras do município. Neste treinamento, são passados os pré-requisitos para a visita da UMP, entregues documentos para cadastros de pacientes e instruções de procedimentos. As enfermeiras são orientadas para a convocação dos pacientes, realizada através de folhetos, carros de som, rádios, cartazes e visitas domiciliares, conforme os recursos do município.

Sua capacidade operacional diária média é de 40 atendimentos ginecológicos (com exame de papanicolaou mais 5 colposcopias), 40 exames urológicos (com EDP e coleta de sangue para mensuração do PSA) e 40 exames físicos de pele (incluindo cirurgia ambulatorial e crioterapia).

Os resultados iniciais do rastreamento do câncer de próstata do Hospital de Câncer de Barretos, nesse mesmo período, foram previamente publicados por Faria e colaboradores⁴⁶.

3.3.2. Coleta de PSA e avaliação física na UMP

A coleta do sangue para quantificação do PSA foi realizada previamente à consulta com médico. Duas técnicas de enfermagem realizaram a coleta e encaminharam os pacientes para o atendimento médico na Unidade Móvel, onde foi efetuado EDP.

Para coleta de PSA fez-se necessário que o paciente estivesse em jejum há três horas, não tenha ejaculado nas 48 horas prévias ao exame, não tenha feito uso de supositório, sondagem vesical ou exame digital da próstata há pelo menos três dias, não ter realizado USTR (há sete dias), biopsia prostática (há trinta dias) ou colonoscopia (há quinze dias) e não tenha realizado exercícios de bicicleta (ergométrica ou não), nem equitação nos sete dias que antecederam o exame. A presença de alguma destas condições, da mesma forma que a realização do EDP prévio à coleta do sangue, pode elevar o valor do PSA sérico, induzindo a erro na interpretação dos resultados.

Uma vez coletado, o sangue foi centrifugado por dez minutos a 3.000 rotações por minuto e os frascos foram envolvidos em papel na embalagem plástica com identificação do paciente, da cidade visitada e data do procedimento. Essas embalagens foram armazenadas em caixa térmica de polipropileno com gelo descartável ou em freezer a -20°C.

As embalagens foram encaminhadas ao laboratório de análises clínicas do Hospital de Câncer de Barretos para a quantificação dos níveis de PSA e de sua fração livre. Para tanto utilizou-se o kit PSA total e PSA livre Roche® (Roche Diagnostics GmbH) em equipamento *Roche Elecsys Total Prostate-Specific Antigen (PSA) Assay*. A metodologia utilizada para quantificação do PSA total e PSA livre foi a de imunoensaio eletroquimioluminescente quantitativo.

Os resultados dos exames de sangue e os achados dos exames físicos foram analisados pelos médicos do Departamento de Prevenção dessa

Instituição e os que se mostraram alterados ou suspeitos foram convocados para consulta no HCB.

3.3.3. Critérios do Programa de Rastreamento do Hospital de Câncer de Barretos para indicação da biópsia

Os critérios utilizados pelo Departamento de Prevenção do HCB para o diagnóstico precoce do câncer de próstata e seguimento ambulatorial dos pacientes foram definidos no ano de 2003, ano em que o Departamento iniciou o planejamento de suas atividades. As condutas médicas, bem como os valores de corte para os exames de PSA, $rPSA/t$, densidade do PSA e velocidade do PSA foram fixados com base na literatura disponível na época, com algumas adequações (Figura 3).

No primeiro ano de rastreamento, ou seja, em 2004, era realizada coleta de sangue para o exame do nível de PSA sérico total e o exame digital da próstata. A partir de 2005 foi acrescentada à rotina a mensuração do PSA livre no plasma, para o cálculo da $rPSA/t$.

O EDP considerado suspeito para CAP foi aquele em que o médico examinador encontrou anormalidades na próstata como nodulações, endurecimento, assimetrias ou alterações de outras naturezas que mereciam ser melhor avaliadas, segundo julgamento do especialista.

Pacientes com valores de PSA iguais ou superiores a 4,0 ng/mL ou com PSA entre 2,5 e 3,9 ng/mL e rPSA ℓ /t igual ou inferior a 15% (esse último critério utilizado somente a partir de 2005) foram convocados para consulta no Hospital do Câncer de Barretos e a primeira biópsia prostática guiada por USTR era indicada imediatamente.

Homens apenas com EDP alterado também eram convocados, porém para a realização de novos exames físico (EDP), clínico (PSA) e radiológico (USTR). O USTR foi considerado alterado na presença de nódulos ou áreas hipoecogênicas.

Sendo assim, foram convocados para comparecerem ao HCB para investigação, aqueles homens que apresentaram pelo menos um dos critérios abaixo:

- a. PSA $\geq$ 4,0 ng/mL
- b. EDP suspeito para CAP
- c. PSA entre 2,5 e 3,9 ng/mL, porém com rPSA ℓ /t $\leq$ 15%

3.3.3.1. Primeira consulta no HCB

Os homens encaminhados para o HCB repetiram os exames realizados na UMP e passaram por avaliações de novos critérios (Figura 3). O sangue desses homens era novamente coletado para novo exame de PSA e rPSA ℓ /t e USTR era solicitado e, a critério do médico, novo EDP era realizado. Ao final

avaliou-se os novos valores de PSA e rPSA ℓ /t, a presença de nódulos pelo USTR e EDP e a densidade do PSA. Foram encaminhados para a primeira biópsia aqueles pacientes que apresentaram pelo menos um dos critérios abaixo:

- a. PSA $\geq 4,0$ ng/mL
- b. EDP suspeito para CAP
- c. PSA entre 2,5 e 3,9 ng/mL e rPSA ℓ /t $\leq 15\%$
- d. dPSA $\geq 0,15$ ng/mL.cm³
- e. Nódulo/área hipoeecogênico pelo USTR

3.3.4. Seguimento ambulatorial no HCB

Assim que a primeira biópsia mostrou-se suficiente para o diagnóstico do câncer de próstata esse paciente foi encaminhado para o ambulatório do Departamento de Uro-Oncologia do HCB para as avaliações e tratamentos pertinentes, de acordo com protocolos de tratamento sistêmico internacionais. Os pacientes com biópsias negativas permaneceram em seguimento no ambulatório do Departamento de Prevenção, uma vez que esses apresentaram critérios sugestivos de CAP.

No Departamento de Prevenção esses pacientes com biópsia negativa foram acompanhados semestralmente e novas coletas de PSA foram realizadas e, quando necessário, novos USTRs efetuados. Se alterações em algumas das variáveis indicativas de biópsia (como descritas acima) ou

aumento da velocidade do PSA em mais de 0,75 ng/mL/ano (ou equivalente) fossem detectadas, novos procedimentos eram indicados, podendo, a critério do médico, ser coletado material também da zona transicional prostática. Assim como na primeira biópsia, pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma prostático foram encaminhados ao Departamento de Uro-Oncologia (Figura 3).

As biópsias foram indicadas até o quarto procedimento. No caso de negatividade até a quarta biópsia, o paciente era encaminhado ao Departamento de Uro-Oncologia para ressecção transuretral da próstata e seguimento nesse Departamento.

3.3.5. Métodos diagnósticos

3.3.5.1. Ultrasson Transretal

O procedimento de ultrassonografia foi realizado no Departamento de Radiologia do Hospital de Câncer de Barretos apenas para complementação diagnóstica, e não como ferramenta para rastreamento. Para tanto foi utilizado um sistema de ultrassom Toshiba Nemio 17, equipado com transdutor endocavitário modelo PVF, com frequência de 6.0MHz. A próstata foi medida em 3 dimensões e seu volume foi estimado usando a fórmula $(0,52 [\text{comprimento (cm)} \times \text{largura (cm)} \times \text{Altura (cm)}])$, e os resultados dados foram apresentados em cm^3 .

Figura 3. Fluxograma para indicação de biópsia e seguimento ambulatorial em pacientes submetidos ao rastreamento oportunístico do câncer de próstata em Unidade Móvel de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos.

Onde: CAP=câncer de próstata; EDP=exame digital da próstata; HCB=Hospital de Câncer de Barretos; PSA=antígeno específico prostático; USTR=ultrassom transretal; dPSA=densidade do PSA; vPSA=velocidade do PSA; rPSA/t=relação PSA livre/total.

3.3.5.2. Biópsia Prostática

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia guiada por ultrassonografia, utilizando agulhas de 18 gauge e 25 cm de comprimento. Um mínimo de seis fragmentos foi obtido de cada paciente, podendo chegar até dezesseis quando indicada investigação de áreas suspeitas. Os pacientes com indicação de repetir a biópsia foram submetidos à coleta de dezesseis fragmentos na maioria das vezes, incluindo zona de transição da glândula. Todas as amostras foram fixadas e encaminhadas ao Departamento de Anatomia Patológica, onde foram investigados para a presença de adenocarcinoma.

Os casos positivos foram categorizados segundo a graduação histopatológica de Gleason, que é baseada na disposição, conformação arquitetural e características do crescimento das glândulas prostáticas, desconsiderando-se suas características citológicas. Essa graduação é apresentada em cinco padrões (grau 1 a grau 5) e o escore de Gleason é a soma dos graus predominantes, podendo variar de 2 a 10, onde 2 significa tumor de melhor prognóstico e 10 tumor de pior prognóstico⁷⁹.

3.3.6. Coleta dos dados

Os dados clínicos, radiológicos e patológicos foram coletados dos prontuários dos pacientes atendidos pela UMP entre janeiro de 2004 a dezembro de 2007, seguindo uma ficha de coleta padronizada previamente elaborada (ANEXO I) e digitada em banco de dados no Software IBM® SPSS® Statistics 20.0.1 for Windows (IBM Corporation, Route 100, Somers NY 10589). Esta ficha serviu como fonte de dados de outras pesquisas do Hospital do Câncer de Barretos, e por isso apenas algumas informações foram utilizadas no presente estudo.

Os dados clínicos coletados foram história familiar, escolaridade, idade, realização de EDP pregresso, coleta de PSA pregresso, resultados do EDP, valores de PSA e rPSA/t e número de biópsias realizadas. Os dados radiológicos relevantes ao estudo foram aqueles sobre o volume prostático e achado ultrassonográfico. Por fim, as informações anatomopatológicas utilizadas consistiram em resultado da biópsia, número de fragmentos prostáticos retirados, número de fragmentos positivos e percentual de acometimento tumoral no fragmento positivo.

3.4. Análises Estatísticas

3.4.1. Elaboração do Nomograma

Para a elaboração dos nomogramas, os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro foi constituído pelos casos de biópsia positiva e o segundo pelos casos sem evidência de câncer, caracterizando o grupo de comparação. Potenciais fatores associados ao câncer de próstata foram estudados entre os dois grupos, incluindo idade (variável contínua), história familiar de câncer de próstata em primeiro grau (sim e não), escolaridade (analfabeto, 1 a 8 anos e 9 ou mais anos de estudo), níveis de PSA total (0 a 2,49; 2,50 a 3,99; 4,0 a 9,99 e 10,0 ng/mL ou mais), rPSA/t ($\leq 15\%$ e $> 15\%$), densidade de PSA (0 a 0,09; 0,10 a 0,149; 0,15 a 0,199 e 20,0 ng/mL.cm³ ou mais), achados de USTR (normal ou alterado) e EDP (normal ou suspeito para CAP). Como a velocidade do PSA não foi utilizada como critério para convocação ou indicação de primeira biópsia, mas apenas em casos de rebiópsia (após biópsias negativas), esta variável não foi utilizada nas análises de modelagem. Além disso, poucos homens foram indicados à biópsia segundo esse critério apenas, o que poderia comprometer o valor das análises estatísticas.

Análises de regressão logística binária foram realizadas para analisar o modo como cada um desses fatores em combinação permitiria supor a

presença de câncer de próstata e o câncer de próstata insignificante ou indolente.

Os tumores insignificantes ou indolentes foram classificados segundo Epstein, ou seja, são aqueles tumores de homens com densidade do PSA inferior a $0,15 \text{ ng/mL.cm}^3$, com apenas um fragmento prostático positivo, este com até 50% de acometimento tumoral, e ausência de escore de Gleason 4 e 5 na biópsia⁸⁰.

3.4.2. Modelo logístico

Para o cálculo da probabilidade de câncer de próstata na biópsia, a amostra foi dividida em amostra de treinamento e amostra de validação. Esta divisão é realizada uma vez que os resultados alcançados durante a modelagem com a amostra de treinamento são superestimados em relação à população geral, sendo essa amostra de treinamento utilizada então para estimar os coeficientes. Posteriormente, utiliza-se a amostra de validação como população externa, e assim pode-se inferir sobre a qualidade do ajuste. A construção dos grupos foi realizada sorteando-se aleatoriamente 75% dos casos, sendo estes alocados como amostra de treinamento e o restante como amostra de validação.

Os modelos foram desenvolvidos com base nos parâmetros utilizados no rastreamento do CAP para a convocação de pacientes para a biópsia e características demográficas (escolaridade), onde as variáveis utilizadas para o

desenvolvimento da modelagem e para a validação foram aquelas sugeridas nas diretrizes do HCB, como EDP, história familiar de CAP, idade, PSA, rPSA/t, USTR e densidade do PSA.

Na criação dos modelos todas as variáveis acima descritas foram primeiramente utilizadas e várias combinações dessas foram testadas, até chegar-se ao modelo final. No modelo final permaneceram aquelas variáveis com associação estatisticamente significativa com o evento nas análises univariadas, sendo a combinação dessas variáveis finais do modelo a que representa a melhor discriminação. Na modelagem só são utilizados os casos com valores em todas as variáveis, ou seja, os casos com uma ou mais informações faltantes são excluídos das análises.

A significância estatística foi determinada para um valor de $p < 0,05$.

3.4.3. Capacidade Preditiva

Uma vez ajustado o modelo logístico, existe a necessidade de verificar a qualidade do ajuste. Apesar deste trabalho não ter como objetivo a classificação da unidade amostral em “doente” e “não doente”, mas sim a probabilidade de “estar doente”, utilizou-se tal classificação para mensurar a qualidade do ajuste. Assim, o diagnóstico do ajuste deu-se por meio das métricas de sensibilidade e especificidade e através da construção das Curvas de Características Operacionais (Curvas ROC)⁸¹. Essa é uma ferramenta importante para quantificar e especificar problemas no desempenho de

características utilizadas para o diagnóstico, por permitir estudar a variação da sensibilidade e especificidade para diferentes valores de corte. Tais medidas foram amplamente discutidas por Louzada e colaboradores⁸².

Considerando que o resultado do modelo de regressão logística compreende um escore contínuo, pode-se escolher pontos de corte, de tal forma que se possa classificar os indivíduos em “doente” quando o escore para este indivíduo for maior que o ponto de corte e “não doente” caso contrário. Através desta sistemática, calcula-se a sensibilidade e a especificidade para diferentes pontos de corte, dentro da amplitude dos possíveis valores produzidos. O gráfico que possui a métrica de sensibilidade na ordenada e um menos a especificidade na abscissa para todos os possíveis pontos de corte caracteriza a construção da curva ROC. A área sob a curva ROC corresponde à capacidade de discriminação do ajuste. HOSMER & LEMESHOW (2000, p162) consideram que apenas uma área acima de 0,7 possui discriminação razoável, sendo que se a área estiver entre 0,8 e 0,9 a discriminação é excelente e acima de 0,9 a discriminação é classificada como excepcional⁸³.

3.5. Construção gráfica dos nomogramas

Para a construção dos gráficos dos nomogramas utilizou-se o programa estatístico R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), de domínio público com auxílio do pacote RMS (*Regression Modeling Strategies*)⁸⁴. Neste momento foram atribuídos, com base nos modelos construídos, valores para cada uma das variáveis que apresentaram associação com o risco de CAP e de CAP indolente. A soma dessas pontuações podem ser extrapoladas para uma régua com a probabilidade do evento.

3.6. Programa em JavaScript

Após construção do modelo e sua validação foi montada uma animação para a visualização gráfica das estimativas obtidas para o paciente. A linguagem de formatação utilizada como estrutura básica para o desenvolvimento foi o HTML (*HyperText Markup Language*). O sistema PHP v.5.0 (*Hypertext Preprocesso*) foi utilizado para a programação dos cálculos, com base nas fórmulas estatísticas encontradas após a modelagem. Para a geração dos gráficos foi utilizada a linguagem de programação JavaScript.

Este sistema em linguagem JavaScript está hospedado e disponível no site do Hospital de Câncer de Barretos. Dessa forma, médicos especialistas ou não, que queiram estimar em seus pacientes o risco de uma biópsia prostática

positiva e o risco de ser um câncer indolente, podem fazê-lo a partir de seus computadores pessoais, desde que tenham acesso à internet. Para tanto, basta acessar o link www.hcancerbarretos.com.br/nomograma-prostata e inserir os dados clínicos, radiológicos e laboratoriais de seus pacientes nos campos disponíveis. Um histograma será gerado com valores da probabilidade deste paciente ter CAP e de ser um tumor indolente. A decisão de se realizar a biópsia prostática pode então ser tomada após discussão entre o paciente e seu médico.

3.7. Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos, protocolo número 280/2009 (ANEXO II), e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo 286/11 (ANEXO III). Todos os homens atendidos na UMP assinaram Termo de Consentimento Livre e esclarecido, onde as informações acerca do rastreamento e dos procedimentos a serem realizados estavam claramente apresentadas (Anexo IV).

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

Durante o período compreendido entre janeiro de 2004 e dezembro de 2007, 17.571 homens procuram atendimento na UMP para realização de exames preventivos para o câncer de próstata. Desses, 2.841 (16,1%) apresentaram pelo menos um critério para convocação e foram encaminhados para avaliação no HCB, e 2.291 deles (80,6%) atenderam ao chamado e compareceram ao hospital.

Na chegada dos homens ao Departamento de Prevenção do HCB foram realizadas novas coletas de sangue para confirmação dos valores do PSA e da rPSA μ t. Exame de USTR foi conduzido para avaliação imaginológica da próstata, para mensuração de seu volume e cálculo da densidade do PSA.

Dos homens reavaliados, 1.639 (71,5%) realizaram biópsia prostática no Departamento de Radiologia do HCB. Desses, 326 (19,9%) não atendiam a nenhum dos critérios descritos nas diretrizes do HCB e foram excluídos do estudo. Sendo assim, a população utilizada nas análises de regressão logística e curva ROC foi composta por 1.313 homens que realizaram biópsia prostática por terem pelo menos uma indicação.

Esses homens tinham idade entre 45 e 80 anos (média 66,2; dp 8,4 e mediana 67 anos), de escolaridade predominantemente baixa e proveniente principalmente do Estado de São Paulo e Mato Grosso do Sul (Tabela 1).

Tabela 1. Características sócio-demográficas dos homens submetidos à biópsia prostática no Hospital de Câncer de Barretos

Variável	Categoria	n	%
Escolaridade*	Analfabetos	294	22,4
	EF completo	847	64,5
	EF incompleto	101	7,7
	Ensino médio	42	3,3
	Ensino Superior	24	1,8
Estado	Goiás	49	3,7
	Minas Gerais	101	7,7
	Mato Grosso do Sul	184	14,0
	Mato Grosso	91	6,9
	Rondônia	49	3,7
	São Paulo	839	63,9

Onde: EF = ensino fundamental

*Existem 5 casos ignorados

Durante a triagem realizada previamente à coleta de sangue evidenciou-se que 762 (58,0%) dos homens jamais realizaram EDP, 810 (61,7%) nunca haviam mensurado PSA no sangue e 63 (4,8%) tinham história de CAP em primeiro grau na família. O EDP e a coleta de sangue para mensuração do PSA foram realizados durante a consulta na UMP em todos os homens, e 714 (54,4%) deles apresentaram EDP alterado. O valor do PSA antes da biópsia variou de 0 a 144,0 ng/mL (média de 9,1; dp 14,3 e mediana 5,0 ng/mL) e a rPSA/t variou de 0 a 47% (média de 1,9; dp 7,2 e mediana 15%). Os resultados desses exames estão dispostos categoricamente na Tabela 2.

O volume prostático médio foi de 47,67 cm³ (dp 27,0; mediana 40 cm³) e a densidade do PSA variou de 0 a 20,0 ng/mL.cm³ (média 0,23; dp 0,65 e mediana 0,12 ng/mL.cm³) (Tabela 2).

Os resultados do exame de imagem mostraram-se sem alterações em 594 (45,2%) homens. Nos demais, lesões hipoeecogênicas foram encontrados em 898 (54,8%) homens e lesões hiperecogênicas em 11 (0,7%).

Tabela 2. Achados dos exames clínico, radiológico e laboratorial dos paciente submetidos ao rastreamento do câncer de próstata

Variável	Categoria	n	%
Exame digital da próstata	Normal	599	45,6
	Alterado	714	54,4
PSA (ng/mL)	0 a 2,49	113	8,6
	2,5 a 3,99	227	17,3
	4,0 a 9,99	687	52,3
	≥ 10	286	21,8
rPSA ℓ t (%)	0 a 10,0	1.062	80,9
	10,1 a 15,0	26	2,0
	15,1 a 20,0	30	2,3
	≥ 20,1	37	2,8
	Não mensurados	158	12,0
Densidade PSA* (ng/mL.cm ³)	0 a 0,09	426	32,5
	0,10 a 0,149	349	26,7
	0,15 a 0,199	182	13,9
	≥ 0,20	352	26,9

* Existem 4 casos ignorados

Dos 1.313 pacientes encaminhados para o HCB para a realização da biópsia prostática e que foram incluídos neste estudo, 553 (42,1%) tiveram confirmação histopatológica de adenocarcinoma prostático – 83,9% deles na

primeira biópsia - com escore de Gleason variando entre 5 e 9 (Tabela 3). Os tumores insignificantes ou indolentes foram encontrados em 66 (5,0%) dos casos positivos.

Tabela 3. Resultados histopatológicos da biópsia prostática

Variável	Categoria	n	%
Achado na biópsia	Adenocarcinoma	553	42,1
	ASAP	7	0,5
	Atrofia	59	4,5
	HPB	223	17,0
	Inflamatório	377	28,7
	NIP	1	0,1
	Outros achados	93	7,1
Número de biópsias para confirmação diagnóstica	1	464	83,9
	2	68	12,3
	3	18	3,3
	4	3	0,5
Escore de Gleason	5	16	2,9
	6	361	65,3
	7	139	25,1
	8	34	6,1
	9	3	0,5

Onde: ASAP = Proliferação atípica de pequenas células acinares; HPB = hiperplasia prostática benigna; NIP = neoplasia intra-epitelial prostática.

4.2. Descrição dos grupos

Com o intuito de avaliar a capacidade de cada uma dessas diretrizes indicarem um paciente com suspeita de câncer de próstata para uma biópsia, a área sob a curva ROC foi calculada para cada uma delas individualmente e coletivamente. Assim, obteve-se uma área sob a curva ROC de 0,544 (IC 95% = 0,516 a 0,572) para todos os critérios de convocação do HCB (Figura 4).

Figura 4. Curva ROC para os critérios utilizados para biópsia: PSA $\geq 4,0$ ng/mL e/ou EDP suspeito para CAP e/ou PSA entre 2,5 e 3,9 ng/mL + rPSA/t $\leq 15\%$ e/ou dPSA $\geq 0,15$ ng/mL.cm³ e/ou nódulo hipoeecogênico pelo USTR.

Se apenas os critérios mais utilizados para indicação de biópsia pelos programas de rastreamento internacionais fossem avaliados, ou seja, pacientes com valores de PSA $\geq 4,0$ ng/mL e/ou EDP alterados, a área sob a curva ROC

seria de 0,521 (IC 95% = 0,489 a 0,552) para a capacidade preditiva de CAP para essas duas variáveis (Figura 5).

Figura 5. Curva ROC para os critérios utilizados para biópsia: PSA $\geq$ 4,0 ng/mL e/ou EDP suspeito para CAP

4.3. Estudo de discriminação individual das variáveis

Atualmente, são utilizados como instrumentos para a detecção do câncer de próstata a dosagem dos níveis séricos de PSA (forma livre ou total), EDP e USTR. Com o intuito de avaliar a capacidade de cada uma dessas variáveis discriminarem a probabilidade de câncer de próstata em uma biópsia, juntamente com informação de escolaridade, a curva ROC foi calculada também para cada uma delas (Tabela 4) (Figuras 6 a 13).

Observou-se dessa maneira que as variáveis com a melhor capacidade de discriminar a probabilidade de o indivíduo ter câncer de próstata foram a rPSA ℓ t, com área sob a curva ROC de 0,283 (IC 95% = 0,253 a 0,312) (Figura 10) e a densidade do PSA, com área sob a curva ROC de 0,736 (IC 95% = 0,709 a 0,764) (Figura 12).

Em contrapartida, história de CAP em primeiro grau na família, com área sob a curva ROC de 0,505 (IC 95% = 0,474 a 0,537) (Figura 7) e EDP, com área sob a curva ROC de 0,496 (IC 95% = 0,465 a 0,528) (Figura 13), foram os testes com menor acurácia.

Tabela 4. Área sob a curva ROC para as variáveis associadas ao risco de câncer de próstata.

Modelo	Positivos (n)	Negativos (n)	Área sob a curva	IC 95%	
				Inferior	Superior
Escolaridade	411	570	0,507	0,471	0,544
Câncer Familiar	553	759	0,505	0,474	0,537
Idade	553	760	0,567	0,536	0,598
PSA	553	760	0,646	0,615	0,676
rPSA ℓ t	482	673	0,283	0,253	0,312
USTR	553	759	0,585	0,554	0,616
Densidade PSA	551	758	0,736	0,709	0,764
EDP	553	760	0,496	0,465	0,528

Figura 6. Curva ROC para escolaridade nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.

Figura 7. Curva ROC para CAP familiar nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.

Figura 8. Curva ROC para idade nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.

Figura 9. Curva ROC para valores de PSA nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.

Figura 10. Curva ROC para valores de rPSA/l nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.

Figura 11. Curva ROC para achados do USTR nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.

Figura 12. Curva ROC para valores de densidade do PSA nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.

Figura 13. Curva ROC para achados do EDP nos homens que seguiram as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos para rastreamento do câncer de próstata.

4.4. Elaboração do modelo estatístico para prever risco de câncer de próstata

Para a elaboração do modelo utilizou-se a amostra de treinamento, composta por 985 pacientes e a amostra de validação, composta por 328 pacientes que atendiam aos critérios do HCB. Ao final, só fizeram parte das análises aqueles homens que tinham todos os dados completos no banco de dados, ou seja, 871 na amostra de treinamento e 280 na amostra de validação.

4.4.1. Regressão Logística

4.4.1.1. Amostra de treinamento HCB

Na amostra de treinamento da população com critérios para biópsia segundo o HCB foram utilizados 363 casos positivos de CAP e 508 negativos. Os testes de associação das variáveis mostraram que o melhor modelo para estimar o risco de câncer de próstata é composto pelas variáveis PSA, rPSA ℓ /t, densidade do PSA, USTR e Idade (Tabela 5). Dados de escolaridade e história de CAP familiar não contribuíram significativamente para a estimativa do evento. Todas as variáveis foram categorizadas, com exceção da idade.

Tabela 5. Resultados do modelo de Regressão Logística para estimativa da probabilidade de CAP

Variável	n	Estimativa	Erro Padrão	Wald	p-valor	Odds- ratio	Intervalo de Confiança 95%	
							Inferior	Superior
Densidade do PSA (ng/mL.cm³)								
0 a 0,09	268			64,23	<0,001			
0,10 a 0,149	240	0,578	0,223	6,72	0,010	1,78	1,152	2,758
0,15 a 0,199	128	1,548	0,264	34,29	<0,001	4,70	2,801	7,896
≥ 0,20	235	1,926	0,266	52,26	<0,001	6,86	4,079	11,552
PSA (ng/mL)								
0 a 2,49	41			9,44	0,024			
2,50 a 3,99	166	0,841	0,470	3,20	0,074	2,32	0,923	5,827
4,0 a 9,99	477	0,280	0,469	0,36	0,551	1,32	0,528	3,314
≥10,0	187	0,592	0,512	1,33	0,248	1,81	0,662	4,932
USTR								
Normal	400							
Anormal	471	0,705	0,157	20,28	<0,001	2,03	1,489	2,752
rPSA/t (%)								
≤15	813							
>15	58	-3,064	0,741	17,10	<0,001	0,05	0,011	0,200
Idade (anos)								
	871	0,023	0,011	4,48	0,034	1,02	1,002	1,046
Intercepto								
		-3,560	0,847	17,68	<0,001	0,03		

O conjunto dessas características forneceu uma área sob a curva ROC de 0,766 (IC 95% = 0,734 a 0,797) (Figura 14).

Figura 14. Curva ROC para amostra de treinamento do grupo que seguiu as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos.

4.4.1.2. Amostra de validação HCB

Na amostra de validação da população com critérios para biópsia segundo o HCB foram utilizados 117 casos positivos de CAP e 163 negativos.

Aplicou-se a equação da probabilidade na amostra de validação para verificar a qualidade do ajuste considerando as medidas de capacidade preditiva. Encontrou-se a área sob a curva ROC de 0,737 (IC 95% = 0,678 a 0,796), caracterizando um ajuste razoável (Figura 15).

Figura 15. Curva ROC para amostra de validação do grupo que seguiu as diretrizes do Hospital de Câncer de Barretos.

4.5. Elaboração do modelo estatístico para prever risco de câncer de próstata indolente

4.5.1. Regressão logística para câncer indolente

Na criação do modelo, novamente todas as variáveis (EDP, história familiar, idade, escolaridade, PSA, rPSA ℓ /t, USTR e densidade do PSA) foram

utilizadas e várias combinações foram testadas. No entanto, utilizou-se apenas os casos positivos de câncer de próstata.

4.5.1.1. Amostra de treinamento para câncer indolente

Na amostra de treinamento foram utilizados 485 casos positivos de CAP, sendo 71 (14,6%) casos de CAP indolentes. Os testes de associação das variáveis mostraram que o melhor modelo para estimar o risco de câncer de próstata indolente é composto apenas pela variável categórica PSA (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados do modelo de Regressão Logística obtido para estimativa da probabilidade de CAP indolente.

Variável	n	Estimativa	Erro Padrão	Wald	p-valor	Odds- ratio	Intervalo de Confiança 95%	
							Inferior	Superior
PSA (ng/mL)								
0 a 2,49	52			31,51	<0,001			
2,50 a 3,99	67	0,283	0,407	0,48	0,487	1,33	0,598	2,945
4,0 a 9,99	209	-0,788	0,370	4,54	0,033	0,46	0,220	0,939
≥10,0	157	-2,416	0,552	19,18	<0,001	0,09	0,030	0,263
Intercepto		-0,999	0,313	10,20	0,001	0,37		

O conjunto dessas características forneceu uma área sob a curva ROC de 0,719 (IC 95% = 0,659 a 0,780) (Figura 16).

Figura 16. Curva ROC para amostra de treinamento para estimativa de câncer de próstata indolente.

4.5.1.2. Amostra de validação para câncer indolente

Na amostra de validação foram utilizados 145 casos positivos de CAP, sendo 17 (11,7%) casos de CAP indolentes. A área sob a curva ROC foi de 0,696 (IC 95% = 0,591 a 0,802), caracterizando um ajuste razoável (Figura 17).

Figura 17. Curva ROC para amostra de validação para estimativa de câncer de próstata indolente

4.6. Representação gráfica dos nomogramas

Ao final das análises de regressão logística para estimativa das probabilidades foram construídas as representações gráficas dos nomogramas preditivos para a presença de câncer de próstata de qualquer grau (Figura 18) e de câncer indolente (Figura 19) em pacientes submetidos à biópsia guiada por USTR após rastreamento oportunístico do Hospital de Câncer de Barretos.

Nestes modelos, por exemplo, um homem aos 62 anos de idade, com PSA de 5,3 ng/mL, rPSA/t de 14%, densidade do PSA de 0,20 ng/mL.cm³ e USTR normal teria 42,4% de chance de ter câncer de próstata e 14,3% de chance desse câncer ser indolente.

Figura 18. Nomograma preditivo para a presença de câncer de próstata em pacientes submetidos biópsia guiada por USTR após rastreamento oportunístico do Hospital de Câncer de Barretos.

Figura 19. Nomograma preditivo para a presença de câncer de próstata indolente em pacientes submetidos biópsia guiada por USTR após rastreamento oportunístico do Hospital de Câncer de Barretos.

Discussão

5. DISCUSSÃO

Atualmente, o sucesso do tratamento oncológico, em que os principais desafios são a cura do câncer ou aumento da sobrevida, tem como principal aliado o diagnóstico precoce. A busca ativa na detecção precoce do câncer tornou-se um desafio que vem ganhando expressão notável com os programas de rastreamento, porém, existem controvérsias a respeito da sua efetividade no que tange aos riscos e benefícios decorrentes dessa prática.

Alguns estudos têm demonstrado que o rastreamento do câncer de próstata tem aumentado a sobrevida dos homens com a doença, como os estudos conduzidos no Canadá²², Áustria^{23, 24}, e em algumas cidades europeias (ERSPC)^{26, 27}. Entretanto, seus resultados são antagônicos aos achados nos Estados Unidos (PLCO), onde não se evidenciou redução significativa na mortalidade por CAP após 7 a 10 anos de seguimento²⁵.

Quando analisado detalhadamente, o estudo norte-americano PLCO, que mostrou uma vantagem insignificante na mortalidade por CAP em favor do grupo de controle (Risco relativo 1,13; IC 95% = 0,75 a 1,70), apresenta algumas falhas metodológicas que poderiam colocar em cheque as suas conclusões. No decorrer do estudo, 40% dos homens do grupo controle foram submetidos ao teste do PSA e esse nível de contaminação da amostra chegou a 52% após seis anos¹⁷. O alto índice de rastreamento no grupo controle pode ser a explicação mais contundente para explicar as diferenças dos seus resultados com os do estudo europeu⁸⁵, por exemplo.

Segundo Carlsson e colaboradores, três providências deveriam ser tomadas na esfera do rastreamento do câncer de próstata para maximizar seus benefícios e diminuir seus pontos negativos: 1- evitar o teste do PSA naqueles homens que pouco ou nada se beneficiarão, como nos mais velhos ou naqueles em que o PSA permanece baixo por um longo tempo; 2- não tratar aqueles que não precisam de tratamento, como os portadores de tumores indolentes ou de estadiamento T1 ou T2a; 3- encaminhar os pacientes que precisam de tratamento para centros especializados com grande volume de atendimento, que ofereçam acompanhamento e diminuam as complicações decorrentes do tratamento⁸⁵.

O estudo europeu ERSPC mostrou uma redução do risco relativo acumulado para óbito por CAP de 21% (Risco relativo 0,79; IC 95% = 0,68 a 0,91; $p=0,01$), subindo para 29% após ajuste por não adesão ao programa²⁷. Embora tenha-se demonstrado uma redução na mortalidade por CAP, este fato deu-se às custas de um grande número necessário de pacientes rastreados para evitar uma morte por CAP (1.055 homens rastreados para se evitar uma morte) e, principalmente, ao número necessário de homens a serem tratados para evitar uma morte (37 homens)²⁷. Esse grande número necessário de pacientes a serem tratados podem não justificar a implantação de rastreamento em termos de população, que tem como efeito negativo o sobrediagnóstico e o sobretratamento⁸⁶.

Desta maneira, é importante reconhecer que o rastreamento do câncer de próstata baseado em coletas de PSA e EDP ainda apresenta importantes limitações, uma vez que o PSA é altamente sensível, porém não é câncer-específico e a maioria dos homens com PSA elevado não têm CAP⁴⁵.

Limitações inerentes à sua especificidade levam à biópsia desnecessária em muitos pacientes⁸⁷ e nem todos os homens diagnosticados irão verdadeiramente se beneficiar do tratamento. A dificuldade do rastreamento para essa doença encontra-se em estabelecer protocolos que apresentem alto valor preditivo positivo na estratificação dos indivíduos de alto risco para CAP, pois é a identificação destes homens para a realização da biópsia da próstata que deveria ser o objetivo do rastreamento, o que é muito difícil apenas com os valores séricos de PSA e EDP.

O *Prostate Cancer Prevention Trial*, um estudo fase 3, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foi conduzido com 18.882 homens com 55 anos de idade ou mais nos Estados Unidos para determinar se o tratamento diário com 5,0 mg de finasterida poderia reduzir a prevalência de CAP durante um período de sete anos⁸⁸. Um braço deste estudo investigou a prevalência do CAP em 2.950 homens que usaram placebo e tinham PSA abaixo de 4,0 ng/mL e EDP normal, considerados normais na maioria dos estudos sobre rastreamento. Seus resultados mostraram que a doença pode ser diagnosticada em todos os níveis de PSA, incluindo neoplasias prostáticas de alto risco, sugerindo que o PSA não pode ser o único fator a considerar no momento de selecionar homens para a biópsia da próstata⁸⁹.

Devido a essas deficiências, modelos estatísticos e computacionais foram criados para prever com mais precisão o risco do CAP na biópsia. Estes, por sua vez, ajudam os pacientes a tomarem a difícil decisão sobre a escolha de prosseguir com a biópsia, dados os custos envolvidos no procedimento, a possibilidade de complicações e a possibilidade de diagnosticar câncer clinicamente insignificante⁸⁷.

Apesar de serem mais precisos do que o julgamento médico em determinadas situações, os modelos de predição não podem ser aplicados de forma adequada sem o conhecimento prévio de seus pontos fortes e fracos. O primeiro passo na avaliação de um modelo de predição é examinar a sua exatidão ou a sua acuidade para discriminar o ponto de interesse, neste caso, o risco de CAP e CAP indolente em uma biópsia prostática. Uma das maneiras de se realizar esta tarefa é por meio da análise dos valores da área sob a curva ROC, a medida mais frequente de precisão para modelos preditivos no diagnóstico de câncer de próstata⁸⁷.

Os modelos mais utilizados para este fim são os nomogramas, pois apresentam inúmeras vantagens para o médico como: variáveis podem ser contínuas ou categóricas, sua representação gráfica simples de sistemas complexos leva a uma melhor comunicação entre médicos e pacientes, utilizam análises estatísticas familiares para a maioria dos médicos e podem ser utilizados em computadores pessoais quando disponíveis gratuitamente para download⁸⁷. O desenvolvimento de nomogramas com a inclusão de outras variáveis além da dosagem isolada do PSA tem ganhado notoriedade na seleção de indivíduos que verdadeiramente apresentam maior risco para o desenvolvimento da doença.

Nomogramas foram usados para prever uma ampla gama de resultados para quase todas as doenças malignas dentro do âmbito da oncologia urológica. Neste cenário muitos modelos foram desenvolvidos para predição de invasão de vesícula seminal⁹⁰⁻⁹², extensão extracapsular da lesão^{93, 94}, comprometimento linfonodal⁹², rebiópsia⁹⁵⁻⁹⁷, estadiamento patológico⁹⁸⁻¹⁰⁰, recorrência da doença^{100, 101}, sobrevida¹⁰², número ideal de fragmentos na

biópsia¹⁰³, aumento do escore de Gleason entre a biópsia e a prostatectomia radical¹⁰⁴ e muitos outros. Outros utilizam marcadores biológicos, como o PCA3, que não são ainda empregados na prática dos rastreamentos brasileiros^{105, 106}. Entretanto, atentou-se nessa discussão apenas àqueles trabalhos conduzidos com o intuito de se predizer o risco de CAP e de CAP indolente em momento pré-biópsia prostática.

Sabe-se que um modelo ideal para a estimativa de um evento deveria ser generalizado, o que significa que as previsões de uma coorte devam ser comparáveis aos de outras coortes. Se este não for generalizável, então ele deve ser aplicado apenas para os homens que tenham as mesmas características daqueles sobre os quais o modelo foi originalmente baseado⁸⁷.

Todas essas características levaram à proposta do desenvolvimento de uma ferramenta que fosse capaz de estimar o risco do câncer de próstata em pacientes que passam por rastreamento oportunístico no Brasil. Este nomograma utiliza várias características clínicas e radiológicas junto aos valores de PSA, aumentando a sua acurácia. O modelo preditivo desenvolvido no presente estudo permite uma avaliação individualizada do risco de câncer de próstata e do risco de doença indolente para os homens que são candidatos à biópsia da próstata.

Como este estudo fora conduzido em uma extensa coorte de homens provenientes de diferentes regiões do Brasil que passaram por rastreamento oportunístico do CAP, acredita-se que o modelo desenvolvido tenha reprodutibilidade na população geral do país. Além disso, ele é fácil de ser utilizado e inclui calculadores de risco em tempo real na internet com interfaces

gráficas (ANEXOS V e VI), como alguns modelos disponíveis para populações de outros países^{75, 76, 107}.

O objetivo do trabalho foi avaliar dentro de uma mesma população qual a melhor combinação de variáveis deveria ser utilizada para a predição do CAP e então criar modelos que reúnam essas características. Viu-se que todos os critérios do programa de rastreamento do câncer de próstata do HCB utilizados juntos tiveram baixa acurácia, com valor da área sob a curva ROC de 0,544 (IC 95% = 0,516 a 0,572). Entretanto, os critérios do HCB mostraram-se ligeiramente mais eficientes do que se fossem utilizados apenas os critérios de convocação preconizados por diversos órgãos, como PSA $\geq 4,0$ ng/mL e/ou EDP alterado. A associação dessas duas variáveis mostrou valor de área sob a curva ROC de 0,521 (IC 95% = 0,489 a 0,552).

Os nomogramas desenvolvidos no HCB apresentaram a melhor acurácia entre todas as associações testadas. Com valores da área sob a curva ROC de 0,737 (IC 95% = 0,678 a 0,796) e 0,696 (IC 95% = 0,591 a 0,802) para a predição do risco do CAP e para o risco de CAP indolente, respectivamente, esses modelos tiveram ajustes considerados razoáveis.

Vários modelos para predizer o risco de CAP foram publicados na literatura internacional, sendo Eastham e colaboradores os primeiros a desenvolverem esse tipo de ferramenta, no final dos anos 90⁷³. Neste estudo foram incluídos 700 homens com PSA inferior a 4,0 ng/mL e com EDP alterados. As variáveis utilizadas na modelagem foram valores de PSA, idade e etnia, sendo que o PSA foi o único preditor independente de biópsia da próstata positiva na análise multivariada. O valor da área sob a curva ROC foi

de 0,75. Importante ressaltar que boa parte deste estudo foi realizada durante as fases iniciais da era do PSA, e o padrão de biópsia utilizado foi o sextante, o que pode limitar a aplicabilidade atual deste nomograma⁸⁷, uma vez que este padrão de biópsia pode não ser adequado para detecção do CAP¹⁰⁸.

O primeiro nomograma desenvolvido com população proveniente de rastreamento que se tem conhecimento foi publicado em 2002 na Finlândia¹⁰⁹. Neste estudo, foram utilizados dados de 758 homens com idade entre 55 e 67 anos com valores de PSA entre 4,0 e 20,0 ng/mL. No estudo rPSA ℓ /t, PSA, volume prostático e EDP foram estatisticamente significativos na predição do CAP. Entretanto, houve várias limitações significativas neste estudo. Eles não informaram as medidas de validação do modelo, precisão, sensibilidade ou especificidade. Além disso, eles não converteram a equação de risco da multivariada para o formato gráfico, o que limita sua aplicabilidade clínica⁸⁷.

Valores semelhantes de área sob a curva ROC foram encontrados por Garzotto e colaboradores no estudo conduzido em Portland, Estados Unidos⁶⁸. Neste estudo, com 1.239 pacientes com valores de PSA inferiores aos 10,0 ng/mL passaram por EDP e foram submetidos ao procedimento de biópsia guiada por USTR e no mínimo 6 fragmentos foram extraídos. Na análise de regressão logística multivariada, os preditores estatisticamente significativos para a detecção do CAP nesta coorte foram EDP, achado do USTR, densidade do PSA e idade. A acurácia do nomograma também foi medida pela área sob a curva ROC, com valor de 0.73. Valores de sensibilidade e especificidade para pacientes com 10% ou mais de chance de terem CAP segundo o modelo foram de 92% e 24%, respectivamente. Algumas limitações do presente estudo foram

o fato de que o grupo era composto predominantemente de homens brancos, com apenas 4,2% de homens afroamericanos, e a não mensuração do percentual do PSA livre, para adicionar ao modelo.

Diferentemente do que acontece com a maioria dos nomogramas, onde uma única população é utilizada no seu desenvolvimento e validação, Karakiewicz e colaboradores desenvolveram um modelo com dados de três coortes distintas, onde a maioria desses homens foi encaminhada para biópsia prostática em decorrência de valores de PSA e rPSA ℓ /t alterados e EDP suspeito. A primeira coorte foi composta por 4.193 homens avaliados com biópsias sextantes guiadas por USTR em Montreal, Canadá, após coleta de PSA e EDP. A segunda coorte foi composta por 514 pacientes também de Montreal, Canadá, que foram submetidos aos mesmos procedimentos dos demais pacientes, porém fora acrescentada a coleta do PSA livre. A terceira e última coorte consistia de 1.762 homens provenientes de Hospital Universitário de Hamburg-Eppendorf, na Alemanha. Esses homens tinham critérios para biópsia sextante de próstata, e dados de PSA, PSA livre e EDP foram coletados. Nenhum homem com PSA superior a 50,0 ng/mL foi inserido no estudo. A coorte de 4.193 homens de Montreal foi utilizada para desenvolver um nomograma para prever a probabilidade de CAP usando dados de idade, EDP e PSA. A coorte de Hamburgo de 1.762 homens foi usada para a validação deste nomograma e, posteriormente, para desenvolver um outro nomograma para prever a probabilidade de CAP com as mesmas variáveis acrescidas dos valores de rPSA ℓ /t. Finalmente, este nomograma foi validado na coorte de Montreal, de 522 homens. O nomograma construído com base na idade, EDP, PSA e rPSA ℓ /t mostrou-se com acurácia superior ao nomograma

usando a idade, EDP e PSA, com valores de área sob a curva ROC de 0,77 (IC 95% = 0,72 a 0,81) e 0,69 (IC 95% = 0,68 a 0,72), respectivamente¹. Este estudo teve como limitações a omissão de informações sobre etnia e praticamente todos os homens utilizados foram brancos. Outra limitação do estudo foi o padrão sextante de biópsia prostática utilizado para a confirmação anatomopatológica da doença, que se mostrou menos eficiente do que biópsias com maior número de fragmentos⁸⁷.

Nos Estados Unidos, um estudo foi conduzido com a população do *Prostate Cancer Prevention Trial* para a construção de um nomograma para o risco de CAP na biópsia (*Prostate Cancer Prevention Trial derived Cancer Risk Calculator* - PCPT-CRC). Nas análises foram incluídos todos os 5.519 homens biopsiados do braço que recebia placebo e que se submeteram a um teste de PSA e EDP dentro de 1 ano após a biópsia, assim como uma coleta de PSA adicional durante os 3 anos antes da biópsia, para o cálculo de sua velocidade. Nas análises multivariadas, as variáveis PSA, história familiar, EDP e biópsia prévia apresentaram associação estatisticamente significativa com o risco de CAP. Velocidade do PSA e dados de etnia não melhoraram a predição de risco de câncer de próstata e o modelo final apresentou área sob a curva ROC de 0,70. Neste mesmo estudo, um outro modelo foi construído para a estimativa de doença de alto grau de malignidade. Nesta segunda análise mostraram-se como fatores preditivos as variáveis PSA, EDP, idade, etnia e biópsia prévia e a área sob a curva ROC foi de 0.69⁷⁶.

Estudo transversal foi conduzido com 2.700 homens com valores de PSA entre 4,0 e 50,0 ng/mL e/ou EDP alterado submetidos a uma biópsia da próstata na Universidade de Toronto, Canadá, mais 408 voluntários com níveis

normais de PSA ($<4,0$ ng/mL). O objetivo da investigação era a elaboração de um nomograma para avaliar o risco de CAP e de CAP de alto grau de malignidade (escore de Gleason ≥ 7). Fatores como idade, história familiar, etnia, sintomas urinários, PSA, rPSA ℓ t e EDP foram incorporadas ao modelo. Dos 3.108 homens, 1.304 (42,0%) foram diagnosticados com CAP e entre os 408 homens com PSA normal, 99 (24,3%) também tiveram CAP diagnosticados pela biópsia. Todos os fatores de risco foram importantes preditivos para CAP na análise multivariada e área sob a curva ROC do nomograma para estimativa do risco de CAP de qualquer grau de malignidade foi de 0,74 (IC 95% = 0,71 a 0,81) e de 0,77 (IC 95% = 0,74 a 0,81) para o nomograma para CAP de alto grau⁷¹.

No ano seguinte, Krane e colaboradores utilizaram para a elaboração de seu modelo de regressão logística dados de 3.624 homens que participaram da primeira rodada de rastreamento no programa *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*¹¹⁰. Todos os pacientes realizaram biópsia sextante da próstata por apresentarem PSA $\geq 4,0$ ng/mL, e/ou EDP alterado e/ou USTR alterado. A área sob a curva para o modelo foi de 0,79⁷⁵.

Recentemente, um nomograma para estimar o risco de um homem de ter CAP ou CAP de alto grau em uma primeira biópsia foi desenvolvido em Cleveland, nos Estados Unidos. A indicação para biópsia prostática foi determinada por achados suspeitos no EDP e/ou pelo nível elevado de PSA. No estudo, 1.551 homens que tinham um nível de PSA de até 10,0 ng/mL, foram submetidos ao procedimento diagnóstico e 606 (39,1%) deles tiveram confirmação anatomopatológica de CAP. Para a elaboração do nomograma

foram utilizadas informações sobre idade, história familiar de CAP, PSA, percentagem de PSA livre, etnia e achados do EDP. Os modelos finais mostraram valores de área sob a curva ROC de 0,73 (IC 95% = 0,71 a 0,76) e de 0,71 (IC 95% = 0,69 a 0,74) para a predição do risco de CAP e do risco de CAP de alto grau¹¹¹. Os achados daquele estudo foram muito semelhantes ao deste estudo, porém algumas limitações importantes devem ser destacadas. Uma limitação consiste na natureza retrospectiva da coleta dos dados e de ter sido desenvolvido em uma instituição com a população local, e talvez este modelo possa não funcionar tão bem em populações diferentes. Além disso, o estudo inclui pacientes de faixas etárias não estabelecidas, com valores de PSA de no máximo 10,0 ng/mL e consideraram apenas resultados na primeira biópsia, o que pode levá-los à perda de dados decorrentes de biópsias falso-negativas, por exemplo.

Como a incidência de câncer de próstata entre os homens asiáticos é menor do que entre os homens no Ocidente, nomogramas baseados em populações ocidentais não podem ser diretamente aplicadas naquela população. Por esse motivo pesquisadores japoneses desenvolveram um modelo preditivo (programa para assistência da incidência histológica de carcinoma na biópsia - CHIBA) que incorpora dados clínicos e laboratoriais da clínica geral para detectar câncer de próstata em sua população. Dados foram coletados prospectivamente de 834 pacientes com critérios de indicação de biópsia e que foram submetidos a tal procedimento no Hospital Universitário de Chiba e no Hospital Geral de Asahi. As variáveis independentes significativas para a detecção de carcinoma no presente estudo foram PSA, rPSA/t, resultados do DRE, volume da próstata, e idade do paciente. A área sob a

curva ROC para esta população foi de 0.81. Se apenas aqueles pacientes com probabilidades estimadas de carcinoma da próstata superiores a 10% fossem biopsiados, o modelo diagnosticaria 90% de todos os doentes com CAP (sensibilidade), poupando 32% dos doentes sem carcinoma da próstata de sofrer um procedimento desnecessário (especificidade). Em geral, a utilização deste modelo iria reduzir o número total de biópsias da população masculina japonesa de 26%¹¹².

Alguns anos depois, na cidade de Asahi, Japão, um novo nomograma fora construído para a população japonesa, mas agora para homens com valores de PSA inferiores a 10,0 ng/mL. Neste novo estudo 1.037 homens provenientes de um rastreamento do CAP no Hospital Geral de Asahi foram utilizados para a construção de um nomograma para estimativa do risco de CAP. Informações sobre idade, PSA, rPSA/t, volume da próstata e achados do EDP mostraram-se como fatores preditivos estatisticamente significativos e foram utilizados na construção do modelo. A área sob a curva ROC para esta população foi de 0.73. Da mesma maneira que no estudo precursor, o modelo apresentou sensibilidade de 90% e especificidade de 26% para os pacientes com probabilidades de CAP superiores a 10%. Em geral, a utilização deste nomograma poderia reduzir o número total de biópsias da população masculina japonesa em 7,8%¹¹³.

À medida que a taxa de detecção de CAP de baixo grau, de lesões pequenas e localizadas vêm aumentando nos últimos anos, é importante distinguir tumores indolentes daqueles que são potencialmente letais se não tratados¹¹⁴. Atualmente, os tratamentos ativos como a prostatectomia radical,

radioterapia externa e braquiterapia, continuam sendo o padrão-ouro para o câncer de próstata localizado. No entanto, não importa a opção de tratamento escolhido, há sempre uma possibilidade de disfunção sexual e urinária¹¹⁴. Além disso, diagnóstico de tumores indolentes está associado a um alto custo decorrente de biópsias, tratamentos desnecessários e também ao tratamento dos efeitos adversos, que diminuem a qualidade de vida desses pacientes⁷.

Dos 1.313 pacientes que foram encaminhados para o HCB para a realização da biópsia prostática e foram incluídos no estudo, 553 (42,1%) tiveram confirmação histopatológica de adenocarcinoma prostático, sendo que 66 (5,0%) dos casos positivos eram tumores indolentes. Em um rastreamento populacional, espera-se que de 6 a 50% dos tumores diagnosticados sejam indolentes^{64, 115, 116}, e oferecer as terapias invasivas disponíveis para esses homens é questionável em termos de qualidade de vida e custo-efetividade¹¹⁷.

Menos de 20% dos homens com escore de Gleason menor que 7 morrerão de CAP ao longo de um período de 20 anos. Já aqueles homens com escore de Gleason acima dos 7 apresentam uma taxa de mortalidade específica pela doença superior aos 60%. Para os homens que têm uma expectativa de vida global de 20 anos é importante oferecer estimativas precisas sobre as características biológicas do tumor, para fornecer-lhes conselhos sobre estratégia de tratamento¹⁸. Há evidências emergentes de que tais pacientes podem ser tratados com segurança dentro de protocolos de vigilância ativa, onde são monitorados frequentemente com valores de PSA e suas variantes¹¹⁸.

Dado o aumento do número de diagnósticos de CAP e as preocupações crescentes com o tratamento excessivo (*overtreatment*), o desenvolvimento de ferramentas mais eficientes na predição de câncer de próstata indolente coloca-se em alto nível de prioridade¹⁸.

Assim, em 2003 Kattan e colaboradores desenvolveram nomogramas para prever câncer de próstata clinicamente insignificante com base nas análises sistemáticas dos resultados das biópsias¹¹⁹. Os dados foram coletados de 1.022 pacientes que passaram por prostatectomia radical, sendo 572 na Baylor College of Medicine, nos Estados Unidos, e 450 no Hospital Universitário de Hamburg-Eppendorf, na Alemanha. Após critérios de exclusão (PSA pré-tratamento >20,0 ng/mL, escore de Gleason primário ou secundário de 4 ou 5 na biópsia, os fragmentos positivos maiores que 50% de acometimento tumoral, total de câncer em fragmentos de biópsia superior a 20 mm ou tecido benigno em todos os fragmentos com menos de 40 mm), 409 pacientes foram analisados. O estudo gerou três nomogramas preditivos para câncer indolente. O primeiro contou com dado sobre PSA, escores de Gleason primário e secundário e estágio clínico da doença e a área sob a curva ROC foi de 0.64, mas quando informações sobre volume da próstata e percentual de fragmentos positivos foram adicionadas esse valor subiu para 0.74. Ao último modelo foram acrescentadas informações sobre extensão do tumor e de tecido não tumoral e a área sob a curva ROC subiu para 0.79. Apesar de uma boa acurácia, os últimos modelos não podem evitar biópsias desnecessárias, uma vez que informações sobre a patologia prostática devem ser fornecidas para os cálculos das probabilidades.

Estudo conduzido em uma coorte de pacientes biopsiados no ambulatório de urologia do Hospital da Universidade de Keio, em Tóquio, Japão, teve como objetivo desenvolver e validar um nomograma que incorpora dados clínicos pré-biópsia para prever câncer de próstata significativo (ou não-indolente). Foram incluídos nas análises 620 pacientes com valores de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/mL ou com EDP alterado e PSA até 10,0 ng/mL, dos quais 165 (26,6%) tiveram confirmação anatomopatológica de CAP e 129 realizaram prostatectomia. Das lesões avaliadas após cirurgia, 22 (17%) foram consideradas como CAP indolentes. Na análise de regressão logística multivariada, os resultados do EDP, rPSA/t e densidade do PSA para zona transicional foram fatores dependentes significativos para a predição de CAP significativo. A área sobre a curva ROC para a detecção de câncer significativo foi de 0,831⁷. Entretanto, o modelo apresenta algumas limitações, como um baixo número de pacientes e por ter sido desenvolvido em homens com valores de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/mL ou com EDP alterado e PSA inferior a 10,0 ng/mL. Além disso, este modelo pode não ser aplicável na população brasileira, haja visto que as características das populações brasileira e japonesa são bastante distintas.

Na Coreia, dados de 1.471 homens biopsiados em 14 diferentes centros foram utilizados na construção de um nomograma para a predição de câncer de próstata indolente. Neste estudo, PSA, volume da próstata (USTR), estadiamento clínico, escore de Gleason, taxa de fragmentos positivos e percentual máximo de tumor encontrado na biópsia foram observados como preditores independentes para a presença de CAP indolente. O valor da área sob a curva ROC para o poder de discriminação na coorte de validação foi de

0,771¹¹⁴. Apesar de um ajuste razoável deste modelo, ele é difícil de ser empregado e não tem a mesma aplicabilidade que o modelo desenvolvido no HCB, que tem como intenção evitar biópsias desnecessárias. No estudo coreano o paciente obrigatoriamente deve passar pelo procedimento de biópsia, para que possua todas as informações indispensáveis para o cálculo do risco de CAP indolente.

A necessidade de informações provenientes da biópsia em nomogramas para estimativa de tumores de baixo risco foram também desenvolvidas por outros autores¹²⁰⁻¹²³. Alguns estudos acrescentaram dados de exames radiológicos de alto custo, como ressonância nuclear magnética e espectroscopia, para predizer o risco de CAP indolente¹²⁴. Estes modelos divergem ao proposto no presente trabalho, uma vez que seu objetivo é evitar que o paciente se submeta à biópsia prostática sem necessidade, com informações decorrentes da prática clínica urológica de rotina.

O desafio com os nomogramas é que eles são frequentemente uma análise retrospectiva de um determinado grupo de pacientes. Este problema pode ser solucionado pela validação em uma coorte externa, testando e confirmando, ou não, sua aplicabilidade na população em geral.

Alguns estudos publicados tiveram como objetivo validar em suas populações nomogramas previamente publicados. Na França, um estudo foi conduzido para validar os nomogramas PCPT-CRC (*Prostate Cancer Prevention Trial derived Cancer Risk Calculator*)⁷⁶, SWOP-PRI (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer derived Prostate Risk Indicator*)^{75, 107} e de Montreal¹ em um grupo de 708 pacientes que foram

encaminhados para o Hospital Pitié-Salpêtrière com EDP anormal e/ou nível de PSA acima de 4,0 ng/mL. Esses homens realizaram biópsias guiadas por USTR e 667 (94,2%) pacientes foram considerados na análise final. Todos os parâmetros de predição utilizados nos três modelos foram coletados prospectivamente e as variáveis finais avaliadas foram raça, idade, nível de PSA, EDP, USTR, volume da próstata, história familiar, percentual de PSA livre, e presença ou ausência de CAP no exame histológico formal. De todos os pacientes incluídos, 384 (57,5%) tiveram CAP confirmado pela biópsia. A comparação do desempenho (área sob a curva ROC) dos três nomogramas revelou que o modelo de Montreal proporciona a maior precisão preditiva ($p=0,03$). Os valores de área sob a curva ROC foram de 0,58 (IC 95% = 0,54 a 0,62), 0,68 (IC 95% = 0,63 a 0,72), 0,72 (IC 95% = 0,68 a 0,76) e 0,79 (IC 95% = 0,76 a 0,82) para PSA sozinho, PCPT-CRC, SWOP-PRI, e Montreal, respectivamente. Nesta validação o nomograma de Montreal apresentou precisão preditiva, segundo método de DeLong, de 7 a 11% maior do que as outras duas¹²⁵.

Também com o intuito de validar os nomogramas de PCPT-CRC e SWOP-PRI em população portuguesa, um estudo foi realizado no Hospital de Braga, Portugal, com 390 pacientes submetidos à biópsia prostática em decorrência de um EDP alterado e/ou valores elevados de PSA. Destes homens, 155 (39,7%) foram diagnosticados com CAP. Neste estudo, as áreas sob as curvas ROC para a precisão dos nomogramas de SWOP-PRI e PCPT-CRC foram de 0,77 (IC 95% = 0,728 a 0,823; $p<0,001$) e 0,69 (IC 95% = 0,645 a 0,749; $p<0,001$), respectivamente. A comparação da diferença entre as áreas sob as curvas ROC utilizando o método de DeLong revelou um aumento da

precisão de predição de 7,96% para o nomograma de SWOP-PRI em comparação ao de PCPT-CRC ($p=0,002$)¹²⁶.

Algumas limitações de ferramentas para estimativa de CAP baseadas em PSA já são conhecidas e devem ser consideradas, uma vez que a utilização desses nomogramas pode levar a sobre e subnotificação da doença¹²⁷. Embora todos os nomogramas tenham limitações, eles representam um método para formular uma predição mais individualizada de um determinado evento, como o risco de CAP, por exemplo, do que pode ser obtido por simples agrupamento de pacientes em categorias de risco com base em um número limitado de variáveis¹²⁸.

Apesar de ter-se optado por utilizar informações que não sejam corriqueiramente disponíveis em um rastreamento, como USTR, por exemplo, o intuito deste estudo foi desenvolver para a população brasileira um modelo que tivesse a melhor acurácia possível para predição do risco de CAP e de CAP indolente, para que biópsias desnecessárias fossem evitadas. Alguns autores defendem que a utilização dessas informações possam prejudicar a praticidade e facilidade do uso do nomograma¹¹¹, mas acredita-se que a facilidade da utilização de um modelo seja menos importante do que sua maior capacidade de evitar procedimentos invasivos desnecessários.

Apesar de alguns estudos mostrarem que os homens brancos têm menor chance de desenvolver CAP do que os afrodescendentes americanos¹²⁹, neste estudo optou-se por não utilizar informações étnicas em virtude da ampla discussão acerca da classificação racial no Brasil e da miscigenação de sua população.

As limitações do presente estudo consistem no fato da não utilização de informações sobre índice de massa corpórea, uma vez que alguns estudos encontraram associação estatisticamente significativa entre o excesso de peso e a chance de CAP com escore de Gleason maior que 7¹³⁰. Outra limitação foi a ausência de informações sobre hormonioterapias prévias e o uso de finasterida. A finasterida é um inibidor 5-alfa-redutase que tem se mostrado como um agente quimiopreventivo para o CAP¹³¹, podendo reduzir o seu risco em aproximadamente 25%⁸⁹. Entretanto, apesar dos benefícios inerentes dessa medicação, o seu uso para a prevenção do CAP é muito baixo¹³².

No momento em que o programa de rastreamento do câncer de próstata do HCB foi iniciado não havia a ambição de criar modelos preditivos de qualquer natureza. Por esse motivo muitos dados que se julgavam serem importantes para o enriquecimento do estudo, como informações sobre índice de massa corpórea, hormonioterapia e uso de finasterida, não foram coletados naquele momento.

Todas as informações necessárias para os cálculos dos riscos são facilmente obtidas na prática clínica urológica, sendo que sua utilização pelos médicos de todo o Brasil, que pode ser feita por meio de qualquer computador com acesso à internet, pode ajudá-los na decisão final para indicação de biópsia prostática somente para aqueles pacientes que realmente necessitem.

Essa ferramenta mostra o risco individual de CAP para cada paciente, sendo mais efetiva que métodos tradicionais de indicação de biópsia, o que pode evitar biópsias desnecessárias e, assim, riscos e desconfortos decorrentes do procedimento. Além disso, por ter sido desenvolvido e validado

em população brasileira com representantes de diversos estados, espera-se que esse modelo possa ser utilizado por urologistas de todo o território nacional.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

- I. O presente estudo disponibiliza um modelo preditivo que permite a quantificação do risco de câncer de próstata e câncer de próstata indolente em homens submetidos ao rastreamento oportunístico por um método fácil e prático, podendo alcançar resultados com uma precisão superior aos critérios tradicionais de indicação de biópsia.
- II. A validação dos modelos em população distinta da utilizada para a sua elaboração mostrou que esses nomogramas apresentam precisão razoável.
- III. Os nomogramas desenvolvidos podem ser acessados por qualquer pessoa em um computador com acesso à internet, fornecendo informações importantes para auxiliar o urologista na indicação de biópsia prostática de seus pacientes, individualmente.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1930-4.
2. Wilt TJ. Prostate cancer: epidemiology and screening. *Rev Urol*. 2003;5 Suppl 6:S3-9.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
5. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010 Mar;46(4):765-81.
6. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008 Jul;44(10):1345-89.
7. Ohigashi T, Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, Nakashima J, Oya M. Predicting the probability of significant prostate cancer in Japanese men with serum prostate-specific antigen less than 10 ng/mL: development of a novel pre-biopsy nomogram. *Int J Urol*. 2010 Mar;17(3):274-80.
8. Nam RK, Zhang WW, Trachtenberg J, Seth A, Klotz LH, Stanimirovic A, et al. Utility of incorporating genetic variants for the early detection of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Mar 1;15(5):1787-93.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
10. World Health Organization (WHO). Cancer mortality and morbidity: Situation and trends. Geneva, Switzerland: Global Health Observatory (GHO); 2012 [17/10/2012]; Available from: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer_text/en/.
11. Brasil. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro/RJ: Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer; 2007.

12. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int*. 2002 Jul;90(2):162-73.
13. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006 Jan-Feb;56(1):11-25; quiz 49-50.
14. Arcangeli S, Pinzi V, Arcangeli G. Epidemiology of prostate cancer and treatment remarks. *World J Radiol*. 2012 Jun 28;4(6):241-6.
15. Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Registro Hospitalar de Câncer. São Paulo/SP: FOSP; 2012.
16. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Tobias-Machado M, et al. Comparison of clinical and pathologic findings of prostate cancers detected through screening versus conventional referral in Brazil. *Clin Genitourin Cancer*. 2011 Dec;9(2):104-8.
17. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
18. Bangma CH, Roobol MJ, Steyerberg EW. Predictive models in diagnosing indolent cancer. *Cancer*. 2009 Jul 1;115(13 Suppl):3100-6.
19. Roemeling S, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, Steyerberg EW, Schroder FH. Nomogram use for the prediction of indolent prostate cancer: impact on screen-detected populations. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2218-21.
20. Klotz L. Cancer overdiagnosis and overtreatment. *Current Opinion in Urology*. 2012;22(3):203-9.
21. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 2004 May 15;59(3):311-8.
22. Hanley JA. Mortality reductions produced by sustained prostate cancer screening have been underestimated. *J Med Screen*. 2010;17(3):147-51.
23. Oberaigner W, Horninger W, Klocker H, Schonitzer D, Stuhlinger W, Bartsch G. Reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, after introduction of prostate-specific antigen testing. *Am J Epidemiol*. 2006 Aug 15;164(4):376-84.
24. Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, Klocker H, Bektic J, Schafer G, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health*. 2012 Feb;57(1):57-62.

25. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials*. 2000 Dec;21(6 Suppl):251S-72S.
26. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
27. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981-90.
28. Murphy AM, McKiernan JM, Olsson CA. Controversies in prostate cancer screening. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1822-4.
29. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
30. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2232-41.
31. Brawley OW, Gansler T. Introducing the 2010 American Cancer Society prostate cancer screening guideline. *CA Cancer J Clin*. 2010 Mar-Apr;60(2):68-9.
32. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2011 Jan-Feb;61(1):8-30.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for detection, prevention & risk reduction: Prostate Cancer Early Detection. Version 2.2012. Fort Washington, PA: NCCN; 2012.
34. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5;149(3):185-91.
35. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012 May 21.
36. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2012.
37. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):61-71.

38. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rastreamento para o Câncer da Próstata: Diretrizes. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2012.
39. Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). Diretrizes SBU. Guidelines ESU: Módulo IV - Uro-oncologia. Rio de Janeiro, RJ: SBU; 2012 [agosto de 2012]; Available from: <http://www.sbu.org.br/?diretrizes>.
40. Harrell FE, Jr., Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep*. 1985 Oct;69(10):1071-77.
41. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b605.
42. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Jayachandran J, Robertson CN, Moul JW. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(4):371-6.
43. Roobol MJ. Algorithms, nomograms and the detection of indolent prostate cancer. *World J Urol*. 2008 Oct;26(5):423-9.
44. Luboldt HJ, Swoboda A, Borgermann C, Fornara P, Rubben H. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie*. 2001 Feb;24(1):33-7.
45. Amling CL, Catalona WJ, Klein EA. Deciding whom to biopsy. *Urol Oncol*. 2010 Sep-Oct;28(5):542-5.
46. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. *Urology*. 2010 Nov;76(5):1052-7.
47. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283-90.
48. Dini LI, Koff WJ. [Profile of prostate cancer at the general hospital of Porto Alegre]. *Rev Assoc Med Bras*. 2006 Jan-Feb;52(1):28-31.
49. Grubb RL, 3rd, Pinsky PF, Greenlee RT, Izmirlian G, Miller AB, Hickey TP, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int*. 2008 Dec;102(11):1524-30.
50. Kawakami S, Koga F, Fujii Y, Saito K, Yamamoto S, Tatokoro M, et al. History of malignancy is a predictor of prostate cancer detection: incorporation into a pre-biopsy nomogram. *Int J Urol*. 2008 Dec;15(12):1055-60.

51. Stamey TA, Chen Z, Prestigiacomo A. Serum prostate specific antigen binding alpha 1-antichymotrypsin: influence of cancer volume, location and therapeutic selection of resistant clones. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1510-4.
52. Djavan B, Remzi M, Zlotta A, Seitz C, Snow P, Marberger M. Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):921-9.
53. Kamoi K, Babaian RJ. Advances in the application of prostate-specific antigen in the detection of early-stage prostate cancer. *Semin Oncol*. 1999 Apr;26(2):140-9.
54. Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2427-34.
55. Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, Berger AP, Rehder P, Bartsch G, et al. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int*. 2005 Nov;96(7):995-8.
56. Collins GN, Alexandrou K, Wynn-Davies A, Mobley S, O'Reilly P H. Free prostate-specific antigen 'in the field': a useful adjunct to standard clinical practice. *BJU Int*. 1999 Jun;83(9):1000-2.
57. Visapaa H, Hotakainen K, Lundin J, Ala-Opas M, Stenman UH. The proportion of free PSA and upgrading of biopsy Gleason score after radical prostatectomy. *Urol Int*. 2010;84(4):378-81.
58. Rowe EW, Laniado ME, Walker MM, Patel A. Prostate cancer detection in men with a 'normal' total prostate-specific antigen (PSA) level using percentage free PSA: a prospective screening study. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1249-52.
59. Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, Stamm B, Lehmann K, Tscholl R. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng./ml. combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience. *J Urol*. 2001 Sep;166(3):851-5.
60. Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):806-12.
61. Chen CS, Wang SS, Li JR, Cheng CL, Yang CR, Chen WM, et al. PSA density as a better predictor of prostate cancer than percent-free PSA in a repeat biopsy. *J Chin Med Assoc*. 2011 Dec;74(12):552-5.
62. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology*. 2002 Jun;59(6):889-93; discussion 93-4.

63. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*. 1994 Oct;152(4):1163-7.
64. Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, Kan D, Catalona WJ. Can prostate specific antigen velocity thresholds decrease insignificant prostate cancer detection? *J Urol*. 2010 Jan;183(1):112-6.
65. Carter HB, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ. Prostate-specific antigen velocity risk count assessment: a new concept for detection of life-threatening prostate cancer during window of curability. *Urology*. 2007 Oct;70(4):685-90.
66. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*. 2012 Jul 1;5(4):162-8.
67. Slawin KM, Diblasio CJ, Kattan MW. Minimally Invasive Therapy for Prostate Cancer: Use of Nomograms to Counsel Patients about the Choice and Probable Outcome of Therapy. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 4:S3-8.
68. Garzotto M, Hudson RG, Peters L, Hsieh YC, Barrera E, Mori M, et al. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels ≤ 10 ng/mL. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1417-22.
69. Cox J, Amling CL. Current decision-making in prostate cancer therapy. *Curr Opin Urol*. 2008 May;18(3):275-8.
70. Chun FK, Karakiewicz PI, Huland H, Graefen M. Role of nomograms for prostate cancer in 2007. *World J Urol*. 2007 Apr;25(2):131-42.
71. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3582-8.
72. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2115-20.
73. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology*. 1999 Oct;54(4):709-13.
74. Karakiewicz PI, Hutterer GC. Predictive models and prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2008 Feb;5(2):82-92.
75. Kranse R, Roobol M, Schroder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate*. 2008 Nov 1;68(15):1674-80.

76. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Apr 19;98(8):529-34.
77. Utsumi T, Kawamura K, Suzuki H, Kamiya N, Imamoto T, Miura J, et al. External validation and head-to-head comparison of Japanese and Western prostate biopsy nomograms using Japanese data sets. *Int J Urol.* 2009 Apr;16(4):416-9.
78. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ.* 2009;338(may28 1):b605-b.
79. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1988 Dec;12(12):897-906.
80. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994;271(5):368-74.
81. Pushing the science of prostate screening. *Cancer Discov.* 2012 Jul;2(7):OF1.
82. Walsh PC. Re: Prostate-Specific Antigen Velocity (PSAV) Risk Count Improves the Specificity of Screening for Clinically Significant Prostate Cancer. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):430-1.
83. Schilling D, Todenhofer T, Hennenlotter J, Schwentner C, Fehm T, Stenzl A. Isolated, disseminated and circulating tumour cells in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2012 Jul 10.
84. Harrell FE. RMS: Regression Modeling Strategies. R package version 3.6-0. 2011.
85. Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M, Eastham J, Scardino P, Lilja H, et al. Prostate Cancer Screening: Facts, Statistics, and Interpretation in Response to the US Preventive Services Task Force Review. *Journal of Clinical Oncology.* 2012.
86. Schroder FH, Roobol MJ. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol.* 2010 Jul;58(1):46-52.
87. Herman MP, Dorsey P, John M, Patel N, Leung R, Tewari A. Techniques and predictive models to improve prostate cancer detection. *Cancer.* 2009 Jul 1;115(13 Suppl):3085-99.
88. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):215-24.

89. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239-46.
90. Zorn KC, Capitanio U, Jeldres C, Arjane P, Perrotte P, Shariat SF, et al. Multi-institutional external validation of seminal vesicle invasion nomograms: head-to-head comparison of Gallina nomogram versus 2007 Partin tables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Apr 1;73(5):1461-7.
91. Ohori M, Kattan MW, Yu C, Matsumoto K, Satoh T, Ishii J, et al. Nomogram to predict seminal vesicle invasion using the status of cancer at the base of the prostate on systematic biopsy. *Int J Urol*. 2010 Jun;17(6):534-40.
92. Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Peschel RE, Partin AW, Gross CP. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol*. 2010 Jan;183(1):105-11.
93. Satake N, Ohori M, Yu C, Kattan MW, Ohno Y, Miyakawa A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting extracapsular extension in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol*. 2010 Mar;17(3):267-72.
94. Chung JS, Choi HY, Song HR, Byun SS, Seo S, Song C, et al. Preoperative nomograms for predicting extracapsular extension in Korean men with localized prostate cancer: a multi-institutional clinicopathologic study. *J Korean Med Sci*. 2010 Oct;25(10):1443-8.
95. Sakura M, Kawakami S, Ishioka J, Fujii Y, Yamamoto S, Iwai A, et al. A novel repeat biopsy nomogram based on three-dimensional extended biopsy. *Urology*. 2011 Apr;77(4):915-20.
96. Moussa AS, Jones JS, Yu C, Fareed K, Kattan MW. Development and validation of a nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session in the era of extended prostate sampling. *BJU Int*. 2010 Nov;106(9):1309-14.
97. Rochester MA, Pashayan N, Matthews F, Doble A, McLoughlin J. Development and validation of risk score for predicting positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy in a UK population. *BMC Urol*. 2009;9:7.
98. Roach M, 3rd. Predicting pathologic stage, nomograms, and clinical judgment: don't miss the forest for the trees! *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Feb 1;73(2):325-6.
99. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1095-101.

100. Hinev AI, Anakievski D, Kolev N, Marianovski V, Hadjiev V. Validation of pre- and postoperative nomograms used to predict the pathological stage and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J BUON*. 2011 Apr-Jun;16(2):316-22.
101. Kattan MW, Yu C, Salomon L, Vora K, Touijer K, Guillonneau B. Development and validation of preoperative nomogram for disease recurrence within 5 years after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2011 Feb;77(2):396-401.
102. Kattan MW, Cuzick J, Fisher G, Berney DM, Oliver T, Foster CS, et al. Nomogram incorporating PSA level to predict cancer-specific survival for men with clinically localized prostate cancer managed without curative intent. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):69-74.
103. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1256-60; discussion 60-1; author reply 61.
104. Imamoto T, Utsumi T, Takano M, Komaru A, Fukasawa S, Suyama T, et al. Development and External Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Significant Gleason Sum Upgrading among Japanese Patients with Localized Prostate Cancer. *Prostate Cancer*. 2011;2011:1-6.
105. Perdoni S, Cavadas V, Di Lorenzo G, Damiano R, Chiappetta G, Del Prete P, et al. Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):81-7.
106. Bourdounis A, Papatsoris AG, Chrisofos M, Efsthathiou E, Skolarikos A, Deliveliotis C. The novel prostate cancer antigen 3 (PCA3) biomarker. *Int Braz J Urol*. 2010 Nov-Dec;36(6):665-8; discussion 9.
107. The Prostate Cancer Research Foundation (SWOP). Your Prostate Cancer Risk Calculator. Rotterdam: European Association of Urology; 2012 [junho 2012]; Available from: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/>.
108. Miyake H, Kurahashi T, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Improved accuracy for predicting the Gleason score of prostate cancer by increasing the number of transrectal biopsy cores. *Urol Int*. 2007;79(4):302-6.
109. Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Maattanen L, Rannikko S, et al. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol*. 2002 Jun;41(6):619-26; discussion 26-7.
110. de Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer*. 2002 Mar 10;98(2):268-73.

111. Zaytoun OM, Kattan MW, Moussa AS, Li J, Yu C, Jones JS. Development of Improved Nomogram for Prediction of Outcome of Initial Prostate Biopsy Using Readily Available Clinical Information. *Urology*. 2011;78(2):392-8.
112. Suzuki H, Komiya A, Kamiya N, Imamoto T, Kawamura K, Miura J, et al. Development of a nomogram to predict probability of positive initial prostate biopsy among Japanese patients. *Urology*. 2006 Jan;67(1):131-6.
113. Kawamura K, Suzuki H, Kamiya N, Imamoto T, Yano M, Miura J, et al. Development of a new nomogram for predicting the probability of a positive initial prostate biopsy in Japanese patients with serum PSA levels less than 10 ng/mL. *Int J Urol*. 2008 Jul;15(7):598-603.
114. Chung JS, Choi HY, Song HR, Byun SS, Seo SI, Song C, et al. Nomogram to predict insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in Korean men: a multi-center study. *Yonsei Med J*. 2011 Jan;52(1):74-80.
115. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):902-6.
116. Postma R, Schroder FH, van Leenders GJ, Hoedemaeker RF, Vis AN, Roobol MJ, et al. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)--Section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening. *Eur Urol*. 2007 Jul;52(1):89-97.
117. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Aug 3;97(15):1132-7.
118. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2359-64; discussion 64-5.
119. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1792-7.
120. Nakanishi H, Wang X, Ochiai A, Trpkov K, Yilmaz A, Donnelly JB, et al. A nomogram for predicting low-volume/low-grade prostate cancer: a tool in selecting patients for active surveillance. *Cancer*. 2007 Dec 1;110(11):2441-7.
121. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, Walz J, Suardi N, Capitanio U, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):701-9.

122. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):104-9; discussion 9-10.
123. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. *Eur Urol*. 2003 May;43(5):455-60.
124. Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, Pucar D, Kuroiwa K, Chen HN, et al. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int*. 2007 Apr;99(4):786-93.
125. Ouzaid I, Yates DR, Hupertan V, Mozer P, Chartier-Kastler E, Haertig A, et al. A direct comparison of the diagnostic accuracy of three prostate cancer nomograms designed to predict the likelihood of a positive initial transrectal biopsy. *The Prostate*. 2012;72(11):1200-6.
126. Oliveira M, Marques V, Carvalho AP, Santos A. Head-to-head comparison of two online nomograms for prostate biopsy outcome prediction. *BJU Int*. 2011 Jun;107(11):1780-3.
127. Kirby RS, Fitzpatrick JM, Irani J. Prostate cancer diagnosis in the new millennium: strengths and weaknesses of prostate-specific antigen and the discovery and clinical evaluation of prostate cancer gene 3 (PCA3). *BJU Int*. 2009 Feb;103(4):441-5.
128. Gotto GT, Cronin AM, Laudone VP. Important considerations in the clinical use of preoperative prostate cancer predictive nomograms. *Eur Urol*. 2010 Oct;58(4):637-8.
129. Yanke BV, Carver BS, Bianco FJ, Jr., Simoneaux WJ, Venable DD, Powell IJ, et al. African-American race is a predictor of prostate cancer detection: incorporation into a pre-biopsy nomogram. *BJU Int*. 2006 Oct;98(4):783-7.
130. Major JM, Klonoff-Cohen HS, Pierce JP, Slymen DJ, Saltzstein SL, Macera CA, et al. Prostate cancer postoperative nomogram scores and obesity. *PLoS One*. 2011;6(2):e17382.
131. Vickers AJ, Savage CJ, Lilja H. Finasteride to prevent prostate cancer: should all men or only a high-risk subgroup be treated? *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1112-6.
132. Goetzl MA, Holzbeierlein JM. Finasteride as a chemopreventive agent in prostate cancer: impact of the PCPT on urologic practice. *Nat Clin Pract Urol*. 2006 Aug;3(8):422-9.

Anexos

ANEXO I

FICHA ORGANIZADA RASTREAMENTO CÂNCER DE PRÓSTATA

A. Nome: _____

B. Identificação: / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ /

C. Prontuário: / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ /

D. Idade: / ____ / ____ / / ____ / ____ /

E. Data da consulta no Hospital: / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ /

F. Cidade: _____ G Estado _____

H. Escolaridade: _____ (Ignorado)

I. Toque retal prévio: (0) ausente (1) presente (9) Ign / ____ /

J. PSA prévio: (0) ausente (1) presente (9) Ign / ____ /

L. Antecedente de câncer familiar: (0) ausente (1) presente (9) Ign / ____ /

M. Antecedente de câncer próstático familiar: (0) ausente (1) presente (9) Ign / ____ /

N. História clínica / ____ / ____ / ____ /

(0) normal (1) prostatismo (2) neoplasia (3) prostatite (5) outra: _____ (9) Ignorado..... / ____ / ____ /

SC1. Exame físico prostático: / ____ / ____ / ____ /

(0) normal (1) prostatismo (2) neoplasia (3) nódulo fibroelástico (4) nódulo tumoral (5) prostatite

(6) outro: _____ (9) Ignorado

SC1 Data da consulta – Unidade Móvel: SC1 ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ /

SC1 PSA total 1: / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ /

SC1 PSA livre 1: / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ /

SC1 Relação PSA LT: / ____ / ____ / % / ____ / ____ / %

Q. Valor do PSA HC total: / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / (se 1º sem L/T) / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ /

R. Relação PSA HC livre/total: / ____ / ____ / % / ____ / ____ / %

S. Ultrassonografia trans-retal – volume prostático: / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ /

T. Volume = / ____ / x / ____ / x / ____ / (0) não realizado

U. Ultrassonografia trans-retal – achado: / ____ / ____ / ____ /

(0) não realizado (1) normal (2) nódulo/área hipoeoica (3) nódulo hiperecoico

V. Foto (0) sem ultrasom (1) ausente (2) presente / ____ /

W. PSA total (0) não (1) sim / ____ /

X. PSA livre/total (0) não (1) sim (9) sem relação L/T..... / ____ /

Y. Toque retal alterado (0) não (1) sim / ____ /

Z. Valor da dPSA: / ____ / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ / ____ /

AA. dPSA (critério para BX) (0) não (1) sim / ____ /

AB. USTR (0) não (1) sim / ____ /

AC. vPSA (0) não (1) sim 1ª (2) sim demais / ____ /

AD. Número de fatores relacionados a biópsia: / ____ / / ____ /

AE. Data da biópsia 1ª: / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ /

AF. Necessidade de estudo imuno-histoquímico para diagnóstico do tumor: (0) não (1) sim / ____ /

FICHA ORGANIZADA RASTREAMENTO CÂNCER DE PRÓSTATA

AG. Achado principal biópsias: / ____ / ____ / ____ /

(0) não realizado (1) hiperplasia (2) processo inflamatório (4) PIN: _____ (6) Adenocarcinoma acinar

(7) outro: _____ (8) Hiperplasia Atípica de pequenos ácinos (9) Atrofia

AH. Número de biópsias necessárias para o diagnóstico: / ____ / / ____ /

AI. Necessidade de biópsia de zona transicional: (0) não (1) sim / ____ /

AJ. Zona transicional positiva: (0) não (1) sim / ____ /

AL. Número de fragmentos da primeira biópsia: / ____ / / ____ /

AM. Número de fragmentos da segunda biópsia: / ____ / / ____ /

AN. Número de fragmentos da terceira biópsia: / ____ / / ____ /

AO. Número de fragmentos da quarta biópsia: / ____ / / ____ /

AP. Número de fragmentos da quinta biópsia: / ____ / / ____ /

AQ. Número total de fragmentos para o diagnóstico: / ____ / / ____ /

AR. Número total de fragmentos positivos (última biópsia +): / ____ / / ____ /

AS. Percentagem fragmento positivo: / ____ / / ____ /

AT. Data da biópsia diagnóstica: / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ /

AU. Valor do PSA total ao diagnóstico (vPSA): / ____ / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ /

AV. Gleason total: / ____ / = / ____ / + / ____ / (0) sem biópsia/ sem tumor / ____ /

AW. Gleason após prostatectomia / ____ / = / ____ / + / ____ / (0) não foi realizado prostatectomia / ____ /

AX. Exame de imagem: (0) Não realizado (1) RNM (2) TC (3) USTR (4) Ecograf. Abdominal / ____ / ____ / ____ /

AY. Estadiamento cT: (0) sem tumor / ____ /

AZ. Estadiamento cN: (0) Nx (1) N0 (2) N1= linfonodos não avaliados (3) Sem tumor / ____ /

BA. Estadiamento cM: . (0) Mx/sem tumor (1) M0 (2) M1 / ____ /

BB. Estadio clínico: cT ____ cN ____ cM ____ G ____ / ____ /

(I) T1a N0M0G1 (II) Até T2 N0M0Gx (III) T3N0M0Gx (IV) T4/N1/M1/Gx (9) Ign

BC. Tratamento: / ____ /

(0) sem tumor (1) não realizado (2) radioterapia (3) PTR (4) orquiectomia (5) HT

(6) outro: _____ (7) LDN (8) W-W

BD. pT _____ BE. pN _____ BF. pM _____

BG. Estadiamento Patológico: / ____ /

(0) 0 (1) I (2) II (3) III (4) IV (5) ignorado (6) não submetido a prostatectomia

BH. Estado atual da paciente: / ____ /

(1) vivo sem doença (2) vivo com doença (3) tratamento fora

(4) óbito por CA (5) óbito por outra causa (6) perda de seguimento

BI. Data da última consulta: / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ /

BJ. Data do levantamento: / ____ / ____ / ____ / / ____ / ____ / ____ /

ANEXO II

Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos

Comitê de Ética em Pesquisa
CEP

Para: Thiago Buosi Silva

De: Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 17/12/2009

Projeto de Pesquisa: **280/2009**

Prezado (a) Senhor (a),

Vimos, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou em reunião ordinária de 17/12/2009 o projeto de pesquisa **280/2009** : **“Desenvolvimento e validação de Nomogramas para Estimar os Riscos de Câncer de Próstata e de Câncer de Próstata de Baixo e Alto Grau de Malignidade”** e decidiu que o mesmo encontra-se **“Aprovado”**

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP, relatórios semestrais e final, bem como possíveis emendas e novos termos de consentimento livre e esclarecido, notifique qualquer evento adverso sério ocorrido no centro e novas informações sobre a segurança do estudo a fim de se fazer o devido acompanhamento.

Atenciosamente,

Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos

ANEXO III

Carta de aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da USP

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **08.07.11** tomou ciência do Projeto nº **286/11** intitulado **“DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE NOMOGRAMAS PARA ESTIMAR OS RISCOS DE CÂNCER DE PRÓSTATA E DE CÂNCER DE PRÓSTATA DE BAIXO E ALTO GRAU DE MALIGNIDADE”**, vinculado à pós-graduação do Departamento de Radiologia e Oncologia, que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos, onde o projeto será executado.

Pesquisador(a) Responsável: Thiago Buosi Silva

Pesquisador(a) Executante : André Lopes Carvalho

CEP-FMUSP, 08 de julho de 2011.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO IV

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CDG

11

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 nas principais formas de detecção precoce de alteração prostática. Aconselha-se a realização do exame de toque e o PSA a partir dos 50 até os 69 anos de idade. 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.

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 V

Página na internet com o calculador de risco

Estimativa do risco

câncer de próstata

[Câncer de Próstata](#) | [Prevenção](#) | [Recomendações](#) | [Antígeno Prostático Específico \(PSA\)](#) | [Nomograma](#)

Programa de rastreamento do câncer de próstata.

O Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos iniciou suas atividades no ano de 1994, com um dos mais simples exames preventivos, o colpocitológico, para o diagnóstico do câncer do colo do útero. Em seguida, programas de rastreamento para o câncer de mama, pele e próstata foram instituídos, este último no final de 2003.

O rastreamento do câncer de próstata do Hospital de Câncer de Barretos é realizado por meio de Unidades Móveis, que visitam inúmeras cidades de vários estados do Brasil.

Os exames preventivos, como exame digital da próstata e coleta de sangue para mensuração do PSA são oferecidos aos homens de 45 a 80 anos de idade.

São convocados para consulta no Hospital de Câncer de Barretos aqueles homens com pelo menos um dos parâmetros abaixo:

- Nódulos ou alterações na próstata pelo exame digital
- PSA igual ou superior a 4,0ng/mL
- PSA superior a 2,5ng/mL e relação do PSA livre/total inferior a 15%

A biópsia para confirmação diagnóstica poderá, então, ser solicitada pelo médico do Hospital.

Thiago Buosi Silva, PhD
Hospital de Câncer de Barretos - Department of Cancer Prevention

Página inicial (home)

Estimativa do risco

câncer de próstata

Câncer de Próstata

Prevenção

Recomendações

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Nomograma

Câncer de Próstata

O câncer de próstata (CAP) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. No Brasil, é a neoplasia mais frequente na população masculina, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma, e a segunda causa de morte por câncer em homens. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) são estimados 60.180 novos casos para 2012, o que representa 62 casos para cada 100.000 habitantes. Sua maior incidência no Brasil ocorre na região Sudeste (78/100.000 habitantes).

Atualmente, a etiologia do câncer de próstata é desconhecida, mas seu risco está associado à etnia, idade, região geográfica e história familiar de câncer prostático. Acredita-se, também, que pessoas que possuem dietas ricas em gordura, carne vermelha e produtos lácteos têm mais chances de desenvolver esse tipo de neoplasia, e aqueles que possuem hábito de se alimentar com soja, derivados de tomate (ricos em licopenos), selênio e vitamina E apresentam associação inversa, ou seja, menor chance de desenvolver câncer de próstata.

Thiago Buosi Silva, PhD

Hospital de Câncer de Barretos - Department of Cancer Prevention

Aba “Câncer de Próstata”

Estimativa do risco

câncer de próstata

Câncer de Próstata

Prevenção

Recomendações

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Nomograma

Prevenção

Teoricamente, a detecção precoce do câncer de próstata pode levar à cura, uma vez que pacientes provenientes de rastreamento apresentam mais lesões menores e menos agressivas.

Atualmente, a melhor maneira de se detectar a doença em estágio inicial de desenvolvimento, quando suas chances de cura são próximas de 100%, é pelo rastreamento do CAP por meio de exames de Antígeno Prostático Específico (PSA) e exame digital da próstata (EDP).

Thiago Buosi Silva, PhD

Hospital de Câncer de Barretos - Department of [Cancer](#) Prevention

Aba “Prevenção”

Estimativa do risco

câncer de próstata

Câncer de Próstata

Prevenção

Recomendações

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Nomograma

Recomendações

No Brasil ainda não existe concordância acerca das diretrizes para realização dos exames de PSA e EDP e indicação de biópsia.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, os homens que anseiem realizar os exames de rastreamento espontaneamente devem ser instruídos por seus médicos sobre os riscos e benefícios associados a esta prática.

A Sociedade Brasileira de Urologia é a favor da realização do rastreamento com exame de PSA anual e exame digital da próstata (EDP) em homens de 50 a 80 anos, ou a partir dos 45 anos, se o sujeito tiver parentes de primeiro grau com diagnóstico de câncer de próstata.

Thiago Buosi Silva, PhD

Hospital de Câncer de Barretos - Department of [Cancer](#) Prevention

Aba “Recomendações”

Estimativa do risco

câncer de próstata

Câncer de Próstata

Prevenção

Recomendações

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Nomograma

Antígeno Prostático Específico (PSA)

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células prostáticas, tornando-se um componente do plasma do sêmen. Sua função é liquefazer o coágulo seminal que se forma na ejaculação liberando os espermatozoides. Atualmente, é o biomarcador mais utilizado para rastreamento de câncer de próstata no mundo, em virtude de sua alta sensibilidade, fácil dosagem e baixo custo.

Atualmente os valores de corte para o PSA mais utilizados variam de 3,0 a 4,0 ng/mL, os quais resultam em encaminhamento de aproximadamente 20 a 25% dos homens assintomáticos entre 55 e 74 anos para realização de biópsia. Os valores de corte de 2,5 ng/mL são apropriados em homens mais jovens.

Thiago Buosi Silva, PhD

Hospital de Câncer de Barretos - Department of Cancer Prevention

Aba “Antígeno Prostático Específico (PSA)”

Estimativa do risco

câncer de próstata

Câncer de Próstata

Prevenção

Recomendações

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Nomograma

Nomograma

Um nomograma é um dispositivo ou modelo que utiliza uma fórmula matemática com o objetivo de calcular a probabilidade de um evento, como estimar o risco de uma biópsia prostática positiva, por exemplo. Estes modelos têm a função de quantificar a combinação de vários fatores de risco e, a partir daí, fazer predição probabilística da manifestação de interesse

Quando se fala em rastreamento para câncer de próstata, muitos homens vivem a perspectiva de uma biópsia prostática após testes alterados e, consequentemente, desejam conhecer as chances de serem portadores dessa doença. Da mesma forma, médicos podem querer estimar a probabilidade de biópsia positiva, quando recomendada. Neste contexto, os nomogramas podem auxiliá-los com eficiência, uma vez que alguns desses modelos podem apresentar melhor capacidade de prever o evento de interesse do que até mesmo especialistas clínicos.

Calcule o risco de câncer de próstata

Thiago Buosi Silva, PhD

Hospital de Câncer de Barretos - Department of Cancer Prevention

Aba “Nomograma”

ANEXO VI

Cálculo da probabilidade de câncer de próstata e câncer de próstata indolente

Exemplo: homem de 65 anos, PSA=8,0ng/mL; PSA livre=1,0ng/mL; volume da próstata=32cm³; USTR anormal

Estimativa do risco

câncer de próstata

[Câncer de Próstata](#) | [Prevenção](#) | [Recomendações](#) | [Antígeno Prostático Específico \(PSA\)](#) | [Nomograma](#)

Embora existam em outros países modelos desenvolvidos para a estimativa do risco de câncer de próstata, estes foram desenvolvidos em populações distintas e podem ter sua acurácia reduzida se comparada com a população brasileira.

Apresentamos aqui o primeiro Nomograma brasileiro para estimativa do risco de câncer de próstata e câncer de próstata indolente, o qual foi desenvolvido com base nas características da nossa população, a partir de dados obtidos de um programa de rastreamento para o câncer de próstata.

Insira os dados nos campos abaixo

Idade: intervalo (45 - 80)

PSA total (ng/mL):

PSA livre (ng/mL):

Volume Prostático (cm³):

Ultrassonografia: ☐ Normal ☒ Anormal

Leia a renúncia antes de Cálculo.

☒ Li a isenção de responsabilidade.

Calcular

Thiago Buosi Silva, PhD
Hospital de Câncer de Barretos - Department of [Cancer](#) Prevention

Calculando o risco de câncer de próstata e câncer de próstata indolente

Resultados

Probabilidade de câncer de próstata: **69,97%**

Probabilidade de câncer de próstata indolente: **14,34%**

Estimativa do risco

câncer de próstata

[Câncer de Próstata](#) | [Prevenção](#) | [Recomendações](#) | [Antígeno Prostático Específico \(PSA\)](#) | [Nomograma](#)

Embora existam em outros países modelos desenvolvidos para a estimativa do risco de câncer de próstata, estes foram desenvolvidos em populações distintas e podem ter sua acurácia reduzida se comparada com a população brasileira.

Apresentamos aqui o primeiro Nomograma brasileiro para estimativa do risco de câncer de próstata e câncer de próstata indolente, o qual foi desenvolvido com base nas características da nossa população, a partir de dados obtidos de um programa de rastreamento para o câncer de próstata.

Thiago Buosi Silva, PhD
Hospital de Câncer de Barretos - Department of [Cancer](#) Prevention

Resultado final dos cálculos de risco