Eliney Ferreira Faria

**O estudo do impacto do rastreamento no estadiamento clínico dos portadores
de câncer de próstata**

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

Área de Concentração: Oncologia
Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Faria, Eliney Ferreira

O estudo do impacto do rastreamento no estadiamento clínico dos portadores de
câncer de próstata / Eliney Ferreira Faria. -- São Paulo, 2010.

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

Programa de Oncologia.

Orientador: André Lopes Carvalho.

Descritores: 1.Neoplasias da próstata 2.Programas de rastreamento

3.Unidades móveis de saúde

USP/FM/DBD-245/10

Dedicatória

Aos meus pais, **Eli e Cidinha**, que em toda a minha vida foram exemplos de força, “garra”, bom caráter, e sempre me apoiaram em todos os momentos, participando de todas as minhas conquistas. Eles sempre me deram motivação e amor, e são meus verdadeiros heróis;

A minha irmã, **Naraney**, pelo companheirismo e motivação na carreira, e ao meu cunhado **Luis**, sempre pelo exemplo de serenidade nos momentos difíceis;

A minha esposa, **Camila**, pela dedicação, companheirismo, ajuda, amor e principalmente pela paciência nesta caminhada exaustiva da pós-graduação.

Agradecimentos

Aos pacientes dos Hospitais de Câncer de Barretos, que possibilitaram a realização deste estudo.

Ao amigo e **Prof. Dr. André Lopes Carvalho**, orientador sempre presente, exemplo a ser seguido, e incentivador do amadurecimento científico.

À **disciplina de oncologia** e todos os professores, que sob coordenação do **Prof. Roger Chamas** possibilitaram meu ingresso na pós-graduação.

Ao amigo **Sr. Henrique Duarte Prata** e a toda a **diretoria** do Hospital de Câncer de Barretos, pelo incessante apoio ao ensino e pesquisa, bem como à pós-graduação.

Ao amigo **Dr. Edmundo Carvalho Mauad**, pela confiança, apoio e incentivo através da coordenação do departamento de prevenção.

Ao amigo **Dr. Renê A. C. Vieira**, pela ajuda e orientações durante o projeto e confecção desta tese.

Aos amigos **Dr. Raphael L. Haikel Jr** e **Dr. Jacob Saraiva de Castro Mattos** que juntamente com o Dr. Renê estiveram a frente das unidades móveis possibilitando o rastreamento.

Ao professor e amigo **Dr. Gustavo Franco Carvalhal** pela parceria construída ao longo deste projeto.

Ao amigo **Thiago Buosi Silva**, pela ajuda na coleta de dados de prontuários e pelas explicações de informática.

Aos amigos do departamento de urologia do Hospital de Câncer de Barretos, **Dr. Roberto Dias Machado**, **Dr. Celso H. Freitas Jr.**, **Dr. Wesley Magnabosco**, pelo apoio e companheirismo em todas as horas.

Aos amigos do núcleo de apoio ao pesquisador (NAP), **Silvana, Aline, Stella, e Milene**, pela ajuda e suporte.

Às secretárias da pós-graduação, **Elisângela Dias e Rosilene** Arruda pela imensa ajuda e orientações em todo o período.

Aos amigos da biblioteca **Daniele e Everton** pela ajuda conseguindo artigos.

A todas as pessoas do **departamento de prevenção**, tanto das unidades móveis quanto aquelas que trabalham no próprio departamento, para que estes homens do estudo fossem registrados e convocados.

Aos **funcionários** do Serviço de arquivo médico (SAME) do Hospital de Câncer de Barretos, pela separação dos prontuários.

Ao meu cunhado e amigo **Nereu Luis**, pela ajuda nos momentos de falta de tempo.

Esta 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. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação: 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	x
Lista de figuras	xii
Lista de fluxogramas	xii
Lista de gráficos	xii
Lista de tabelas	xiii
Resumo	xvi
Summary	xviii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Epidemiologia do Câncer de Próstata Epidemiologia	2
1.2. Rastreamento para Câncer de Próstata	4
1.2.1. Toque Retal	4
1.2.2. PSA	4
1.3. Biópsia de Próstata	6
1.4. Graduação Histológica	7
1.5. Estadiamento Câncer de Próstata	7
1.6. Imagem e Estadiamento	8
1.7. Classificação de Risco	11
1.8. Tratamento do Câncer de Próstata	11
1.8.1. Avaliação Inicial e Discussão de Opções de Tratamento.....	11
1.8.2. Tratamento do Câncer de Próstata Localizado.....	12
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAL E MÉTODO	17
3.1. Delineamento	18

3.2. Considerações éticas	27
3.3. Método estatístico	28
4. RESULTADOS	29
4.1. Características Demográficas da População Rastreada	31
4.2. Histórico de Convocação dos Homens Rastreados no Estudo	33
4.3. Avaliação dos Homens Biopsiados	35
4.4. Correlação dos Casos de Câncer de Próstata com os achados Ultrassonográficos	39
4.5. Avaliação dos Casos de Câncer de Próstata Encontrados no Rastreamento.....	39
4.6. Relação dos Casos de Câncer de Próstata com Valor de PSA	42
4.7. Avaliação dos Casos de Câncer de Próstata com Relação ao Escore de Gleason.....	42
4.8. Correlação do Escore de Gleason com os Valores de PSA	44
4.9. Correlação do Estádio Clínico (TNM) com Escore de Gleason	44
4.10. Correlação entre Estádio Clínico e Valor de PSA	47
4.11. Avaliação de Perda de Casos por Não Comparecimento	49
4.12 Comparação das Características Clínicas de Estadiamento dos Casos de Câncer de Próstata Diagnosticados pela UMPC com os Pacientes do HCB.....	50
5. DISCUSSÃO.....	57
6. CONCLUSÕES.....	95
7. REFERÊNCIAS	97
8. ANEXOS.....	125
8.1 Anexo I - Ficha de Identificação	126

8.2 Anexo II - Planta interna da Unidade Móvel de Prevenção de Câncer	127
8.3 Anexo III - Ficha de atendimento da UMPC	128
8.4 Anexo IV - Termo de Consentimento Livre Esclarecido	129
8.5. Anexo V - Ficha padronizada para coleta de dados	131
8.6. Anexo VI - Aprovação do Comitê de ética da USP	133
8.7 Anexo VII - Aprovação do Comitê de ética do Hospital de Câncer de Barretos.....	134

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcentagem
/	Por
+	Positivo
=	Igual
AUASS	American Urological Association Score of Symptoms
CAP	Câncer de próstata
CapSURE	<i>Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research</i>
cm³	Centímetro cúbico
Col	Colaboradores
CTG	Cintilografia
dp	Desvio padrão
dPSA	Densidade do PSA
EC	Estádio clínico
ERSPC	<i>European Randomized Study Prostate Cancer</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FOSP	Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo
HCB	Hospital do Câncer de Barretos
HPB	Hiperplasia prostática benigna
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
M	Classificação para metástase a distância
ml	Mililitro

mm	Milímetro
N	Classificação para acometimento linfonodal
n	Número de casos
ng	Nanograma
p	Valor estatístico de p
PCLO	<i>Prostatic Colon Lung Ovarium</i>
PET CT	Tomografia por emissão de pósitrons
PS	<i>Performance Status</i>
PSA	<i>Prostatic specific antigen</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
rPSA/t	Relação entre PSA livre e PSA total
RTU	Ressecção transuretral de próstata
SAME	Serviço de arquivo médico
SBU	Sociedade Brasileira de Urologia
T	Classificação para invasividade tumor primário
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Estadiamento TNM
TR	Toque retal
UMPC	Unidade Móvel de Prevenção de Câncer
USG	Ultrassonografia
USGTR	Ultrassonografia Transretal
USP	Universidade de São Paulo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fotos da UMPC em trânsito para cidades-alvo do rastreamento.....	20
Figura 2 - Fotos internas da UMPC	21
Figura 3 - Foto do dia de atendimento da UMPC na cidade-alvo.....	22
Figura 4 - Foto do dia de atendimento no HCB	25
Figura 5 - Estados incluídos no programa de rastreamento	30

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1: Metodologia de convocação dos homens rastreados	24
Fluxograma 2: Esquema mostrando resultados da convocação.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos homens rastreados de acordo com a faixa etária.....	31
Gráfico 2 - Distribuição dos homens rastreados de acordo com o grau de escolaridade	32
Gráfico 3 - Distribuição dos homens convocados de acordo com os critérios de convocação	34

Gráfico 4 - Distribuição e associação dos critérios de convocação com casos positivos em homens submetidos à biópsia.....	37
Gráfico 5 - Distribuição dos casos de CAP de acordo com a faixa etária	40
Gráfico 6 - Distribuição dos casos de câncer em relação à faixa de PSA	42
Gráfico 7 - Distribuição dos casos de CAP por faixa etária.....	51
Gráfico 8 - Distribuição dos casos de CAP de acordo com as faixas de valor de PSA	52
Gráfico 9 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao Estádio Clínico Final	55
Gráfico 10 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao escore de Gleason	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição por causas de não realização da biópsia para os homens que compareceram ao HCB	35
Tabela 2 - Associação da ordem (número) de biópsias com a respectiva positividade	36
Tabela 3 - Distribuição e associação de parâmetros laboratoriais e de exame físico de acordo com a positividade na biópsia	38

Tabela 4 - Distribuição dos casos de CAP de acordo com sua classificação TNM e estadiamento clínico final	41
Tabela 5 - Distribuição e associação dos achados de exame físico e laboratoriais em relação ao escore de Gleason	43
Tabela 6 - Distribuição e correlação das faixas de PSA com o escore de Gleason	44
Tabela 7 - Distribuição e associação do estágio (T) com escore de Gleason	45
Tabela 8 - Distribuição e associação dos casos com linfonodos suspeitos com o escore de Gleason	45
Tabela 9 - Distribuição e associação dos casos de metástases ósseas com o escore de Gleason	46
Tabela 10 - Distribuição e associação do estágio clínico final com escore de Gleason	47
Tabela 11 - Distribuição e associação do estágio clínico (T) com faixa de valores de PSA	47
Tabela 12 - Distribuição e associação do estágio clínico (N) com faixa de valores de PSA.	48
Tabela 13 - Distribuição e associação do estágio clínico (M) com faixa de valores de PSA	48
Tabela 14 - Distribuição e associação do estágio clínico final com faixa de valores de PSA	49
Tabela 15 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao estágio clínico (T)	53

Tabela 16 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao estágio clínico (N)	54
Tabela 17 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao estágio clínico (M)	54
Tabela 18 - Distribuição de número de homens, faixa etária, valor de corte de PSA e índice de positividade em estudos de rastreamento na literatura	71
Tabela 19 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao Estádio Clínico Final dos dois grupos do estudo e da FOSP nos anos de 2005-2007	88

RESUMO

Faria, Eliney Ferreira. O estudo do impacto do rastreamento no estadiamento clínico dos portadores de câncer de próstata. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 134p.

INTRODUÇÃO: O câncer de próstata (CAP) é a neoplasia mais comum em homens (excluindo câncer de pele não-melanoma) com mais de 190.000 casos novos esperados em 2010 nos Estados Unidos sendo que mais de 27.000 morrerão em desta doença. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, a estimativa é em torno de 50 mil casos novos de CAP para 2010. **OBJETIVOS:** Avaliar a experiência do rastreamento para CAP realizado pelo Hospital de Câncer de Barretos através de uma Unidade Móvel de Prevenção de Câncer (UMPC), e verificar qual o impacto deste rastreamento no estágio clínico em comparação com pacientes diagnosticados e/ou encaminhados ao HCB. **MATERIAL E MÉTODO:** De janeiro de 2004 a dezembro de 2007, realizou-se rastreamento de CAP em voluntários acima de 45 anos através da UMPC em localidades com difícil acesso à saúde. Foram convocados homens com pelo menos um destes três critérios a seguir: a) PSA sérico = 4,0 ng/ml, b) toque retal suspeito, ou c) PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml com relação PSA livre/total (rPSA/t) = 15%. Para se avaliar o impacto do rastreamento no estágio clínico ao diagnóstico dos pacientes portadores de CAP, analisaram-se os dois grupos. O grupo I inclui casos de CAP diagnosticados de janeiro de 2005 a dezembro de 2007, através da UMPC. O grupo II inclui pacientes com CAP atendidos pelo HCB no mesmo período, que não haviam feito diagnóstico pela UMPC; e foram encaminhados ao HCB por médicos de especialidades diversas, devido a PSA elevado e/ou TR suspeito realizado na

localidade de origem ou a diagnóstico histológico confirmado de CAP. A revisão de prontuários para os grupos realizou-se no serviço de arquivo médico (SAME) e utilizou-se a mesma ficha de coleta de dados, priorizando TNM, PSA e escore de Gleason. Os grupos I e II foram comparados com relação a estadiamento (TNM), PSA e escore de Gleason e feita análise estatística destes dados. **RESULTADOS:** De janeiro de 2004 a dezembro de 2007, foram rastreados 17.571 homens de 231 cidades brasileiras. Destes, 71,4% nunca tinham feito toque retal e 70,9% nunca fizeram PSA anteriormente. Foram biopsiados 1.647, 904 devido a PSA = 4,0 ng/ml (54,9%), 324 devido a TR suspeito (19,7%), 117 devido a alteração simultânea de ambos os anteriores (7,1%) e 302 quando a relação foi = 15% com PSA entre 2,5 e 3,9 ng/ml (18,3%). Foram diagnosticados 652 casos de CAP (3,7%). Destes, 609 (93,4%) clinicamente localizados (T1-2) e 43 (6,6%) foram T3-4. Na avaliação radiológica e cintilográfica, 26 (4%) eram N1 e 18 (2,8%) eram M1. Comparando-se os grupos, observou-se valores de PSA mais baixos ($p < 0.001$), estadiamento clínico mais favorável ($p < 0,001$), e escore de Gleason com menor grau para o grupo I ($p < 0.001$). **CONCLUSÕES:** A UMPC mostrou ser uma ferramenta importante para se rastrear populações com acesso médico precário em um país com grande extensão territorial e desigualdades socioeconômicas como o Brasil. O rastreamento mostrou melhoria estatisticamente significativa do estadiamento clínico ao diagnóstico em relação aos pacientes diagnosticados na rotina do Hospital de Câncer de Barretos.

Descritores: 1. Neoplasias da próstata 2. Programas de rastreamento. 3. Unidades móveis de saúde.

SUMMARY

Faria, EF. The study of the screening impact on clinical staging of patients with prostate cancer. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 134p.

BACKGROUND: Prostate cancer (PC) is as the most common neoplasm in men (excluding skin cancer non-melanoma) with more than 190,000 new cases expected in 2009 in the United States and more than 27,000 will die from the disease. In Brazil, according to the Brazilian National Cancer Institute, the estimate is almost 50.000 new cases for 2009. **OBJECTIVES:** To assess the experience of PC screening conducted by the Barretos Cancer Hospital (BCH) through a mobile cancer prevention unit (MCPU), and to verify the impact of screening on clinical stage compared with patients diagnosed and/or referred to the HCB. **MATERIAL AND METHODS:** From January 2004 to December 2007, a PC screening was applied to volunteers over 45 years old through a MCPU which reached Brazilian locations with difficult access to health. Men with at least one of the following three criteria were called for further evaluation: a) serum PSA level = 4.0 ng/ml, b) suspicious digital rectal examination (DRE), or c) PSA level of 2.5-4.0 ng/mL and a percent-free PSA (%fPSA) level =15%. To assess the impact of screening on clinical stage at diagnosis of patients screened and non-screened, the men were analyzed in two groups. The PC cases screened from January 2005 to December 2007 through the MCPU constituted Group I. Comprising group II, there was patients with PC treated by BCH in the same period, who hadn't been diagnosed by the MCPU. These patients in group II were referred to hospital by

physicians of several specialties, mainly due to elevated serum PSA and/either suspicion DRE or histological diagnosis of PC. The data for both groups was held in the medical records and used the same form, prioritizing the data for the TNM staging, PSA and Gleason score. Groups I and II were compared with concern to staging (TNM), PSA and Gleason score and the statistical analysis of these data was performed. **RESULTS:** From January 2004 to December 2007, 17,571 men from 231 Brazilian cities were screened. Among them 71.4% had never been submitted to DRE examination and 70.9% never had a PSA test. 1,647 men were submitted to biopsy, 904 due to PSA = 4.0 ng/ml (54.9%), 324 due to suspicion DRE (19.7%), 117 due the simultaneous of both earlier (7.1%) and 302 with %fPSA level =15% and PSA between 2.5-3.9 ng/ml (18.3%). It were diagnosed 652 cases of PC (3.7%). Among them, 609 (93.4%) were clinically localized (T1-2) and 43 (6.6%) were T3-4. In the image exams, 26 (4%) were N1 and 18 (2.8%) were M1. The comparison between both groups showed lower serum PSA values ($p < 0.001$), more favorable clinical stage ($p < 0.001$) and Gleason score in group I ($p < 0.001$). **CONCLUSIONS:** The MCPU has proved to be an important tool in screening populations with poor medical access in a country with large territory and socioeconomic inequalities such as Brazil. The screening showed statistically significant improvement of clinical staging at diagnosis compared to patients diagnosed in the routine of the BCH.

Descriptors: 1. Prostate cancer 2. Screening program 3. Health mobile units

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Até metade dos anos 80, o rastreamento do câncer de próstata (CAP) raramente era discutido, pois antes desse período o único método diagnóstico era o toque retal (TR). Muitos homens morreram de CAP, sem nunca terem realizado o diagnóstico (1). Quando somente o TR era usado como ferramenta de rastreamento, em torno de 30 a 35% dos homens eram encontrados com metástases ósseas, 40 a 45% com doença linfonodal; e somente um terço tinham tumor confinado ao órgão na prostatectomia radical (2, 3). O Antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen* –PSA), foi aprovado pelo *United States Food and Drug* (FDA) em 1986 para monitorizar a doença, mas rapidamente foi adotado para detecção precoce, aumentando o índice de diagnóstico de CAP (4).

1.1. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Com a melhoria da expectativa de vida e o significativo aumento da importância das neoplasias no perfil de mortalidade da população brasileira, o Ministério da Saúde Brasileiro propôs a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, cujo objetivo era reduzir a incidência e a mortalidade por câncer no Brasil por meio de ações contínuas que levassem à conscientização da população quanto aos fatores de risco de câncer, que promovessem a detecção precoce das neoplasias passíveis de rastreamento e que propiciassem o acesso ao seu tratamento. Porém, para o câncer da próstata ainda não existe uma sistematização governamental ou de órgãos de saúde ligados à oncologia em

relação ao rastreamento. Um dos maiores desafios em relação à detecção precoce do CAP é a escassez de conhecimentos sobre sua história natural, pois esta patologia tem comportamento variável e imprevisível, podendo apresentar-se na forma de tumores assintomáticos com alta agressividade até aqueles com baixo potencial biológico diagnosticados precocemente (5).

Historicamente, houve duas fases de aumento de incidência de CAP: a primeira, nos anos 70 e 80 devido ao uso da ressecção transuretral de próstata (RTU) para tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB), quando em torno de 10% dos pacientes que realizavam este procedimento portavam CAP no exame anátomo-patológico. A segunda e mais importante foi após 1980, quando houve a aprovação e disseminação do uso do PSA, como teste para detecção e estadiamento desta neoplasia, conhecida como “a era do PSA” (6).

A história natural desta doença ainda não está consistentemente entendida. Uma análise de autópsias mostrou que aproximadamente, um em três homens após 50 anos tem evidência histológica de CAP, com até 80% destes tumores clinicamente insignificantes em grau e tamanho (7, 8) . Um outro estudo em doadores de órgãos encontrou CAP incidental em um terço dos homens de 60-69 anos, e esta taxa se elevava para 46 % para homens acima de 70 anos (9).

A estimativa mostra o CAP como a neoplasia mais comum em homens (excluindo o câncer de pele não-melanoma) com mais de 190.000 casos novos esperados em 2009 nos Estados Unidos (EUA), correspondendo a quase 25 % de todos os tipos de câncer diagnosticados em homens, e que mais de 27.000 morrerão em decorrência da doença (10). Em torno de 16 % dos homens nascidos hoje nos EUA tem probabilidade de desenvolver CAP no decorrer da vida, ou

seja, aproximadamente 1 em cada 6 terão esta neoplasia (11). Mais de 345.000 casos de CAP foram diagnosticados em 25 países europeus em 2006. Os índices mais baixos são no sul e leste europeu, e os índices mais altos são encontrados no norte e oeste da Europa (12). No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), espera-se mais de 52 mil casos novos de CAP em 2009 (13).

1.2. RASTREAMENTO PARA CÂNCER DE PRÓSTATA

1.2.1. TOQUE RETAL

O exame digital da próstata através do toque retal permanece como método propedêutico primário desde antes da popularização do PSA. Este exame ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de sua subjetividade, variabilidade interpessoal entre examinadores, e da existência de doenças prostáticas associadas como a hipertrofia benigna, prostatite, biópsias ou cirurgias prévias tornar o exame menos conclusivo (14).

1.2.2. PSA

O PSA sérico talvez seja o marcador que mais se aproxima do ideal: alta sensibilidade, dosagem fácil, baixo custo, e utilidade não somente no rastreamento como no estadiamento e monitorização do tratamento (15). O PSA é uma protease

sérica de regulação andrógena, sendo produzido tanto pelo tecido prostático normal quanto pelas células do câncer. O PSA está presente no líquido seminal, onde apresenta a função de liquefação do sêmen após a ejaculação(16).

Elevações plasmáticas de PSA ocorrem como resultado do desarranjo da arquitetura prostática normal, permitindo que moléculas de PSA se difundam através do tecido prostático e ganhem a corrente sanguínea. Isso ocorre no CAP e também em outras doenças benignas como infarto prostático, prostatites, HPB, etc., ou em casos de manipulação local da glândula, como na massagem, biópsia ou trauma prostáticos, e na ressecção transuretral desta glândula (17). Porém, nem sempre todo paciente com PSA elevado tem CAP, em torno de 20% dos pacientes com HPB têm PSA acima de 4 ng/ml (18).

O exame de TR não interfere de modo significativo nos níveis séricos de PSA. Entretanto, recomenda-se a coleta de sangue para o exame antes do TR, imediatamente após ou somente após 48 horas do exame retal (19). A ejaculação e o TR já foram reportados como possíveis elevadores do PSA mas estudos mostraram efeitos variáveis e insignificantes (20).

Por outro lado, existem medicações que diminuem as taxas de PSA sérico, que são as terapias de deprivação androgênica (análogos LH-RH, antiandrogênicos, etc.) ou inibidores da 5-a-redutase (finasterida e dutasterida). Estas últimas são medicações usadas comumente para tratamento de HPB e podem reduzir o PSA em até 50 % (21).

Por último, variações pequenas de PSA podem ser devido a simples variabilidade de laboratório, que pode oscilar de 20 a 25% dependendo do tipo de

padrão usado. Por esta razão é importante para o médico saber qual o padrão do teste empregado para avaliações longitudinais dos níveis de PSA (22-24).

1.3. BIÓPSIA DE PRÓSTATA

Quando um homem tem o diagnóstico de CAP suspeito no rastreamento, necessita realizar a biópsia da glândula para confirmação histológica. Historicamente, a primeira biópsia de próstata foi realizada em 1937, com agulha de Vim Silvermann e digitalmente dirigida ao nódulo prostático. Com o advento do ultrassom e seu uso transretal, os nódulos não palpáveis passaram a ser vistos e biopsiados com agulhas apropriadas. Hodge e col.(25), propuseram a biópsia sextante (seis punções) em linha para-sagital, sistemática e aleatória, melhorando o diagnóstico de CAP. Este esquema original (um fragmento na base, região média e ápice bilateralmente), quando feito um pouco mais lateral, como estudado por McNeal (26), pode melhorar os índices de falso-negativos. Modificações na biópsia sextante padrão foram propostas tendo como foco a importância da lateralização das punções dirigidas, ou seja, obtenção de maior positividade quanto mais lateral na próstata for a biópsia (27). Outros estudos mostraram melhora do índice de detecção de CAP com os fragmentos adicionais dirigidos mais lateralmente à técnica padrão sextante, realizando mais de 8 amostras (28-30). Achados recentes recomendam esquemas de biópsia com 10 a 14 fragmentos como padrão para a primeira biópsia. Naqueles pacientes com suspeita clínica e biópsia prévia negativa pode-se fazer mais amostras, até acima de 21 (“biópsia de

saturação”). A biópsia é importante não só pela detecção do CAP como também no manejo clínico ajudando a predizer prognóstico (31).

1.4. GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA

Com a biópsia confirmatória de CAP é necessário realizar a classificação do grau tumoral. A graduação histopatológica de Gleason é universalmente utilizada e atua como fator prognóstico isolado muito importante no CAP. Esta graduação constitui-se de cinco padrões, sendo que a somatória dos dois predominantes é o escore de Gleason, que varia de 2 a 10. Os números que compõem a somatória são informados entre parênteses, sendo o primeiro da sequência aquele predominante na neoplasia. Em tumores homogêneos a numeração é dobrada. Esta graduação é baseada na conformação arquitetural das glândulas, sua disposição e característica de crescimento e desconsidera características citológicas, e recentemente como resultado de uma reunião da Sociedade Internacional de Uropatologia (*International Society of Urological pathology* - ISUP) foi publicado como consenso da graduação histológica de Gleason (32).

1.5. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Após o CAP ser diagnosticado através do rastreamento é muito importante realizar seu estadiamento clínico, pois desta forma pode-se predizer a extensão da doença, definir prognóstico e opções terapêuticas. Os parâmetros clássicos para o

estadiamento clínico são o TR, PSA sérico, grau tumoral, imagem radiológica (principalmente tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética), medicina nuclear (cintilografia óssea) e em algumas situações a linfadenectomia pélvica. A linfadenectomia pélvica permanece como alternativa para diagnóstico de doença linfonodal oculta nesta localização. Todas as informações do estadiamento podem ajudar nas tomadas de decisões sobre as modalidades terapêuticas (33). Estes dados podem predizer inclusive achados patológicos, como mudança de grau tumoral, margens cirúrgicas, doença extracapsular, invasão de vesículas seminais, e linfonodos pélvicos comprometidos, que na avaliação final podem indicar o tempo para recorrência bioquímica do PSA e prognóstico do tratamento (34).

A classificação mais usada é a TNM, adotada em 1975 pela *American Joint Committee for Cancer* (AJCC). A nova classificação TNM está em vigor desde janeiro de 2010 (35), e praticamente não foi modificada em relação àquela de 2002 (36).

1.6. IMAGEM E ESTADIAMENTO

O estadiamento clínico do CAP pode determinar prognóstico e selecionar a terapia a ser adotada. Vários procedimentos de estadiamento são adotados para definir extensão local, envolvimento linfonodal e presença de metástases.

O ultrassom transretal (USGTR) é o método de imagem mais usado para guiar biópsias porém é considerado insuficiente para estadiamento local do CAP,

sendo usado para medir o tamanho da próstata (37). Diversos estudos confirmaram que grande parte dos tumores de próstata são hipoeecogênicos neste exame (38, 39). Para Lee (40), lesões hipoeecóicas ao USGTR promovem duas vezes mais sensibilidade que lesões palpáveis ao TR, advogando seu uso para complementar a avaliação do TR na detecção precoce de CAP. Por outro lado, o USGTR tem sido relatado com baixa eficácia para identificar regiões de acometimento tumoral, e pode ser considerado equivalente ao TR o qual tem menor custo (41). Ainda com relação à qualidade de avaliação do USGTR, a interpretação dos critérios de invasão extracapsular e das vesículas seminais é operador dependente, o que justificaria resultados de eficácia variados na literatura, que em geral são insatisfatórios (42, 43).

A tomografia computadorizada (TC) tem papel muito reduzido na detecção e avaliação local de CAP. As margens da próstata têm pouca definição na TC, e a anatomia prostática não é bem observada. O principal papel da TC seria para avaliação de linfonodos, e hoje a TC com técnica *multislice* permanece como um bom método para metástases à distância, principalmente para identificação de linfonodos suspeitos (aqueles > 1 cm) fora dos limites da pelve. A TC também tem sido usada como opção para monitorizar metástases ósseas, porém para este fim não é superior à cintilografia óssea ou RNM (44-46). A TC é um excelente método para avaliar metástases em órgãos parenquimatosos (especialmente fígado e pulmões) apesar do raro acometimento (47).

A RNM é um bom método para realizar o estadiamento, e com a utilização da bobina endorectal desenvolvida na época de 90, seu poder diagnóstico teve considerável incremento. Este método tem critérios de imagem objetivos e

definidos para a caracterização de invasão extraprotática, ou seja, tem boa especificidade na predição de extravasamento tumoral extracapsular e invasão de vesículas seminais (48, 49). Considera-se como na TC, linfonodos suspeitos de positividade aqueles > 1 cm em seu maior eixo, apesar de alguns estudos demonstrarem ineficácia da análise do tamanho, pois existem linfonodos positivos menores que 1 cm e outros deste tamanho ou maior apenas com reação inflamatória. Embora a especificidade da RNM para este fim seja alta ($>90\%$), tem sensibilidade baixa ($<70\%$) (50, 51). O uso de nanopartículas superparamagnéticas de ferro em conjunto com a RNM pode melhorar a detecção de linfonodos menores (3-10 mm), mas não é usada de rotina na prática clínica (52).

A cintilografia óssea tem, desde os anos 70, grande papel na rotina de detecção de metástases ósseas, mesmo em fases iniciais quando são assintomáticas. O tecido ósseo é um sítio muito comum de metástase de CAP (53). Uma revisão de 23 estudos avaliou o papel da cintilografia óssea para estadiamento de CAP, e mostrou índices de detecção de 2,3%, 5,3% e 16,2% para pacientes com valores séricos de PSA de até 10,0 ng/ml, entre 10,1 e 19,9 ng/ml e entre 20,0 e 50,0 ng/ml, respectivamente (54).

A linfadenectomia pélvica permanece como método importante no estadiamento do câncer de próstata, e pode ser incorporado previamente à prostatectomia ou radioterapia. Pode ser realizada também por via laparoscópica, permitindo o diagnóstico patológico de linfonodos comprometidos (55).

1.7. CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

Outra classificação importante foi sugerida por D'Amico e col. que propuseram a estratificação de pacientes portadores de CAP em três grupos em relação à possibilidade de recidiva bioquímica e progressão de doença: baixo risco (Estádio T1c a T2a, PSA 10 ng/ml ou menor, Gleason 6 ou menor), risco intermediário (T2b ou PSA maior que 10 ng/ml e menor que 20 ng/ml ou Gleason 7) e risco alto (Estádio T2c ou PSA maior que 20 ng/ml Gleason 8 ou maior) e mostrou por exemplo, que o tempo livre de recorrência da doença em 10 anos após prostatectomia radical é estatisticamente diferente entre estas categorias, sendo 83% para baixo risco, 46% para risco intermediário, e 29% para alto risco (56).

1.8. TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

1.8.1. AVALIAÇÃO INICIAL E DISCUSSÃO DE OPÇÕES DE TRATAMENTO

A expectativa de vida, mais até que a própria idade é o fator mais importante a ser considerado para seleção dos pacientes para a modalidade terapêutica. Quando a expectativa de vida é relativamente longa, mesmo o câncer de próstata localizado pode ser causa de morbidade e mortalidade. Em pacientes de idade avançada ou quando a expectativa de vida é relativamente baixa, outras causas de

morte reduzem as chances do paciente ter progressão da doença e morrer de câncer de próstata (57).

1.8.2. TRATAMENTO DO CÂNCER LOCALIZADO

Uma opção para o tratamento do CAP localizado seria a “Observação Ativa”. Devido à grande disparidade entre incidência e mortalidade do câncer de próstata, muitos homens podem não se beneficiar do tratamento definitivo deste câncer quando localizado. Estudos de autópsia mostraram que 60% a 70% dos homens idosos tem áreas de câncer dentro da próstata (58, 59). Pode ser realizada a observação em tumores: T1c, ausência de padrão de Gleason 4 e 5 na biópsia, menos de três fragmentos positivos em 12, nenhum destes com mais de 50% de tumor e densidade do PSA $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ (60). A observação ativa como estudada em trabalhos randomizados se baseia na premissa de que alguns pacientes não vão se beneficiar da terapia definitiva (57, 61, 62). Pacientes com tumores de baixo risco podem ser candidatos a esta estratégia de tratamento, e vários estudos têm mostrado que o paciente com tumor de baixo grau e localizado tem baixo risco de progressão clínica dentro de 10 a 15 anos depois do diagnóstico (63-66).

Outra opção para tratamento do CAP localizado seria a Braquiterapia intersticial permanente que é realizada desde 1960 (67). É utilizada pela via perineal para tratamento definitivo de CAP localizado (68), principalmente para doença de baixo risco, mas alguns autores também usam para risco intermediário. Esta modalidade emerge na atualidade, com sofisticação técnica e homogeneidade

no implante com o uso de USGTR e de planejamento computadorizado. São usadas “sementes” radioativas de *iodo 125* ou *palladium 103* (69).

Com relação à radioterapia ainda temos aquela realizada com feixe de raios externos. A radioterapia externa para câncer de próstata é utilizada desde a década de 30. Esta modalidade utiliza basicamente aceleradores lineares, através de doses de radiação *gamma* em frações diárias (180 a 200 cGy), dirigidas para próstata e tecidos vizinhos, através da utilização de “campos”. A radioterapia externa convencional é feita com campos ântero-posteriores e látero-laterais (70). Para minimizar o dano tecidual pela radiação na bexiga e no reto, pode-se utilizar a técnica Conformacional-3D (C-3D), que com até 6 campos consegue distribuir melhor a dose de radioterapia na glândula com menor agressão a tecidos vizinhos (71). Existe ainda uma forma mais sofisticada de C-3D, chamada radioterapia de intensidade modulada (*intensity-modulated radiation therapy* - IMRT) que pode melhorar ainda mais a distribuição geométrica da dose de radiação (72).

Outra forma de terapia eficaz para CAP localizado é o tratamento cirúrgico. A prostatectomia radical foi o primeiro tratamento usado para CAP e tem sido realizada por mais de 100 anos (73). Consiste na remoção cirúrgica de toda a glândula, vesículas seminais e ampolas do ducto deferente, e oferece possibilidade de estadiamento patológico do espécime. Linfadenectomia pélvica pode ser realizada juntamente com a prostatectomia radical e geralmente é reservada para pacientes de alto risco de envolvimento linfonodal (74). Pode ser realizada utilizando incisão supra-púbica, perineal, ou ainda usando técnica laparoscópica que pode ser convencional ou robô-assistida (75).

Apesar de não ser curativa, a terapia de deprivação androgênica pode ser empregada com o objetivo de controle sintomático do câncer de próstata para pacientes em que o tratamento definitivo com modalidades cirúrgicas ou radioterápicas não são possíveis ou não são aceitas. Informações do CaPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research*) database, com registro prospectivo e longitudinal de pacientes em todos os estádios de CAP mostram o uso primário de hormonioterapia primária para homens com câncer de próstata localizado (76). Porém, existem evidências crescentes que a deprivação androgênica mostra associação com aumento do risco de doença cardiovascular e diabetes (77).

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

1 - Avaliar a experiência do rastreamento para CAP realizado pelo HCB através de uma Unidade Móvel de Prevenção de Câncer.

2 - Verificar qual o impacto deste rastreamento no estágio clínico em comparação com pacientes diagnosticados e/ou encaminhados ao Hospital de Câncer de Barretos.

3. MATERIAL E MÉTODO

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1. Delineamento

Este estudo descreve um projeto que faz parte da iniciativa do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) - Fundação Pio XII. O projeto foi planejado para oferecer a oportunidade de rastreamento e detecção precoce das formas das neoplasias mais frequentes no homem e na mulher em cidades de alguns estados brasileiros, onde o acesso à assistência médica especializada fosse difícil, ou que não houvesse rotina em se rastrear câncer por parte dos médicos locais. O projeto foi possível por meio de uma Unidade Móvel de Prevenção de Câncer (UMPC), e o tratamento para os casos positivos foi realizado no HCB através do sistema público de saúde.

O município a ser rastreado disponibilizava um profissional de saúde, geralmente um(a) enfermeiro(a), para realizar treinamento no HCB. O direcionamento da UMPC para determinado município era feito mediante pedido pelo próprio município, ou quando estes já tinham previamente estabelecido parceria com o Hospital de Câncer de Barretos.

Quando o(a) enfermeiro(a) comparecia ao HCB, recebia treinamento que era composto de informações sobre: a população-alvo do programa em relação às neoplasias a serem rastreadas, formas de divulgação do programa, técnica de cadastramento e aspectos gerais do rastreamento propriamente dito. No presente estudo, a faixa etária alvo seria homens com idade preferencialmente entre 50 e 74 anos, e nos casos com história familiar de CAP, a idade de início recomendada foi

45 anos. Como este projeto era realizado pelo Sistema Único de Saúde e reflete o papel social do HCB em oncologia como um todo, mesmo para um grupo de voluntários fora do intervalo etário de maior interesse, não foi vetado o acesso ao rastreamento.

Quando o profissional de saúde do município retornava à origem, implementava a divulgação sobre o rastreamento e informava sobre a programação da UMPC. Esta divulgação foi realizada através de cartazes em locais públicos, informações nos postos de saúde, por rádio local, e envio de carta-convite aos familiares, via estudantes do ensino fundamental entre outros. Cada município fazia a divulgação conforme sua conveniência e características próprias.

A seguir, os voluntários procuravam o serviço de saúde responsável pela coordenação da visita da UMPC, quando foi então realizada conscientização e esclarecimento dos homens sobre o rastreamento e como funcionaria o projeto. Os homens eram orientados a comparecerem à UMPC em jejum de 3 horas; sem relações sexuais nas 48 horas prévias ao exame; que não realizassem nenhum exame retal ou realizassem exercícios de bicicleta durante 7 dias que antecedessem o exame. Estes homens eram cadastrados em uma ficha de identificação (Anexo I), que era previamente preenchida pelo profissional.

Em cada dia de visita da UMPC eram agendados em média 40 homens para a “sessão de rastreamento”, que era o atendimento feito na UMPC conforme será descrito a seguir. As sessões eram realizadas em determinada cidade geralmente de segunda a sexta-feira. No total, a UMPC percorria em torno de 16 a 20 cidades por mês. A UMPC partia do HCB na data estipulada para a cidade-alvo, com

chegada pontual no horário previamente marcado para o início das atividades, conforme ilustrado na figura 1.

Figura 1 – Fotos da UMPC em trânsito para cidades-alvo do rastreamento

A figura 2 mostra a UMPC devidamente equipada com material de coleta de sangue, equipamento para seu processamento e armazenamento (centrífuga, geladeira, isopores com termostatos, entre outros), salas para exame físico e coleta de sangue, banheiro e trocador (Anexo II). Para realização do rastreamento contava-se com um médico e outros profissionais de enfermagem devidamente treinados, além do motorista.

Figura 2 - Fotos internas da UMPC

Os homens cadastrados quando compareciam ao local onde se encontrava a UMPC na data agendada, recebiam uma senha de chegada e aguardavam o atendimento, conforme figura 3. Ordenadamente, os pacientes adentravam a unidade, eram entrevistados pelo médico conforme ficha de atendimento para coleta de dados na UMPC (Anexo III).

Figura 3 - Foto do dia de atendimento da UMPC na cidade-alvo.

A todos os homens era fornecido um termo de consentimento livre esclarecido (Anexo IV), a respeito dos aspectos do rastreamento para CAP: realizado com TR e PSA, idade alvo, necessidade de seguimento e de atenção aos resultados. Caso concordassem em se submeter ao rastreamento, estes homens faziam a coleta de sangue em sala apropriada, e na sequência eram submetidos ao toque retal para exame da próstata pelo médico.

Após término das atividades naquela determinada cidade, a UMPC retornava para o HCB naquele mesmo dia, para que as amostras fossem entregues ao laboratório central e as fichas de dados enviadas para o departamento de prevenção.

No período de janeiro de 2004 a dezembro de 2007, este projeto atingiu 231 cidades de seis estados brasileiros (Minas Gerais, São Paulo, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rondônia). Foram rastreados 17.571 homens voluntários com idade a partir de 45 anos. Os critérios de exclusão para este estudo foram pacientes que já tinham diagnóstico prévio de CAP ou menos de 45 anos. Os homens voluntários tiveram tabulados os dados epidemiológicos das fichas (Anexo I e III) incluindo os resultados de PSA total, relação PSA livre/total (rPSA l/t) e do toque retal.

Foram convocados aqueles homens com pelo menos um destes três critérios:

- 1) PSA sérico = 4,0 ng/ml (independente do valor da rPSA l/t)
- 2) Toque retal suspeito para CAP
- 3) Pacientes com PSA entre 2,5 e 3,9 ng/ml e com relação PSA livre/total (rPSA l/t) = 15 % e TR normal.

O critério número 3 foi acrescentado aos outros dois a partir de novembro de 2004 e permaneceu até o final do estudo.

Os exames de TR da próstata foram considerados suspeitos quando a glândula tinha nodulações, endurecimento, assimetrias, ou outra alteração da superfície que foi julgada pelo examinador como suspeita para CAP.

A convocação dos homens era feita via secretaria municipal de saúde, através de notificação dos resultados suspeitos de CAP. Caso os convocados não comparecessem à secretaria de saúde do município, recebiam uma segunda notificação. E se novamente não houvesse resposta, o hospital enviava um documento para a cidade de origem, informando as alterações encontradas e a importância de se avançar na propedêutica, pois este homem poderia ser portador

de câncer. O fluxograma 1 mostra a metodologia de convocação, conforme descrito anteriormente.

* critério 3 foi adicionado a partir de novembro de 2004.

Fluxograma 1: Metodologia de convocação dos homens rastreados

Quando os convocados compareciam ao HCB, tinham o rastreamento validado pelas equipes de prevenção e de urologia, por meio de novos exames de PSA total, PSA livre, e TR, conforme ilustrado na figura 4. Nesta validação os homens eram novamente informados sobre os riscos, aspectos emocionais, possibilidade de falso-positivos e falso-negativos e ainda discutíveis benefícios do rastreamento do CAP.

Figura 4 - Foto do dia de atendimento no HCB

Houve um grupo de homens que após validação não fizeram a biópsia de próstata, e os motivos da não realização estão distribuídos em grupos como a seguir:

- * Grupo “*Performance Status*” (PS): pacientes com co-morbidades ou baixa expectativa de vida estimada e que quando melhor avaliados optou-se (médico e paciente) por não biopsiar.

- * Grupo “Perda de seguimento”: foi pedida a biópsia, mas paciente não retornou para fazê-la até o término do estudo.

- * Grupo “Seguimento na Origem”: paciente pede para fazer propedêutica na região da cidade de origem.

- * Grupo “Recusa”: paciente recusou fazer a biópsia

- * Grupo “Mudança de conduta”: quando na validação de exame físico e laboratoriais no HCB não estavam dentro da metodologia adotada.

* Grupo “Sem critério”: pacientes que vieram para o HCB para seguimento, mas não foram convocados pela UMPC e constam dentro da população de estudo não convocada.

* Grupo “outros”: motivos diversos que não os descritos anteriormente, ou motivo ignorado.

As biópsias foram realizadas e guiadas através de ultrassonografia transretal, e o número médio de fragmentos colhidos foi de 14.

Além de PSA e TR, os casos de biópsia positiva para CAP tinham seu estadiamento realizado através de:

1 - Ressonância Nuclear Magnética para verificação de extensão local e linfonodos regionais

2 - Cintilografia óssea para verificação de metástases

Os exames de imagem acima foram pedidos na maioria dos casos, mesmo com níveis de PSA pouco sugestivos de disseminação metastática, porém integravam o protocolo de estadiamento do HCB na época.

Após os exames, os pacientes foram categorizados de acordo com a quinta edição do *American Joint Committee on Cancer Staging Manual* (36). A classificação histológica seguiu o escore de Gleason.

Independente dos resultados da validação ou das biópsias, os homens que compareceram em consulta continuaram em seguimento no HCB. Os dados dos homens que compareceram ao HCB, tanto casos positivos quanto negativos, foram levantados por meio de fichas padronizadas (anexo V).

Para se avaliar o impacto do rastreamento no estágio clínico dos pacientes portadores de CAP, dividiram-nos em dois grupos. Os casos de CAP

diagnosticados de janeiro de 2005 a dezembro de 2007, através do rastreamento pela UMPC, constituíram o Grupo I (n=500). Constituindo o grupo II, realizou-se uma avaliação retrospectiva dos prontuários dos pacientes com CAP atendidos pelo HCB no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007 (n=2.731), que não haviam feito diagnóstico pela UMPC. Estes pacientes do grupo II foram encaminhados para o hospital por médicos generalistas e de especialidades diversas, devido principalmente a:

- 1 - PSA elevado e/ou TR suspeito realizado na localidade de origem
- 2 - Diagnóstico histológico confirmado de CAP.

Esta revisão para o Grupo II foi realizada no serviço de arquivo médico (SAME) e utilizou-se a mesma ficha mencionada anteriormente (Anexo V), priorizando os dados referentes ao estadiamento TNM, PSA e escore de Gleason.

Os grupos I e II foram comparados com relação a estadiamento (TNM), PSA e escore de Gleason.

3.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi submetido e aprovado no comitê de ética em pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (Protocolo nº 076/2007), e no comitê de ética para análise de projetos de pesquisa da USP (Protocolo no 0043/08)

3.3. MÉTODO ESTATÍSTICO

Realizamos análise descritiva de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos homens rastreados. A análise dos casos biopsiados foram estudados conforme relação entre positividade e parâmetros clínicos/laboratoriais. Os casos de CAP no rastreamento foram avaliados segundo estadiamento, escore de Gleason, e PSA ao diagnóstico, e para a avaliação das variáveis relacionadas foi utilizado o teste qui-quadrado.

A comparação dos dois grupos (rastreamento e HCB) foi feita também em relação ao estadiamento, escore de Gleason, e PSA ao diagnóstico. A análise descritiva dos dados foi realizada através de medidas de tendência central e dispersão, frequências absolutas e relativas. Para comparar ambos os grupos com relação à distribuição das variáveis relacionadas ao estadiamento foi utilizado também o teste qui-quadrado. Para comparar os grupos I e II com relação à idade, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O nível de significância estatística foi fixado em 0,05 para todos os testes realizados.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Nesse estudo tem-se um total de 17.571 homens acima de 45 anos que se candidataram voluntariamente a realizar o rastreamento para câncer de próstata através da UMPC, que foi realizado em 231 cidades de 6 estados Brasileiros, como mostra a figura 5.

Figura 5: Estados incluídos no programa de rastreamento

A grande maioria da população do estudo realizou apenas uma sessão de rastreamento o que correspondeu a 91,8% do total; 7,4% realizaram duas sessões, e o restante chegou até a terceira e quarta sessões.

4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO RASTREADA

A faixa etária de maior interesse em nosso estudo, entre 50 e 74 anos correspondeu a 84,8 % do total de homens rastreados, sendo 7,0 % da amostra entre 45 e 49 anos, e outros 8,2% com 75 anos ou mais, como mostra o gráfico 1. A média de idade dos homens rastreados foi 61,2 anos ($dp=8,9$ anos, variando de 45 – 98 anos).

Gráfico 1 - Distribuição dos homens rastreados de acordo com a faixa etária.

Com relação à instrução, 19,4% dos homens eram analfabetos, 63,3% não haviam terminado o ensino fundamental, e apenas 1,7% tinham curso superior, como mostrado no gráfico 2.

Gráfico 2 - Distribuição dos homens rastreados de acordo com o grau de escolaridade.

A maioria dos homens voluntários (90,1%) consideravam-se assintomáticos e responderam “não” quando questionados sobre sintomatologia urinária no momento da visita da UMPC.

Nesta amostra, 71,4 % nunca tinham feito TR e 70,9 % nunca fizeram PSA anteriormente. Do total de voluntários, 4,2% tinham história de CAP na família.

4.2. HISTÓRICO DE CONVOCAÇÃO DOS HOMENS RASTREADOS NO ESTUDO

Dos 17.571 homens rastreados, 2.841 (16,1%) foram convocados para comparecer ao HCB por terem um ou mais dos critérios, como descrito anteriormente na metodologia. Desses convocados, compareceram ao HCB para validação do rastreamento e prosseguir propedêutica, 2.291 (80,6%). O fluxograma 2 mostra um resumo esquemático sobre os resultados da convocação e o gráfico 3 mostra a distribuição dos convocados de acordo com os critérios de convocação.

Fluxograma 2 : esquema mostrando resultados da convocação.

Gráfico 3 - Distribuição dos homens convocados de acordo com os critérios de convocação.

Dos homens que compareceram para validação e explicação sobre os riscos e discutíveis benefícios de se realizar rastreamento de CAP, 1.647 (71,9%) realizaram biópsia e seguimento propedêutico, porém 644 (28,1%) dos que vieram ao HCB não fizeram biópsia. Os grupos relacionados aos motivos pelos quais os que compareceram não fizeram a biópsia estão distribuídos na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição por causas de não realização da biópsia para os homens que compareceram ao HCB.

Grupos*	Homens que não biopsiaram (%)
PS (<i>performance status</i>)	108 (16,8)
Perda de seguimento	72 (11,2)
Seguimento na origem	12 (1,9)
Recusa	8 (1,2)
Mudança de conduta	370 (57,4)
Outros	7 (1,1)
Sem critério	67 (10,4)
Total	644 (100,0)

* A discriminação dos grupos foi realizada na metodologia.

4.3. AVALIAÇÃO DOS HOMENS BIOPSIADOS

A grande maioria dos casos de CAP diagnosticados neste estudo foi através da primeira biópsia (84,7%), enquanto 12,0%, 2,9% e 0,4%, foram diagnosticados na segunda, terceira e quarta biópsias respectivamente, durante seguimento propedêutico no HCB.

No presente estudo, a positividade para a primeira biópsia foi de 33,5%, para a segunda 22,3%, para a terceira 24,7% e para a quarta 25%, como mostrado na tabela 2. Durante o seguimento sistemático destes homens no HCB, 75% dos pacientes que fizeram a segunda biópsia, fizeram-na dentro do primeiro ano de intervalo após a primeira.

A positividade cumulativa de detecção de CAP na população geral foi de 3,14% para primeira biópsia, e 3,58% na segunda biópsia, 3,69% para terceira e 3,71% considerando-se todas as biópsias.

Daqueles 1.647 homens submetidos à biópsia, 904 (54,9%) vieram devido PSA = 4,0 ng/ml, 324 (19,7%) devido TR suspeito, 117 (7,1%) devido alteração simultânea de ambos os anteriores e 302 (18,3%) quando a relação foi = 15% com PSA entre 2,5 e 3,9 ng/ml.

Tabela 2 - Associação da ordem (número) de biópsias com a respectiva positividade.

Ordem da biópsia	n casos positivos / n de biópsias	Positividade da biópsia %
1º	552 / 1.647	33,5
2º	78 / 349	22,3
3º	19 / 77	24,7
4º	3 / 12	25,0
5º	0 / 1	0,0

Dos 904 homens biopsiados devido a convocação por PSA = 4,0 ng/ml teve-se 44,1% de positividade na biópsia; daqueles 324 convocados por TR suspeito,

teve-se 23,5% de positividade; e quando os dois critérios anteriores estiveram simultaneamente presentes, a positividade foi para 70,9%. Pelo terceiro critério da metodologia teve-se 302 homens biopsiados com 31,1% de positividade, como mostra o gráfico 4.

Gráfico 4. Distribuição e associação dos critérios de convocação com casos positivos em homens submetidos à biópsia.

Quando se utilizou outra forma de análise dos pacientes de acordo com achados laboratoriais (valor de PSA e de rPSA/t) e de exame físico separadamente e em combinação entre si, a maior positividade foi encontrada nos casos que apresentaram PSA = 4,0 ng/ml, TR suspeito e rPSA/t = 15% simultaneamente, resultando em 37 casos positivos dos 45 biopsiados, significando uma positividade da biópsia de 82,2%, como mostrado nas combinações da tabela 3.

Tabela 3. Distribuição e associação de parâmetros laboratoriais e de exame físico de acordo com a positividade na biópsia

Parâmetros	Homens biopsiados	Casos positivos (Positividade em %)
PSA = 4.0 ng/ml, rPSAI/t > 15% e TR normal	547	211 (38,6)
PSA = 4.0 ng/ml, rPSAI/t = 15% e TR normal	357	188 (52,7)
PSA entre 2.5 e 3,9 ng/ml, rPSAI/t ≤ 15% e TR normal	302	94 (31,1)
TR suspeito, PSA < 4.0 ng/ml e rPSAI/t > 15%	301	68 (22,6)
TR suspeito, PSA = 4.0 ng/ml e rPSAI/t > 15%	72	46 (63,9)
TR suspeito, rPSAI/t ≤ 15% e PSA < 4.0 ng/ml.	23	8 (34,9)
TR suspeito, PSA = 4.0 ng/ml e rPSAI/t ≤ 15%	45	37 (82,2)

4.4. CORRELAÇÃO DOS CASOS DE CÂNCER DE PRÓSTATA COM OS ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS

Realizou-se também o cálculo da densidade do PSA, que é obtido com a divisão do valor do PSA total pelo volume estimado da próstata em cm^3 , medido por método de imagem. Nesse estudo tivemos 42,7% (704) das biópsias realizadas em homens com densidade até $0,10 \text{ ng/ml/cm}^3$, 22,6% (372) com densidade de $0,11$ a $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ e 33,6% (372) feitas em homens com densidade $> 15 \text{ ng/ml/cm}^3$. A positividade da biópsia foi 20,9% quando a densidade foi até $0,10 \text{ ng/ml/cm}^3$, 39,1% com densidade entre $0,11$ até $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ e subiu para 64,2% quando a densidade era acima de $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($p < 0,001$).

Quando se avaliou os achados radiológicos de ecogenicidade pelo USGTR, observou-se que a positividade da biópsia foi de 27,3% para nódulos hiperecogênicos, 31,6% para aqueles com USG normal, e 46,3% para nódulos hipoeecogênicos.

4.5. AVALIAÇÃO DOS CASOS DE CÂNCER DE PRÓSTATA ENCONTRADOS NO RASTREAMENTO

Foram diagnosticados 652 casos de CAP, resultando em um índice de positividade geral na população de 3,7%.

Dos pacientes com CAP, 79,3% se situavam na faixa etária de maior interesse de rastreamento (50 e 74 anos), 20,1% na faixa de 75 anos ou mais, e apenas 4 casos de CAP (0,6%) entre 45 e 49 anos, como mostrado no gráfico 5.

Avaliando-se a positividade das biópsias com relação à idade, esse estudo teve 26,7% , 37,9% e 48,7% respectivamente para o intervalo de idade entre 45 a 49 anos, 50 e 74 anos e = 75 anos.

Gráfico 5 - Distribuição dos casos de CAP de acordo com a faixa etária

Dos homens com CAP, apenas 19,3 % dos casos de CAP responderam “sim” quando questionados a respeito da sintomatologia urinária baixa.

A maioria dos casos de câncer, 609 casos (93,4%) foram clinicamente localizados (T1-2) e 40 (6,1%) são T3, ou seja, localmente invasivos, e 3 (0,5%) são T4.

Com relação à evidência radiológica de linfonodomegalia pélvica, 26 (4%) eram N1 e com relação aos achados de cintilografia óssea, 18 (2,8%) se apresentavam com metástases neste exame, conforme mostrado na tabela 4.

Tabela 4. Distribuição dos casos de CAP de acordo com sua classificação TNM e estadiamento clínico final.

Estádio	n de casos de CAP (%)	
Extensão local	T1	498 (76,4)
	T2	111 (17,0)
	T3	40 (6,1)
	T4	3 (0,5)
Acometimento linfonodal	Nx	2 (0,3)
	N0	624 (95,7)
	N1	26 (4,0)
Metástases	Mx	0 (0,0)
	M0	634 (97,2)
	M1	18 (2,8)
Estadiamento clínico final *	I	484 (74,5)
	II	105 (16,1)
	III	27 (4,2)
	IV	34 (5,2)

* 2 pacientes não foram classificados no EC final por serem Nx.

4.6. RELAÇÃO DOS CASOS DE CÂNCER DE PRÓSTATA COM VALOR DE PSA

Distribuindo os casos de CAP de acordo com valores de PSA, teve-se 26,7% dos casos de CAP com PSA < 4 ng/ml, 43,3% com PSA entre 4 e 10 ng/ml e 30,0% com PSA > 10 ng/ml, como mostrado no gráfico 6.

Gráfico 6 - Distribuição dos casos de câncer em relação à faixa de PSA

4.7. AVALIAÇÃO DOS CASOS DE CÂNCER DE PRÓSTATA COM RELAÇÃO AO ESCORE DE GLEASON

Na avaliação dos casos de CAP comparando o escore de Gleason com parâmetros laboratoriais e de exame físico, observa-se que dos casos com PSA = 4,0 ng/ml, TR normal e rPSA/t > 15%, 24,2% e 8,5% foram dos grupos de escore de Gleason intermediário e alto risco, respectivamente. Porém, quando se teve

simultaneamente PSA = 4,0, TR suspeito e rPSA/t = 15%, encontro-se 29,7% destes tumores com Gleason 7 e 18,9% deles no grupo com escore de Gleason 8 a 10. A tabela 5 mostra a comparação dos parâmetros laboratoriais e de exame físico em relação aos grupos de escore de Gleason.

Tabela 5. Distribuição e associação dos achados de exame físico e laboratoriais em relação ao escore de Gleason

Parâmetros laboratoriais e de ex. físico	Estratificação do escore de Gleason			
	2 a 6		7	8 a 10
	n	n (%)	n (%)	n (%)
PSA = 4,0 ng/ml, TR normal e rPSA/t >15%	211	142 (67,3)	51 (24,2)	18 (8,5)
TR suspeito, PSA < 4,0 ng/ml e rPSA/t >15%	68	57 (83,8)	10 (14,7)	1 (1,5)
rPSA/t = 15%, PSA<4,0ng/ml e TR normal	94	72 (76,6)	19 (20,2)	3 (3,2)
PSA > 4,0 ng/ml, TR suspeito e rPSA/t > 15%	46	30 (65,2)	13 (28,3)	3 (6,5)
PSA > 4,0 ng/ml, rPSA/t=15% e TR normal	188	115 (61,2)	60 (31,9)	13 (6,9)
TR suspeito, rPSA/t = 15% e PSA < 4,0 ng/ml	8	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
PSA > 4,0 ng/ml, TR suspeito e rPSA/t = 15%	37	19 (51,4)	11 (29,7)	7 (18,9)

4.8. CORRELAÇÃO DO ESCORE DE GLEASON COM OS VALORES DE PSA

Quando se avaliou o valor do PSA em suas respectivas faixas de valores em comparação com os escores de Gleason, encontrou-se tumores de baixo risco em 79,3% e 72,3% dos pacientes com PSA < 4,0 ng/ml e PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml, respectivamente. Porém, 50% dos pacientes com PSA acima de 10 ng/ml foram de Gleason 7 ou maior, como mostra a tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição e correlação das faixas de PSA com o escore de Gleason

Faixas de níveis de PSA	n	Estratificação do escore de Gleason		
		2 a 6	7	8 a 10
		n (%)	n (%)	n (%)
PSA < 4,0 ng/ml	174	138 (79,3)	31 (17,8)	5 (2,9)
PSA = 4 e < 10,0 ng/ml	282	204 (72,3)	67 (23,8)	11 (3,9)
PSA = 10,0 ng/ml	196	98 (50,0)	68 (34,7)	30 (15,3)
p < 0,001				

4.9. CORRELAÇÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO (TNM) COM ESCORE DE GLEASON

Avaliando a relação do estadiamento em comparação com o escore de Gleason temos que dos pacientes com tumores localizados (T1 e T2) 70,0% são estratificados como de baixo risco, enquanto que 67,5% dos tumores localmente avançados (T3 e T4) são de Gleason 7 ou maior, como mostra a tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição e associação do estágio (T) com escore de Gleason

Estádio (T)	n	Estratificação do escore de Gleason		
		2 a 6	7	8 a 10
		n (%)	n (%)	n (%)
T1 / T2	609	426 (70,0)	149 (24,5)	34(5,5)
T3 / T4	43	14 (32,5)	17 (39,5)	12 (28,0)
p < 0,001				

Na avaliação do escore de Gleason em relação à disseminação linfonodal, 34,6% dos pacientes que tiveram linfonodos radiologicamente comprometidos tinham Gleason igual a 7 e 26,9% estavam no grupo de Gleason 8 a 10, como mostra a tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição e associação dos casos com linfonodos suspeitos com o escore de Gleason

Estádio	(N)	n	Estratificação do escore Gleason		
			2 a 6	7	8 a 10
			n (%)	n (%)	n (%)
Nx*		2	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
N0		624	430 (68,9)	157 (25,2)	37 (5,9)
N1		26	10 (38,5)	9 (34,6)	7 (26,9)
* Nx: linfonodos não avaliados					p < 0,001

Nos pacientes com exame cintilográfico mostrando metástases, constata-se que 27,8% dos pacientes com doença presente em ossos tinham Gleason 7 e 44,4% destes eram Gleason 8 a 10, como mostra a tabela 9.

Tabela 9 - Distribuição e associação dos casos de metástases ósseas com o escore de Gleason

Estádio (M)	n	Estratificação do escore de Gleason		
		2 a 6	7	8 a 10
		n (%)	n (%)	n (%)
M0	634	435 (68,6)	161 (25,4)	38 (6,0)
M1	18	5 (27,8)	5 (27,8)	8 (44,4)
p < 0,001				

Com relação ao estadiamento clínico final dos tumores observa-se que 70,5% e 70,8% dos tumores estágio I e II respectivamente são considerados Gleason de baixo risco, e que 22,2% e 26,5% dos tumores estágio III e IV respectivamente tinham escore de Gleason de alto risco (8 a 10), como mostrado na tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição e associação do estágio clínico final com escore de Gleason

Estádio clínico		Estratificação do escore de Gleason		
		2 a 6	7	8 a 10
		n (%)	n (%)	n (%)
final	n *			
I	484	342 (70,6)	121 (24,9)	22 (4,5)
II	105	75 (70,8)	22 (20,8)	9 (8,4)
III	27	11 (40,7)	10 (37,1)	6 (22,2)
IV	34	12 (35,3)	13 (38,2)	9 (26,5)
* 2 pacientes foram excluídos devido serem Nx		p < 0,001		

4.10. CORRELAÇÃO ENTRE ESTÁDIO CLÍNICO E VALOR DE PSA

Comparando os achados do estadiamento clínico com os valores de PSA, tem-se que 92,5% dos tumores T3, e 66,7% dos tumores T4, tinham PSA = 10,0 ng/ml, como mostrado na tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição e associação do estágio clínico (T) com faixa de valores de PSA

Estádio (T)		Valor de PSA em ng/ml		
		< 4,0	Entre 4,0 e 9,9	= 10,0
		n	n (%)	n (%)
T1 / T2	609	173 (28,4)	279 (45,8)	157 (25,8)
T3 / T4	43	1 (2,4)	3 (6,9)	37 (90,7)
p < 0,001				

Quando se avaliaram as faixas de PSA em relação aos achados radiológicos de linfonodomegalia, tem-se que 69,2% dos casos considerados N1 tinham PSA = 10,0 ng/ml, como mostrado na tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição e associação do estágio clínico (N) com faixa de valores de PSA.

		Valor de PSA em ng/ml		
Estádio		< 4,0	Entre 4,0 e 9,9	=10,0
(N)	n	n (%)	n (%)	n (%)
Nx*	2	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
N0	495	130 (26,3)	219 (44,2)	146 (29,5)
N1	26	2 (7,7)	6 (23,1)	18 (69,2)
* 2 pacientes foram excluídos por serem Nx				p<0.001

Comparando-se os achados cintilográficos para metástase óssea, tem-se que 72,2% dos pacientes considerados positivos ao exame tinham PSA = 10,0 ng/ml, como mostrado na tabela 13.

Tabela 13 - Distribuição e associação do estágio clínico (M) com faixa de valores de PSA

		Valor do PSA em ng/ml		
Estádio		< 4,0	Entre 4,0 e 9,9	= 10,0
(M)	n	n (%)	n (%)	n (%)
M0	634	173 (27,3)	278 (43,8)	183 (28,9)
M1	18	1 (5,6)	4 (22,2)	13 (72,2)
				p < 0,001

Quando se compara o estadiamento clínico final e os valores de faixa de PSA, encontra-se que 96,3% dos tumores EC III e 73,5% dos tumores EC IV tinham PSA = 10,0 ng/ml, conforme a tabela 14.

Tabela 14 - Distribuição e associação do estágio clínico final com faixa de valores de PSA

Estádio Clínico	n *	Valor de PSA em ng/ml		
		< 4,0	Entre 4,0 e 9,9	= 10,0
		n (%)	n (%)	n (%)
I	484	122 (25,1)	240 (49,5)	123 (25,4)
II	105	50 (47,2)	34 (32,1)	22 (20,7)
III	27	0 (0,0)	1 (3,7)	26 (96,3)
IV	34	2 (5,9)	7 (20,6)	25 (73,5)
* 2 casos foram excluídos por serem Nx				p<0,001

4.11. AVALIAÇÃO DE PERDA DE CASOS POR NÃO COMPARECIMENTO

Avaliou-se que 59 homens que passaram pela UMPC na primeira sessão do rastreamento foram convocados, mas não compareceram. Estes homens se submeteram novamente ao exame de PSA e TR na segunda sessão, e foram novamente convocados. Após realização das biópsias destes 59 indivíduos, foram encontrados 22 casos de CAP, significando positividade de 37,3%. Destes casos, 19 (86,4%) foram T1, 3 (13,6%) foram T2 e nenhum caso foi T3 e T4. Dois casos

(9,1%) possuíam linfonodos suspeitos na RNM, e nenhum caso com cintilografia óssea mostrando metástase. Tive-se 15 com Gleason 2 a 6, e sete casos Gleason 7 e nenhum deles com Gleason 8-10.

4.12 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESTADIAMENTO DOS CASOS DE CÂNCER DE PRÓSTATA DIAGNOSTICADOS PELA UMPC COM OS PACIENTES DO HCB

Realizou-se a comparação entre 500 pacientes diagnosticados pela unidade móvel de prevenção de janeiro de 2005 a dezembro de 2007 (Grupo I), com 2.731 pacientes atendidos no HCB devido encaminhamento de outros locais devido PSA elevado, TR suspeito ou com diagnóstico histológico de CAP no mesmo período (Grupo II). Os casos de 2004 do grupo rastreado foram excluídos para estabelecer-se o mesmo período de análise entre ambos os grupos.

A média de idade ao diagnóstico no Grupo I foi 67,6 anos (dp=8,52 anos; variando de 46 a 92 anos), com 56,8% destes entre 50 e 69 anos, e para o Grupo II a média foi de 67,9 anos (dp=8,82 anos; variando de 36 a 98 anos), com 53.9% destes entre 50 e 69 anos, como mostrado no gráfico 7.

Gráfico 7 - Distribuição dos casos de CAP por faixa etária

Com relação aos valores de PSA, no Grupo I teve-se maior percentagem de casos de CAP detectados com PSA < 4,0 ng/ml em relação ao grupo II. Porém, em relação aos casos de PSA entre 10,0 e 19,9 ng/ml e acima de 20 ng/ml, o grupo II teve percentualmente maior índice de casos, como mostrado no gráfico 8. A média e mediana do PSA para o Grupo I foi respectivamente de 12,97 e 5,54 ng/ml, enquanto para o grupo II teve-se 57,32 e 9,96 ng/ml para média e mediana, respectivamente. O Grupo II (HCB) mostrou PSA mais elevado que o grupo do rastreamento ($p < 0.001$).

Gráfico 8 - Distribuição dos casos de CAP de acordo com as faixas de valor de PSA

Quando se compara a classificação TNM para os grupos I e II, encontra-se grande parte dos casos classificados em T1 e T2, mas com diferenças estatísticas entre os grupos. Foram encontrados respectivamente 385 (77,0%) e 85 (17,0%) para T1 e T2 no Grupo I. Porém, no Grupo II encontra-se respectivamente 638 (23,4%) e 1.369 (50,1%) para T1 e T2. O mesmo aconteceu para T3 e T4 como mostra a tabela 15. A diferença entre a percentagem de tumores não avançados (T1 e T2) e avançados (T3 e T4) foi estatisticamente significativa em favor do Grupo I ($p < 0,001$). Com relação aos tumores T1 existiu uma diferença de 2,29 vezes.

Tabela 15 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao estágio clínico (T)

Estádio (T)	n de casos de CAP	
	Grupo I	Grupo II
	n = 500	n = 2.731
	n (%)	n (%)
T1	385 (77,0)	638 (23,4)
T2	85 (17,0)	1.369 (50,1)
T3	28 (5,6)	631 (23,1)
T4	2 (0,4)	93 (3,4)
p < 0,001		

Considerando os casos de suspeita de envolvimento linfonodal pela RNM, os resultados foram estatisticamente significantes em favor do Grupo I que teve 3,2% enquanto no Grupo II foi encontrado 8,6% dos homens considerados N1 (p=0,002), como mostrado na tabela 16.

Tabela 16 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao estágio clínico (N)

Estádio (N)	Nº de casos de CAP	
	Grupo I	Grupo II
	n = 500	n = 2.731
	n (%)	n (%)
N0	482 (96,4)	2.494 (91,3)
N1	16 (3,2)	235 (8,6)
* 2 casos de cada grupo foram excluídos por serem Nx		p=0,002

A proporção de pacientes com metástases ósseas no Grupo I foi de 3,0% e no Grupo II foi de 9,3%, e teve diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$) como mostra a tabela 17.

Tabela 17 - Distribuição de casos de CAP em relação ao estágio clínico (M)

Estádio (M)	n de casos de CAP	
	Grupo I	Grupo II
	n = 500	n = 2.731
	n (%)	n (%)
M0	485 (97,0)	2.474 (90,6)
M1	15 (3,0)	255 (9,3)
* 2 casos foram excluídos do grupo II por serem Mx		p<0,001

Com relação ao estadiamento clínico final encontra-se 457 (91,4%) e 1.941 (71,0%) para tumores clinicamente localizados respectivamente nos grupos I e II. Com relação àqueles tumores localmente avançados encontrou-se 19 (3,8%) no Grupo I e 406 (14,9%) do Grupo II. E, observando os tumores estágio IV, teve-se 24 (4,8%) no Grupo I e 384 (14,1%) no Grupo II, conforme mostrado no gráfico 9. Essas diferenças foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$). O grupo I (rastreamento) mostra em relação ao grupo II, um índice 224% maior de tumores EC I, bem como uma redução de casos EC III e IV em torno de 75,5% e 66,0%, respectivamente.

Gráfico 9 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao Estádio Clínico Final

Com relação ao escore de Gleason, também foi mais favorável para o Grupo I. No Grupo II teve-se 1.265 (46,3%) dos tumores com escore de Gleason 7 ou

maior, número significativamente mais alto de que no Grupo I, que foi de 170 (34.0%), como mostra o gráfico 10 ($p < 0.001$).

Gráfico 10 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao escore de Gleason

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Nesse estudo, 17.571 homens acima de 45 anos realizaram voluntariamente o rastreamento para câncer de próstata através da UMPC, que percorreu 231 cidades de 6 estados brasileiros de 2004 a 2007. Com relação a rastreamento este número é um dos maiores da literatura atual se considerando separadamente por país. Como exemplos, o estudo europeu (ERSPC) contou com mais de 82.000 homens no grupo rastreado, entretanto foi realizado em 7 países diferentes (Holanda n=17.443, Bélgica n=4.307, Suécia n=5.901, Finlândia n=31.970, Itália n=7.265, Espanha n=1.056, Suíça n=4.948) além de ter sido realizado em um intervalo de tempo maior que esse estudo, entre 1991 e 2003 (78). O estudo americano (PCLO) contém 38.343 homens rastreados de 1993 a 2001, porém se fossem considerados as populações do Brasil e dos Estados Unidos, tem-se relativamente uma boa amostragem de homens rastreados. (79)

Quando se considera o rastreamento para CAP realizado através da UMPC, este parece ser o maior estudo até o momento. Existem outros três estudos utilizando unidades móveis para rastrear CAP. O primeiro foi um estudo japonês publicado em 1984, onde foram rastreados 1.396 homens apenas com USG transretal com detecção de 8 (0,6%) casos de CAP. (80). O segundo foi realizado em Wiscosin (EUA), publicado em 1997 onde foram avaliados moradores rurais desta região (81). O terceiro estudo descreve a experiência de uma Van fazendo rastreamento de múltiplas neoplasias em populações de baixa renda na região de Washington DC, nos Estados Unidos (82).

No Brasil, encontram-se dois estudos menores a respeito de rastreamento de CAP (83, 84), sendo o maior deles realizado em Porto Alegre. Neste estudo foram avaliados voluntários para rastreamento durante 5 anos. Ao todo foram 3.056 homens rastreados com TR e valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml, e foram encontrados 80 casos de CAP com 83,7% de tumores clinicamente localizados (85).

A grande maioria da população deste estudo realizou apenas uma sessão de rastreamento, correspondendo a 91,8% do total. Pensa-se que o objetivo da UMPC é levar a uma população sem acesso à saúde, atendimento especializado e conhecimento sobre programa de rastreamento em CAP. Este projeto faz uma amostragem de cada cidade, funcionando como motivador e divulgador do rastreamento. Mesmo uma única visita pode ser capaz de chamar a atenção do poder público e dos homens para continuar o seguimento, o que resultaria em um efeito positivo nos cenários descritos anteriormente. Esta divulgação sobre rastreamento com PSA que se descreve é chamada pelos estudos de rastreamento randomizado de “contaminação”, ou seja, a rotina de coleta deste exame sendo levada inclusive para os grupos controle. E isso foi observado na secção de Rotterdam do estudo europeu (ERSPC), onde após o início do rastreamento, o uso anual do PSA na população masculina geral aumentou de 3,5% para 5,9%, do primeiro para o segundo período de avaliação. Algumas hipóteses para este aumento são que tanto os homens que participam no grupo controle como os da população geral não incluída no estudo, são alertados da existência de “possíveis benefícios” do uso do PSA e de detecção precoce e acabam por fazê-los. Outra hipótese seria que os médicos generalistas e de outras especialidades que têm

pacientes em ambos os grupos do estudo de Rotterdam, poderiam estender estes exames de PSA também para o grupo controle, pois o PSA é um exame simples, bem aceito, de baixo custo, e pode ser incluído em exames de sangue periódicos. Outra hipótese descrita neste estudo seria a exacerbação constante feita pela mídia dos “benefícios” do rastreamento com PSA (86). Desta maneira, se a “contaminação” pode diminuir o poder do estudo randomizado com relação à significância estatística na mortalidade por câncer de próstata, também pode ter efeito positivo na população geral da cidade, mesmo que a UMPC não faça as sessões subsequentes de rastreamento nos mesmos homens.

A faixa etária de maior interesse neste estudo foi de 50 e 74 anos, e correspondeu a 84,8 % do total de homens rastreados, com 7% da amostra entre 45 e 49 anos, e outros 8,2% com mais de 74 anos. Devido a este programa de rastreamento ser um projeto social e oferecido com livre arbítrio, foi permitido que homens mais jovens que 50 anos e mais velhos que 75 anos, ou seja, fora do intervalo de maior interesse, participassem da amostra. A média de idade dos homens rastreados com a UMPC foi 61,2 anos ($dp=8,9$ anos, variando de 45 a 98 anos). Outros estudos tiveram média de idade semelhante a este, por exemplo os 82.816 homens do grupo europeu tiveram média de idade de 60,9 anos (78). Outra comparação seria o estudo americano que recrutou 38.343 homens para rastreamento e teve 60% dos homens abaixo de 65 anos, e 13,2% entre 70 e 74 anos (87). Discutindo sobre o ponto de vista da idade, entidades como *American Urological Association* e *American Cancer Society*, têm recomendado rastreamento para detecção precoce de CAP a partir de 50 anos para homens com risco geral, e mais precocemente ainda para homens com maior risco de

desenvolver CAP (história familiar de CAP ou raça negra). Em nosso estudo avaliamos também a variável “CAP na família”, e notamos 5,8% dos homens portadores desta neoplasia com pelo menos outro caso na família, que foi superior ao índice de história familiar dos que não tinham CAP, ou seja, de 4,1%.

Este estudo utilizou como início do intervalo de maior interesse acima de 50 anos. Em relação à idade de início do rastreamento, estudos postulam que em homens em torno de 40 ou 50 anos, o PSA acima dos valores de corte considerados para a idade pode ser um preditor de CAP ainda mais forte que história familiar ou raça (88, 89). Considerando-se a história natural desta doença, tem-se que as mortes causadas pelo CAP geralmente ocorrem entre 15 a 20 anos após seu diagnóstico precoce, ou seja, homens que morrem desta doença entre 55 a 64 anos provavelmente teriam sido diagnosticados e tratados efetivamente antes dos 50 anos (65, 90). Outro aspecto a ressaltar é que o PSA pode ser mais específico em homens mais jovens que em mais velhos, devido a estes últimos apresentarem hiperplasia prostática benigna o que leva a diferenças de interpretação dos valores deste exame (91). Neste contexto, os níveis de PSA podem estar elevados décadas antes do diagnóstico e as dosagens de PSA poderiam ser feitas antes da idade recomendada, utilizando-se valores de corte mais baixos para homens mais jovens, pois Loeb e colaboradores (88) estudaram 1.178 homens com 40 anos de idade que apresentavam fatores de risco para CAP. O risco de detecção foi 14,6 vezes maior nos homens com níveis de PSA entre 0,7 e 2,5 ng/mL quando comparados com aqueles que apresentavam níveis abaixo de 0,7 ng/ml. Outro estudo que corrobora com esta hipótese, seria uma análise de 21.227 homens participantes de um estudo sobre doenças cardiovasculares na

Suécia, onde Lilja e colaboradores (92), mostraram que os níveis de PSA apresentaram-se significativamente elevados até mesmo 25 anos antes da manifestação clínica em portadores de CAP. Quando comparados com indivíduos com níveis de PSA abaixo de 0,5 ng/mL, os que tinham PSA sérico entre 1,0 e 2,0 ng/ml apresentavam uma probabilidade de diagnóstico do CAP duas vezes e meia maior que o risco da população geral. Porém, homens com níveis de PSA entre 2,0 e 3,0 ng/ml apresentaram um risco de detecção de CAP 19 vezes maior. Os autores sugerem que a dosagem precoce de PSA deveria ser realizada, não apenas para detecção do CAP, mas também pela possibilidade de estratificação do risco de desenvolvimento subsequente deste tumor. Por exemplo, aqueles homens com níveis de PSA acima de 2,0 ng/ml deveriam ser seguidos de maneira mais rigorosa, enquanto aqueles com valores menores poderiam ter um intervalo maior entre as avaliações. A adoção de tal estratégia poderia contribuir para aumentar os baixos índices de sensibilidade associados à presença concomitante de HPB em pacientes idosos, conforme comentado anteriormente, porém este tema ainda é controverso na literatura corrente. Quando se avalia a taxa de realização do rastreamento em relação à idade, verifica-se que é mais comumente realizado em homens acima de 70 anos do que naqueles a partir dos 50 (93-95). Porém, neste estudo 67,6% dos homens acima de 70 anos nunca tinham feito PSA antes. A incidência de CAP de alto risco aumenta com a idade, sendo vista em mais de 40% dos tumores em > 75 anos contra 25% em < 75, conforme estudo do CaPsure. (96) Neste enfoque, considerando os homens = 75 anos deste estudo, 46,6% tinham escore de Gleason 7-10, 46,9% apresentavam PSA acima de 10 ng/ml, e apenas 10,8% foram considerados com “tumores insignificantes” pelos

critérios de Epstein (97). Estes dados evocam a discussão a respeito de faixa etária do limite superior para rastreamento, em que se devem distinguir dois aspectos: o primeiro é “rastreamento” e outro é “tratamento”. Observando-se estes preceitos, os homens mais velhos com tumores agressivos não teriam seu diagnóstico e tratamento negados, e a evolução desta neoplasia afetaria a qualidade de vida e longevidade. Porém, homens mais idosos que foram rastreados e diagnosticados com tumores insignificantes poderiam ser seguidos através de observação ativa (98, 99), porém este tema ainda é controverso.

Com relação ao perfil de escolaridade, a população brasileira de homens acima de 60 anos tinha média de 2,8 anos estudados, segundo censo 1991/2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (100). Neste estudo, 19,4% dos homens eram analfabetos e 63,3% não haviam terminado o ensino fundamental, enquanto apenas 1,7% tinham curso superior. Nota-se um resultado diferente nos Estados Unidos, onde o estudo americano (PCLO) mostrou apenas 8,1% de homens rastreados em nível de ensino fundamental, 29,6% com ensino médio, 38,3% com ensino superior, e 21,5% com pós-graduação (87).

Com relação à sintomatologia, é importante ressaltar que 90,1% dos pacientes que se candidataram a fazer nosso rastreamento não tinham sintomas urológicos, ou seja, responderam “não” à pergunta do questionário sobre a presença de sintomas do trato urinário inferior. Um estudo de Stenner e col. (101), avaliou mais de 16 mil homens sob rastreamento para CAP consecutivamente para sintomas do trato urinário baixo de acordo com pontuação no *American Urology Association Score Symptoms* (AUASS) durante 3 anos, e notou que apenas 6,8% eram absolutamente assintomáticos (AUASS=0), e a

média geral no AUASS do terceiro ano de avaliação foi 6,5 pontos, ou seja, poucos sintomas. Este estudou quantificou 64.9%, 32.2% e 2.9%, com sintomatologia leve, moderada e severa, respectivamente. Como a pergunta sobre sintomas no questionário deste estudo era de resposta “sim” e “não”, provavelmente a maioria realmente não apresentava sintomas ou tinha sintomatologia leve.

Foram convocados para comparecer ao HCB 2.841 homens (16,1%), por terem um ou mais dos critérios descritos na metodologia. Da população rastreada, foram convocados 8,3% devido ao PSA = 4,0 ng/ml, 4,2% devido ao TR alterado, 0,9% devido a ambos simultaneamente e 2,8% devido a rPSA/t = 15% com PSA entre 2,5 e 3,9 ng/ml. A secção de Rotterdam do estudo Europeu (ERSPC), convocou 13,5% dos homens pelo exame digital e 13% devido ao PSA = 3,0 ng/ml durante primeira sessão (102), e a primeira sessão de rastreamento do estudo americano (PCLO) convocou 7,9% dos homens com PSA = 4,0 ng/ml, 7,2% para TR suspeito, e 1,2% para ambos os anteriores simultaneamente (87).

Compareceram ao HCB 2.291 (80,6%) dos homens convocados. Esta taxa de comparecimento é relativamente alta se considerarmos alguns aspectos. Primeiro, embora as notificações dos resultados tenham sido enviadas, talvez nem todos os homens foram encontrados pela secretaria de saúde de seu município. Segundo, a maioria dos homens convocados (99,4%) era de municípios diferentes daquele do HCB, sendo que 42,6% eram de fora do estado de São Paulo. Terceiro, muitas cidades do estudo eram distantes do HCB, e a grande maioria dos homens tinham por motivos socioeconômicos, dependência de órgãos sociais ou governamentais (municipal ou estadual) para transporte e comparecimento ao

HCB. E apesar destes motivos, conseguiu-se um comparecimento significativo, pois considerando-se o mesmo estado do HCB e do estado imediatamente mais próximo, este programa atingiu 88,8% e 81,5% de comparecimento respectivamente. No estudo PCLO a taxa de retorno com recomendação de biópsia foi 30% (103) e em outro estudo *Cancer Awareness Week Study*, Crawford e col. (104), mostraram apenas 19,4% de comparecimento para biópsia.

Daqueles 2.291 homens que compareceram para validação do rastreamento de CAP, 1.647 (71,9%) realizaram e 644 (28,1%) não realizaram a biópsia no HCB. Existiram alguns motivos pelos quais não se realizou a biópsia, entre eles: pedido do próprio paciente para realizar a propedêutica na cidade de origem e recusa da biópsia, que somados foram 14,3% dos 644 homens que não realizaram a biópsia. Existiu um grupo de homens (16,8%) nomeado PS (*Performance status*) que quando foram melhor investigados tinham co-morbidades que prediziam baixa expectativa de vida estimada, geralmente menor que 10 anos. Este grupo que não foi biopsiado, geralmente tinha PSA abaixo de 10,0 ng/ml, e optou-se apenas segui-los com a cinética do PSA no HCB. Um grupo maior que correspondeu a 57,4% (370) dos casos não biopsiados, chamado “mudança de conduta”, são aqueles que não se encaixaram nos critérios de convocação após a validação. Destes 370 homens, 73,8% foram convocados por TR pela consulta da UMPC, mas não foram considerados com exame digital suspeito quando reexaminados no HCB. Este exame ainda tem importância não somente no rastreamento, mas no estadiamento, apesar de bastante subjetivo e ter variabilidade interpessoal entre examinadores. A existência de doenças prostáticas associadas como a hipertrofia benigna, prostatite, biópsias ou cirurgias prévias

podem tornar o exame menos conclusivo (14). A posição do paciente no exame também pode ser crucial para permitir adequado acesso ao reto e consequentemente à próstata, especialmente em pacientes obesos e naqueles cuja próstata está localizada em posição mais cranial em relação à borda anal. Todos estes detalhes levam a uma variação individual e interpessoal de exames de TR considerados suspeitos. Em um estudo com 933 homens examinados por dois médicos, Varenhorst e col. (105), mostraram 46,5% de concordância no TR entre os examinadores.

Ainda dentro do grupo chamado “mudança de conduta”, (370 homens): 14,6% foram convocados por relação = 15% e PSA entre 2,5 e 3,9 ng/ml, mas durante a validação os exames não mostraram tal alteração. E 11,6% vieram por PSA = 4,0 ng/ml, mas tiveram em novo exame, menor que este valor no HCB. A explicação possível destas diferenças de exame tanto de PSA total quanto de rPSA/t, pode ser através da existência de pequenas alterações de PSA por variabilidade técnica de laboratório, sendo que esta variabilidade pode oscilar de 20 a 25 % dependendo do tipo de padrão usado (22-24). Outra possibilidade poderia ser variações quando as amostras são acondicionadas mesmo que adequadamente. E a terceira possibilidade poderia ser devido às variações diárias de PSA no mesmo indivíduo. Existem algumas situações descritas anteriormente que poderiam alterar os níveis de PSA, entre outras: ejaculação (20, 106), trauma prostático ou uretral, infecção (107, 108), medicações (21), etc..

Existiram 67 homens (10,4%) do grupo chamado “sem critério”, que não foram convocados (exames normais), mas compareceram mesmo assim devido à

motivação da realização do rastreamento, portanto não foram biopsiados mas serão seguidos de rotina no HCB.

Os pacientes que compareceram e foram avaliados no HCB, tanto aqueles que biopsiaram quanto aqueles que não fizeram a biópsia ficaram em seguimento no próprio hospital. A cinética do PSA será observada, e no futuro existirão dados do seguimento destes homens.

Dos 1.647 homens submetidos à biópsia, 904 (54,9%) tinham PSA = 4,0 ng/ml, e tiveram positividade nas biópsias de 44,1%. O TR suspeito levou a biópsia para 324 (19,7%) com positividade de 23,5%. Outros 117 (7,1%) tiveram alteração simultânea de TR e PSA, com positividade na biópsia de 70,9%. Carvalho e col. (109), mostraram a utilidade do TR em pacientes com PSA = 4 ng/ml, onde 70 % de um grupo de 2.703 voluntários com TR suspeito foram biopsiados. O valor preditivo positivo geral do TR para indivíduos brancos foi de 13 % e de 26 % para afro-descendentes. Quando estratificado por nível de PSA os valores preditivos positivos do TR foram de 5 %, 14 % e 30 % para níveis de PSA < 1 ng/ml, entre 1-2,5 ng/ml, e no intervalo entre 2,6 - 4,0 ng/ml respectivamente. Em outro estudo, Catalona e col. (110), analisando os índices de positividade para alterações de TR, PSA e ambos simultaneamente, realizaram estudo multicêntrico prospectivo para detecção precoce do CAP em homens após 50 anos, e biopsiaram indivíduos com TR suspeito ou PSA acima de 4 ng/ml. Este estudo mostrou que o PSA detectou significativamente maior número de tumores (82%, 216 de 264 pacientes), que apenas alteração de TR (55%). O índice de detecção foi de 3,2% apenas com o TR, mas se somado ao PSA este índice subiu para 5,8%. O valor preditivo positivo geral do TR isolado neste estudo foi de 21%, que

foi bastante semelhante deste estudo. Ainda avaliando relação de positividade dos critérios para biópsia, um dos maiores estudos sobre rastreamento, o estudo europeu (ERSPC) mostrou que o TR associado ao valor de PSA acima de 3,0 ng/ml tem valor preditivo positivo de 48,6%, e que 71% dos CAP com Gleason maior que 7 foram detectados em homens com TR alterado (111). O valor preditivo positivo também aumenta proporcionalmente ao valor do PSA, pois quando considerados valores de PSA entre 4 e 10,0 ng/ml o valor preditivo positivo do TR no estudo de Catalona (110) citado anteriormente, foi para 40,8%, e quando acima de 10,0 atinge níveis em torno de 70%. Quando se faz esta mesma estratificação de níveis de PSA neste estudo, considerando os pacientes de TR suspeitos tem-se positividade de 59,7% e 83,3%, para níveis de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml e acima de 10,0 ng/ml, respectivamente. Adotou-se neste estudo o valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml e diagnosticou-se 652 casos de CAP na população rastreada (3,7%). Quando se tenta definir o valor de corte de PSA como ferramenta de rastreamento, deve-se garantir o maior valor preditivo positivo possível, mantendo a sensibilidade de detecção sem declinar em especificidade. Este estudo usou um valor de corte de 4,0 ng/ml, mas a utilização deste ponto de corte pode ser criticada. Não obstante esse nível de PSA pode não identificar todos os pacientes portadores de CAP, mesmo aqueles de alto grau, ou ainda pode ser responsável pela indicação de grande quantidade de biópsias desnecessárias (112). Alguns estudos mostram que o nível de PSA geralmente é proporcional ao risco de CAP e à extensão da doença, e homens acima de 50 anos com TR normal têm chance de 10% de ter câncer detectável na biópsia se o PSA estiver entre 0 e 2,0 ng/ml, 15 a 25% se PSA entre 2 e 4,0 ng/ml, 17 a 32% se

PSA entre 4 e 10 ng/ml, e 43 a 65% se $PSA > 10,0$ ng/ml (103, 113-115). Então, não existe um valor de PSA mínimo que estabeleça que determinado homem não tenha risco de ter CAP, como é visto no estudo de Thompson e col. (113), que relatou prevalência de 15,2% de CAP em 2.950 homens previamente saudáveis, com $PSA = 4,0$ ng/ml, no estudo de quimioprevenção comparando finasterida *versus* placebo. Este estudo encontrou CAP em 6,6 % dos homens com PSA menor que 0,5 ng/ml, 10,1% com PSA entre 0,6 e 1,0 ng/ml, 17,0% com PSA entre 1,1 e 2,0 ng/ml, 17,0% com PSA entre 2,1 e 3,0 ng/ml, e 26,9 % dos homens com PSA entre 3,1 e 4,0 ng/ml. Este estudo corrobora com esta teoria, pois 5,5% dos casos com PSA abaixo de 2,5 ng/ml e 21,2% dos casos com PSA entre 2,5 e 3,9 ng/ml. Avaliando-se desta forma, se não se realizasse rastreamento com TR e utilização da rPSA/t para PSA entre 2,5 e 3,9 ng/ml, estes casos não teriam sido diagnosticados. Destes tumores com $PSA < 4,0$ ng/ml, 20,7% tinham escore de Gleason 7 ou maior. Um percentual de tumores com maior potencial de agressividade também pode ser observado em outros dois outros estudos em homens com PSA baixo e TR normal, onde dados mostram que tumores de alto grau podem ser encontrados em pacientes que fizeram biópsia de próstata mesmo com PSA menor 4,0 ng/ml e que tumores diagnosticados com PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml podem ser comparáveis aos detectados quando esse valor está entre 4 e 10 ng/ml (116, 117). Haese e col. (118) realizaram biópsias em 1.602 homens com toque retal normal, e encontraram 18,7% e 29,9% de positividade na biópsia, respectivamente para níveis de PSA entre 2,0 e 4,0 ng/ml e entre 4,0 a 10,0 ng/ml, e mesmo na faixa de PSA mais baixa encontraram-se 14,62 % de tumores com Gleason = 7. Para não deixar de diagnosticar estes tumores um caminho seria

aumentar a sensibilidade com valores de corte de PSA mais baixos para todos os homens. Isto aumentaria a detecção de CAP inclusive de tumores agressivos, mas o viés seria o aumento da detecção de tumores clinicamente insignificantes e biópsias desnecessárias (119).

Este estudo utilizando a UMPC teve índice de detecção (3,7%), e foi maior que outro estudo brasileiro que utilizou o mesmo valor de corte de PSA, e encontrou 2,6% (85). A tabela 18 mostra as diferentes taxas de detecção do CAP em alguns dos muitos estudos de rastreamento deste tumor e suas variações de faixa etária e valor de corte de PSA. Apesar de não haver grande diferença de idade de início do rastreamento e de valor de corte de PSA, existem diferenças nestas taxas e que provavelmente, tem origem multifatorial (população estudada, percentual racial, técnica do rastreamento, técnica de biópsia, entre outras).

Alguns artifícios podem ser usados para melhorar a especificidade do PSA como método de rastreamento, como exemplo, o ajuste de valor de corte pela idade, a velocidade do PSA, a densidade do PSA, e a relação entre PSA livre e PSA total (PSA_l/t).

A utilização de valores específicos de PSA para cada faixa etária foi proposta como forma de aumentar a sensibilidade do exame para a detecção de CAP em pacientes mais jovens e a especificidade naqueles mais idosos. A adoção desses valores acarretou a diminuição de biópsias desnecessárias em idosos e o aumento da detecção do CAP nos mais jovens (119).

Tabela 18 - Distribuição de número de homens, faixa etária, valor de corte de PSA e índice de positividade em estudos de rastreamento na literatura.

Estudo	N homens	Faixa	Valor de	Índice de
	Rastreados	etária alvo	corte PSA	detecção (%)
		(anos)	(ng/ml)	
Andriole e col. PCLO (103)	38.350	55 a 74	= 4	1,4 (1º sessão)
Grubb e col. PCLO (87)	38.350	55 a 74	= 4	4,9% (após 4 sessões)
Postma e col. (102)	19.970 (1º sessão)	55 a 75	= 3	5,1 (1º sessão)
Hugosson e col. (120)	5.853	50 a 66	= 3	2,5
Catalona e col. (110)	6.630	= 50	= 4	3,9
Song e col. (121)	3.943	= 55	= 3	3,3
Dini e col. (85)	3.056	= 45	= 4	2,6%
Faria e col.* (presente estudo)	17.571	= 45	= 4 *	3,7

* Eram convocados para realização da biópsia também aqueles com PSA entre 2,5 e 3,9 ng/ml com relação PSA livre/total = 15 %.

O PSA pode variar bastante nas diversas faixas etárias, tendendo a aumentar com a idade. O uso de valores de corte mais altos com o aumento da faixa etária pode resultar em menor número de biópsias desnecessárias (122). Catalona e col. (123), tentaram estabelecer valores ótimos de corte de PSA que seriam de 2,5 ng/ml para homens entre 40 e 49 anos, de 3,5 ng/ml para aqueles entre 50 e 59 anos, de 4,5 ng/ml para 60 e 69 anos, e de 6,5 ng/ml para aqueles entre 70 e 79 anos. A discussão seria que o uso do PSA ajustado para a idade aumenta o risco de perda de diagnóstico de tumores de alto grau em homens mais velhos (124). Dos casos de CAP acima de 70 anos neste estudo, 39,6% tinham PSA abaixo de 6,5 ng/ml, e destes tumores 25,3% eram de escore de Gleason = 7. O estudo mostrou aumento da positividade das biópsias de acordo com o aumento da faixa etária, que foi de 26,7%, 37,9% e 48,7% respectivamente para o intervalo de idade entre 45 a 49 anos, 50 e 74 anos e = 75 anos. O aumento da positividade com a idade não é exclusividade do PSA, o TR também tem um incremento de seu valor preditivo positivo com a faixa etária, conforme é ressaltado no estudo multicêntrico de Flanigan e col. (125), no qual eles observaram que valor preditivo positivo do TR para detecção do CAP teve incremento com a faixa etária e foi de 17% para pacientes entre 50-59 anos, 21 % entre 60-69 anos, 25 % entre 70 -79 anos e 38% acima de 80 anos. No presente estudo este aspecto também pode ser observado, considerando-se os casos biopsiados por TR suspeito e com PSA menor que 4,0 ng/ml, obteve-se uma positividade na biópsia de 20,8% para 50 a 70 anos, e 32,5% para aqueles a partir de 71 anos.

Outra ferramenta para se aumentar a especificidade do PSA em rastreamento é a densidade do PSA (dPSA). Este índice é obtido com a divisão do valor do PSA total pelo volume estimado da próstata em cm^3 medido por método de imagem. O fato é que quanto maior a glândula mais PSA produz, e se ajustando este valor pode-se diminuir o número de biópsias desnecessárias (126-128). Neste estudo tem-se 42,7% (704) das biópsias realizadas em homens com densidade até $0,10 \text{ ng/ml/cm}^3$, e 21,9% (361) com densidade de $0,11$ a $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$. A positividade da biópsia foi 20,9% quando a densidade foi até $0,10 \text{ ng/ml/cm}^3$ e 39,1% com densidade entre $0,11$ até $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$. Porém, quando se considera a densidade $> 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ a positividade das biópsias foi 64,2%, significando mais de três vezes a positividade daqueles com densidade do PSA até $0,10 \text{ ng/ml}$. Uma consideração importante é que se não se tivesse biopsiado homens com densidade do PSA abaixo de $0,10 \text{ ng/ml/cm}^3$ teria-se perdido 22,5% dos tumores, mas ter-se-ia poupado da biópsia 33,8% dos homens, porém considerando-se como valor de corte até $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$, ter-se-ia deixado de biopsiar 47,2% dos homens, porém deixar-se-ia de diagnosticar 44,5% dos tumores, o que seria uma percentagem consideravelmente alta. Em concordância com estes achados, estatisticamente, Paul e col. (129), mostraram que PSA densidade pode ser individualmente um parâmetro com alta especificidade, porém com baixa sensibilidade. Lujan e col. (130), evidenciaram que quando um valor de corte para a densidade do PSA de $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ foi considerado, houve perda em torno de 30% dos casos de CAP, e não se recomenda o uso deste parâmetro para rastreamento.

Outro aspecto do PSA, que inclusive foi usado neste estudo como ferramenta em rastreamento, é a relação PSA livre sobre PSA total. Considerando os casos em que os homens foram biopsiados pelo critério de PSA = 4,0 ng/ml a positividade aumentou de 38,6% para 52,7% naqueles com rPSA/t > 15% e = 15%, respectivamente. Naqueles pacientes que foram biopsiados apenas por TR suspeito, a positividade da biópsia foi de 22,6% quando a percentagem da rPSA/t foi maior que 15 e 34,8% quando estes homens tinham rPSA/t = 15%. Similarmente estes achados, estudos prévios mostraram que a rPSA/t é um preditor independente para detecção do câncer de próstata na biópsia inicial (116, 118, 131). Em estudo multicêntrico e prospectivo, Catalona e col. (114), mostraram que em homens com níveis de PSA total entre 4,0 e 10,0 ng/ml, a incidência de CAP é de apenas 8% para rPSA/t maior que 25%. Com base nesse estudo, o valor de corte de 25% para a rPSA/t foi proposto para a não realização de biópsia em pacientes com níveis de PSA total entre 4,0 ng/mL e 10,0 ng/mL. Outros estudos postulam que se for usado um valor de corte para a rPSA/t menor ou igual a 18% para realização de biópsias pode-se deixar de fazê-las em até 45% (116, 132) melhorando os índices de detecção. Mas a rPSA/t pode ser adotada mesmo em níveis de PSA mais baixos, e neste contexto, tem-se voluntários que foram biopsiados com PSA entre 2,5 e 3,9 e valor da rPSA/t = 15%. Estes homens tiveram positividade significativa na biópsia, que foi de 31,1%, e com achado de 23,2% dos tumores com escore de Gleason = 7. Em estudo retrospectivo de 368 homens com toque retal não suspeito e PSA total entre 2,51 e 4,0 ng/ml, foi visto que quando um valor de corte para relação de 10% foi utilizado, 30% dos cânceres foram detectados realizando biópsia em somente 9%

dos homens. Quando utilizado 15% para valor de corte, 36% dos homens foram submetidos à biópsia detectando 74% de todos os cânceres (133), mostrando assim a utilidade da rPSA/t mesmo com níveis de PSA mais baixos. Outro aspecto a ser observado sobre a utilização da rPSA/t é que valores mais baixos podem sugerir tumores mais agressivos. Neste estudo, naqueles casos de CAP com PSA = 4,0 ng/ml e TR suspeito, que tiveram associadamente rPSA/t = 15% o índice de escore de Gleason 8-10, ou seja, tumores mais agressivos, foi de 19,4%.

A imensa maioria dos estudos utiliza o TR como ferramenta de rastreamento, onde o examinador detecta a possibilidade de CAP naquela região da glândula, o que levanta outro tópico a ser discutido que seria a correlação do TR com a biópsia. Tem-se neste estudo 23,5% de positividade na biópsia para casos de TR suspeito isolado (PSA < 4,0 ng/ml), e dos casos de CAP 493 (75,6%) tinham TR normal. Flanigan e col. (125), mostraram que pode existir discrepância na correlação entre TR suspeito e CAP mostrado na biópsia, quando se compara regionalmente a próstata por quadrantes. O TR foi preditivo no mesmo quadrante em apenas 11%, enquanto 74% dos quadrantes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma não foram suspeitos no TR. Dos 225 pacientes com CAP, 137 (61%) teriam sido perdidos se somente a região suspeita (“endurecida”) tivesse sido biopsiada. Este estudo mostrou a importância das biópsias sistematizadas quando o PSA está elevado mesmo com TR normal.

Em relação à positividade de biópsias repetidas, dos 1.647 homens biopsiados em nosso estudo, 1.298 (78,8%) fizeram apenas uma biópsia, 272 (16,5%) fizeram duas biópsias, 65 (3,9%) fizeram três biópsias, que resultaram

em 552 (84,7%) casos diagnosticados na primeira biópsia, 12%, 2,9% e 0,5%, diagnosticados na segunda, terceira e quarta biópsias, respectivamente. A positividade na primeira biópsia foi de 33,5%, na segunda 22,3%, na terceira 24,7% e na quarta 25%. Estudos recentes demonstraram uma taxa de detecção de CAP na segunda biópsia entre 10-25% (134, 135). Para verificar a positividade de biópsias repetidas em um mesmo indivíduo, Djavan e col. (136), avaliaram 1.051 pacientes com suspeita clínica e demonstraram taxa de 22% de CAP na primeira biópsia; em seguida, todos os pacientes que não apresentaram biópsia positiva para câncer foram submetidos à rebiópsia em um período de 6 semanas, se ainda negativas, uma terceira ou mesmo uma quarta biópsias eram realizadas. Cerca de 10% dos pacientes apresentaram histo-patologia positiva na segunda biópsia concordando com dados da literatura; os índices encontrados nas terceira e quarta biópsias foram respectivamente, 5% e 4%, porém uma observação seria que nesse estudo as biópsias foram sextantes, em contraposição com nosso estudo em que o número médio de fragmentos foi 14. Eggener e col. (137) em estudo com 1.011 pacientes com biópsia inicial negativa e PSA entre 2,6 e 4,0 ng/ml constataram que 51% desses foram submetidos à re-biópsia e em 27% o diagnóstico de CAP foi confirmado. Dos pacientes com PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml e primeira biópsia negativa, apenas 19,2% foram positivos na rebiópsia. Com esse estudo pode-se concluir que a necessidade de rebiópsia poderia advir de parâmetros clínicos, pois a positividade na segunda biópsia para aqueles com TR suspeito, PSA = 4,0 ng/ml e ambos os anteriores simultaneamente foi de 29,7%, 31,9% e 50,0% respectivamente.

Existem 746 homens que realizaram apenas a primeira biópsia negativa, e estão em seguimento no HCB, e de acordo com os parâmetros de seguimento citados até agora poderão ser novamente biopsiados no futuro. Ainda existem dúvidas com relação ao intervalo de seguimento e nova biópsia nos casos que poderiam ser falsos negativos. Roobol e col. (138) realizaram biópsias em 553 homens elegíveis para segunda sessão de rastreamento (aqueles com PSA igual ou maior que 3,0 ng/ml e TR suspeito), e detectaram mais 26 casos de CAP elevando o índice de detecção de 3,8% para 4,2%. A segunda biópsia no grupo rastreado mostrou VPP baixo, de apenas de 8,3%. O uso de PSA, USG e TR é de pouca utilidade pra predizer o resultado da segunda sessão do rastreamento, e talvez a densidade e a velocidade do PSA possam refinar mais a seleção dos pacientes a serem biopsiados.

Schroder e col. (139) no Estudo Randomizado Europeu para CAP fizeram seguimento dos homens rastreados para CAP e biopsiaram aqueles cujo PSA se tornou maior ou igual a 3,0 ng/ml após 4 anos. Este nível de PSA foi atingido em 0,9%, 9,3% e 48,6% durante seguimento naqueles com PSA inicialmente de até 1,0 ng/ml, entre 1 e 1,9 ng/ml e entre 2 e 2,9 ng/ml respectivamente. E o VPP para novos casos de CAP foi de 19,0%, 23,8% e 27,9% respectivamente, para os mesmos grupos de PSA anteriores, mostrando que a velocidade de aumento do PSA pode ser uma ferramenta para melhorar a especificidade da segunda sessão do rastreamento. Van der Cruijsen-Koeter e col. (140), no grupo de Rotterdam do ERSPC, avaliaram a realização de biópsias durante segunda sessão do rastreamento em 12.483 homens. O índice de detecção da segunda biópsia foi de 3,5% comparado com 4,9% da primeira, e houve maior número de casos estágio

T1c na segunda sessão (58,9% contra 35,1 %, respectivamente para sessões 2 e 1). No seguimento 21,9 % destes casos tiveram escore de Gleason maior ou igual a 7 contra 35,2 % na primeira sessão. Apesar de existirem relatos de intervalo anual ou bianual de rastreamento, o intervalo ideal para realização do rastreamento não está claro. As características dos casos encontrados neste estudo sugerem que o intervalo de 4 anos parece não ser tão longo, sendo que apenas 6,0% dos casos de CAP do braço rastreado foram detectados neste intervalo entre as duas sessões do rastreamento.

Para se realizarem as biópsias de próstata, a imensa maioria utiliza o USGTR, que além de localizar a região da glândula a ser biopsiada, também pode sugerir áreas suspeitas devido às alterações de ecogenicidade. Quando se avalia os achados radiológicos durante USGTR observa-se que a positividade da biópsia foi de 27,3% para nódulos hiperecogênicos, de 46,3% para nódulos hipoeecogênicos, e 31,6% para casos de exame normal. Com relação à utilização de métodos de imagem em rastreamento, existem alguns relatos na literatura que a grande parte dos tumores prostáticos são hipoeecogênicos ao ultra-som (38, 39). Este achado não é específico, pois lesões com baixa ecogenicidade também podem corresponder a alterações benignas, e o valor preditivo positivo para CAP de lesões hipoeecogênicas ao USGTR pode variar entre 15% e 41%, sendo bem semelhante ao valor preditivo positivo de um toque retal alterado (141, 142). Existe evidência de que nem sempre os achados radiológicos são concordantes com os achados patológicos. Flanigan e col. (125) avaliaram a relação dos quadrantes prostáticos suspeitos ao USGTR com positividade da biópsia e mostraram que dos 885 quadrantes suspeitos, apenas 153 (18%) tinham CAP

enquanto 65% dos quadrantes contendo a neoplasia não foram considerados suspeitos neste exame. Uma alternativa para este fato seria a utilização do “*Color-Doppler*”, que pode melhorar a eficácia do USGTR para identificar lesões e guiar biópsias em áreas suspeitas de CAP, pois este tem maior fluxo sanguíneo que o tecido normal. Utiliza-se neste método, contraste endovenoso à base de microbolhas de ar aumentando significativamente a sensibilidade e a especificidade do método (143-145).

Um dos maiores argumentos a favor do rastreamento de CAP seria o diagnóstico precoce dos casos positivos. No presente estudo, dos casos de CAP do grupo rastreado, 609 casos (93,4%) foram clinicamente localizados (T1-2) e 40 (6,1%) foram T3, ou seja localmente invasivos, e 3 (0,5%) foram T4. Com relação a evidência radiológica de linfonodomegalia pélvica, 26 (4%) foram N1 e 18 (2,8%) se apresentaram com metástases ósseas ao estudo cintilográfico. À medida que as sessões de rastreamento são realizadas ou as biópsias são repetidas se diminui o índice de casos mais avançados e se diagnostica tumores mais favoráveis ao tratamento, o que é um fenômeno peculiar em estudos longitudinais (87, 146-148), como será discutido a seguir. Neste estudo, 7,4% dos pacientes tinham estágio mais avançado (T3-4) quando foram diagnosticados na primeira biópsia, e 2,6% e 0% tiveram este estágio na segunda e terceira biópsia, respectivamente. Segundo o estudo Americano (PCLO), na primeira sessão do rastreamento houve maior número de tumores com escore de Gleason 7–10 (34%) e estágio clínico avançado (5,8%). Enquanto nas sessões subsequentes houve 25,5% de Gleason 7–10 e 2,9% de tumores em estágio avançado (87).

Existiram 59 homens que passaram pela UMPC na primeira sessão de rastreamento, foram convocados e não compareceram, e que vieram após segunda sessão. Destes, encontramos 22 casos de CAP (37,3%). Apenas 2 (9,1%) destes casos mostravam linfonodos suspeitos na RNM, e em nenhum caso houve cintilografia óssea mostrando metástase. Destes 22 casos, tivemos 7 com escore de Gleason 7 e nenhum deles com Gleason 8-10. Roobol e col. (138) realizaram biópsias em 553 homens elegíveis para segunda sessão de rastreamento (aqueles com PSA igual ou maior que 3,0 ng/ml e TR suspeito), e detectaram mais 26 casos de CAP elevando o índice de detecção de 3,8% para 4,2% .

Distribuindo os casos de CAP de acordo com valores de PSA, tem-se 26,7% dos casos de CAP com PSA < 4,0 ng/ml, 43,3% com PSA entre 4 e 10,0 ng/ml e 30,1% com PSA > 10 ng/ml. Avaliando-se este aspecto de distribuição, este estudo teve no geral menores valores de PSA em relação ao estudo europeu, onde foram verificados na primeira sessão 13,1% dos casos de CAP com PSA < 4,0 ng/ml, 23,5% com PSA entre 4 e 9,9 ng/ml e 50,3% deles com PSA acima de 10 ng/ml (102). Um estudo brasileiro anterior mostrou índices maiores de PSA, com 53,8% dos casos na faixa entre 4 e 10 ng/ml e 40,0% maior que 10 ng/ml (85).

Verificando a relação dos parâmetros laboratoriais e de exame físico com os achados anatomopatológicos, observa-se que dos casos apenas com PSA = 4,0 ng/ml, com TR normal e rPSA/t > 15%, 24,2% e 8,5% foram dos grupos de escore de Gleason intermediário e alto risco, respectivamente. Quando se selecionou os casos que tinham simultaneamente PSA = 4,0 ng/ml, TR suspeito e rPSA/t = 15%, encontrou-se 29,7% destes tumores com Gleason 7 e 18,9% deles no grupo com escore de Gleason 8 a 10. Se for feita uma comparação de valor do

PSA com o escore de Gleason, encontra-se em nosso estudo 50% dos pacientes com PSA acima de 10 ng/ml no grupo de Gleason 7 ou maior.

Quando se faz uma correlação do estadiamento com o escore de Gleason, mostra-se que pacientes T1 e T2 são respectivamente, 69,9% e 70,3% para escore de Gleason 2 a 6. Por outro lado, 65% dos tumores T3 e 100,0% dos tumores T4 são de Gleason 7 ou maior. Dini e col. (85) no estudo brasileiro prévio mostrou 83,7% de doença confinada ao órgão, ou seja, bem similar ao nosso estudo. No referente europeu (ERSPC) foram encontrados na primeira sessão 63,8% de casos de CAP com escore de Gleason 2 a 6, 27,4% com Gleason 7 e 8,1% com Gleason 8-10. E em relação ao estágio, neste mesmo estudo houve 35,1% de T1, 46,4% de T2, e 18,7% de T3-T4. O presente estudo teve menor número de casos T2 que o europeu, o que provavelmente se deveu a maior convocação por TR deste último, conforme descrito anteriormente.

Neste estudo houve 90,7% do pacientes com estágio clínico final I e II, ou seja, tumores confinados à próstata e 4,1% para tumores estadio clínico III, outros 5,2% para estadio clínico IV. Neste quesito, o estudo PCLO encontrou na primeira sessão 94,2% de tumores em estágio clínico I e II, 2,2% de estágio III, e 3,6% para estágio IV (87).

Para a segunda parte do estudo, realizou-se a comparação entre os pacientes rastreados pela UMPC de 2005 a 2007, com 2.731 casos de CAP encaminhados para o HCB no mesmo período. Excluiu-se para esta análise os casos de CAP da UMPC de 2004, para manter-se o mesmo período comparativo. Os pacientes que vieram encaminhados para o HCB, que não pela UMPC, o fizeram advindos de diferentes localidades e por vários motivos, na maioria deles:

PSA elevado, TR suspeito e/ou com diagnóstico histológico de CAP já confirmado por biópsia prévia.

A média de idade ao diagnóstico no Grupo I foi 67,6 anos (dp=8,52 anos; variando de 46 a 92 anos), com 56,8% destes entre 50 e 69 anos, e para o Grupo II, a média foi de 67,9 anos (dp=8,82 anos; variando de 36 a 98 anos), com 53,9% destes entre 50 e 69 anos.

Quando se compara a classificação TNM, existiram diferenças entre o número de tumores localizados (T1 e T2) e os avançados (T3 e T4), as quais foram estatisticamente significantes em favor do rastreamento ($p<0,001$). Considerando os casos de linfonodos suspeitos na RNM, os resultados foram estatisticamente significantes em favor do Grupo I ($p=0,002$). O mesmo ocorreu com os estudos cintilográficos: a proporção de pacientes com metástase óssea no grupo do rastreamento foi 3 vezes menor que o Grupo II ($p<0,001$). E em relação aos achados histopatológicos, o escore de Gleason também foi mais favorável para o Grupo I, que teve relativamente menor quantidade de Gleason = 7 ($p<0,001$).

A primeira hipótese a ser considerada para as diferenças nas características dos tumores encontrados nos dois grupos, seria relativa ao atraso diagnóstico, que pode ter tido várias razões: conforme discutido anteriormente, dificuldade do acesso ao rastreamento por parte dos pacientes devido perfil socioeconômico brasileiro, falta de conhecimento e de rotina dos médicos na realização do rastreamento e detecção precoce de CAP, ou dificuldade no encaminhamento dos casos suspeitos para propedêutica e tratamento especializado. Por exemplo, um trabalho mostrou que a política governamental do Reino Unido foca suas atenções

na redução do atraso diagnóstico de neoplasias, principalmente nos atrasos de encaminhamento para centros especializados, e que é fundamentado na hipótese que tumores com apresentações atípicas podem se beneficiar de diagnóstico precoce (149). Neste estudo, dois terços de atrasos pré-hospitalares são atrasos relacionados ao paciente (tempo do início dos sintomas até primeira consulta), e um terço são atrasos relacionados a cuidados primários de saúde (tempo da primeira consulta para o encaminhamento ou investigação diagnóstica), e o CAP foi o que teve maior atraso entre as neoplasias (150). Dados epidemiológicos no que se refere a rastreamento de câncer de próstata do Brasil são escassos, e o acesso à saúde não é uniforme, principalmente para homens de populações com baixa renda (151). O Brasil não tem um estudo que mostre o uso de PSA de rotina para rastreamento oportunístico por médicos generalistas ou urologistas, porém esse estudo verificou que provavelmente pelas razões citadas acima, o rastreamento de CAP com PSA e TR não é realizado de rotina, mostrando que 70,5% nunca tinham feito PSA e 72,3% nunca tinham feito antes o TR. Desde o início da “a era do PSA” (6), o uso deste teste laboratorial para o diagnóstico precoce de CAP tem sido usado nos Estados Unidos de rotina como forma de rastreamento. Andriole e col. (79) mostraram que por volta de 44% dos mais de 76 mil homens admitidos em ambos os grupos de um estudo randomizado, já tinham feito um ou mais exames de PSA antes de participar do estudo. Em outro estudo Scales e col. (152), estudaram uma representativa população acima de 40 anos (n=58.511), e detectaram que 22,5% dos homens entre 40 e 49 anos já tinham realizado o exame de PSA no ano anterior ao início do estudo, e que 53,7% dos homens = 50 anos já tinham o feito previamente. Talvez, traduzindo a

realidade socioeconômica brasileira no que tange a saúde pública, os dados deste estudo foram diferentes, pois em torno de 70% dos homens nunca tinham feito rastreamento (PSA e/ou TR) previamente. Estes homens foram até a UMPC por haver a “oportunidade” do rastreamento, e não por sintomas, pois a maioria dos homens rastreados deste presente estudo (90,1%) não se referiu a sintomas urinários quando perguntados, o que poderia levar ao atraso diagnóstico. A percentagem da população que nunca tinha se submetido ao rastreamento para CAP é mais alta em relação aos estudos dos EUA, o que pode traduzir alguns cenários: primeiro, a população não tem conhecimento da existência do rastreamento de CAP e nem mesmo de seus discutíveis benefícios. Segundo, a população rastreada não têm acesso ao serviço de saúde por características econômicas brasileiras. E terceiro, os médicos generalistas não tem o hábito ou rotina de fazer TR e PSA para homens na faixa etária para rastreamento de CAP. Nos Estados Unidos, a rotina para rastreamento é mais ativa, Edlefsen e col. (153) em Seattle, estudaram 714 médicos de cuidados básicos à saúde e mostraram que 68% deles usavam PSA de rotina para seus pacientes. Guerra e col. (154) na Filadélfia notaram em 3.914 médicos de atenção primária a saúde; que 27% pediam PSA irregularmente, 60 % eram rastreadores regulares, e que apenas 13% não realizavam o exame de PSA. Talvez a realidade brasileira no que se diz respeito a rastreamento de CAP seja mais parecida com a Europa. Jonler e col. (155) aplicaram um questionário a respeito do exame de PSA para médicos generalistas de uma região da Dinamarca, e notaram que somente 28% dos médicos generalistas mediam o PSA em todos os homens que queixavam de sintomas do trato urinário baixo. E para aqueles pacientes vistos de rotina, o

exame de PSA era feito somente em 10%, e no geral o rastreamento para câncer de próstata era feito por somente 14% dos médicos generalistas. Em outro estudo europeu, Brett e col. (156) com uma pesquisa por questionário no Reino Unido, catalogaram 76% de 421 médicos generalistas que diziam ter realizado o PSA para homens assintomáticos pelo menos uma vez nos últimos três meses, e 13% relatavam ter pedido para mais de 5 homens neste período. A maioria dos médicos deste estudo davam preferência ao teste quando o paciente tinha história familiar de câncer de próstata, quando os pacientes requeriam o teste ou quando notavam sintomas urinários.

Com relação a estadiamento clínico, as diferenças encontradas no presente estudo entre os dois grupos podem ser avaliadas de maneira similar quando Van der Cruijsen-Koeter e col. (157) compararam características de tumores em 1.269 homens diagnosticados com CAP no grupo de rastreamento ativo do ECRSP e 336 casos do grupo controle. Os autores observaram que os casos de câncer no grupo controle apresentavam mais escore de Gleason = 7 na biópsia ($p < 0,001$) e maior índice de estágio clínico T3-T4 ($p < 0,001$), e encontraram cinco vezes mais chance de doença metastática no grupo controle.

Um aspecto passível de atenção é em relação à diferença de PSA entre os grupos I e II, pois no rastreamento tivemos 151 (30.2%) dos casos de câncer detectados com PSA $< 4,0$ ng/ml, 207 (41,4%) com PSA entre 4.0 a 9.9 ng/ml, 77 (15.4%) com PSA variando entre 10 to 19.9 ng/ml, e 65 (13.0%) com PSA acima de 20ng/ml. A média e mediana do PSA foi 12,97 e 5,54 ng/ml respectivamente. Porém, para o Grupo II a distribuição do PSA ao diagnóstico teve maiores valores de PSA, com 218 (8,0%) dos casos de CAP com PSA $< 4,0$ ng/ml, 1,150 (42.1%)

no intervalo entre 4.0 e 9.9 ng/ml , 632 (23.1%) com PSA entre 10 e 19.9 ng/ml, e 731 (26.8%) com PSA maior ou igual a 20 ng/ml. A média e mediana do PSA para o Grupo II foi 57,32 e 9,96 ng/ml, respectivamente. O Grupo II mostrou PSA mais elevado que o Grupo I e com diferença estatística significativa. ($p<0,001$). O valor de PSA tem relação com a extensão e o potencial biológico do CAP, e a proporção de homens com tumores de volume mais alto, doença extra-prostática, tumores de grau mais alto, e falência bioquímica após o tratamento aumenta de acordo com a elevação do PSA ao diagnóstico (146, 158-163). Estudos mostram que a proporção de homens com doença patologicamente confinada à glândula é em torno de 80% quando o PSA ao diagnóstico for menor que 4 ng/ml, em torno de 70% quando PSA entre 4 e 10,0 ng/ml e em torno de 50% quando PSA > 10,0 ng/ml. A proporção de homens com metástases para linfonodos pélvicos oscila em torno de 5% quando PSA está em 10ng/ml ou menos, 18% quando PSA entre 10 e 20 ng/ml, e 36% quando PSA está acima de 20 ng/ml (159, 163). Além do mais, levando em consideração idade, raça, escore de Gleason, estágio e ano da cirurgia, o PSA pré operatório é associado com risco de falência bioquímica após tratamento cirúrgico do CAP, e para cada 2 pontos no nível de PSA, o risco de progressão bioquímica aumenta em duas vezes (164). A recorrência bioquímica é evidente dentro de 10 anos de cirurgia: aproximadamente 10% para níveis de PSA pré-operatório abaixo de 2,6 ng/ml, 20% quando PSA é entre 2,6 e 10,0 ng/ml, e 50% quando PSA acima de 10,0 ng/ml (158, 163, 164). Na comparação dos grupos deste estudo, notamos que para os casos de CAP com PSA = 10,0 ng/ml , o Grupo II teve 49,1% e o Grupo I teve 28,4% ($p<0,001$). No estudo ERSPC, Van Der Crujisen-Koeter (157) notou características semelhantes, pois o grupo

rastreado contou 18,7% e o grupo controle com 46,7% de casos de CAP com PSA acima de 10 ng/ml, e após 3 sessões de rastreamento encontrou 0,7% de casos com avaliação radiológica mostrando linfonodos pélvicos suspeitos e 0,6% de casos com doença metastática óssea, em comparação com o grupo controle que mostrou 3,6% com linfonodos suspeitos e 8,0% para doença óssea (157). No presente estudo encontra-se 3,2% de N1 no Grupo I em comparação com 8,6% no Grupo II. Uma hipótese para este índice de linfonodos suspeitos ser maior em ambos os grupos, seria devido a RNM ter sido realizada de rotina em quase todos os pacientes (94,9%) para estadiamento pélvico, independente do valor de PSA. Com relação à doença óssea tivemos 3,0% no Grupo I e 9,3% no Grupo II. Foram avaliados com cintilografia (CTG) óssea 99,9% dos casos de CAP, também independentemente do valor de PSA, o que também pode explicar um número mais elevado de detecções de metástases ósseas em relação ao estudo citado acima.

Com objetivo de avaliar a fidedignidade do Grupo II e discriminar um viés que seria alguma tendência de encaminhamento para o HCB de tumores mais avançados, fez-se uma comparação entre o estadiamento clínico dos pacientes do HCB (Grupo II) e o estadiamento clínico dos dados sobre CAP da Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo (FOSP). A FOSP é uma instituição de apoio da Secretaria da Saúde que serve para assessorar a política de câncer no estado de São Paulo. Chamada no início de Fundação Centro de Pesquisa em Oncologia (FCPO), foi criada em abril de 1974 e trabalha com o Sistema Único de Saúde (SUS) em unidades de saúde e hospitais públicos ou filantrópicos, e tem como objetivos: estudo, pesquisa, treinamento, e registro de casos de câncer bem como

estudos epidemiológicos nesta área. A tabela 19 mostra a comparação entre os registros de estágio clínico final em CAP da FOSP com os dois grupos deste estudo.

Tabela 19 - Distribuição dos casos de CAP em relação ao Estádio Clínico Final dos dois grupos do estudo e da FOSP nos anos de 2005-2007

N de casos de CAP (% do total)			
Estádio	Grupo I – Rastreamento	Grupo II – HCB	FOSP*
Clínico	n total = 500	n total = 2.731	n total = 23.071
	n (%)	n (%)	n (%)
I	375 (75,0)	635 (23,2)	1.784 (7,7)
II	82 (16,4)	1.306 (47,8)	13.959 (60,5)
III	19 (3,8)	406 (14,9)	3.541 (15,3)
IV	24 (4,8)	384 (14,1)	3.787 (16,5)

* os dados mostrados para FOSP não contém os casos do HCB.

Durante a comparação verifica-se que o estadiamento clínico (I-IV) do Grupo II foi bastante similar nos dados da FOSP (dados excluindo HCB), e ambos com casos mais avançados que o Grupo I com significância estatística para ambos ($p < 0,001$).

Outra discussão a ser estabelecida é a respeito de tumores insignificantes ou indolentes, um índice importante que ajuda a determinar a eficácia oncológica do rastreamento. Foram definidos os tumores insignificantes de acordo com Epstein (97) (ausência de padrão Gleason 4 e 5 na biópsia, somente 1 fragmento positivo, até 5 mm de extensão tumoral neste fragmento, e com densidade do PSA menor

que 0,15), e encontra-se índice de 13,5%. Porém, um estudo recente mostrou que apesar destes tumores estarem relacionados como tumores pouco agressivos, isto é apenas uma aproximação, pois estes critérios podem subestimar a agressividade em até 24% dos casos (165). De qualquer forma, examinando os tumores insignificantes de várias instituições, pode-se notar incidências que variaram de 9% a 25%, dependendo da definição adotada para tumores insignificantes e do estudo analisado. Por exemplo, o índice de 12% foi notado no estudo pela Washington University, 25% de incidência notada por Baylor e 24% em estudo pela Johns Hopkins (166). Neste contexto, os médicos que trabalham com oncologia têm a responsabilidade de aplicar estes critérios em cada câncer detectado, a fim de categorizar os tumores indolentes e discutir com o paciente a melhor maneira de conduzir estes tumores, agora que foram diagnosticados.

Talvez uma das discussões mais importantes sobre o rastreamento de CAP, seria o papel do diagnóstico precoce no impacto sobre a mortalidade específica desse tumor. Houve um gradual e uniforme declínio na mortalidade nos Estados Unidos de aproximadamente 30%, e esta tendência aconteceu depois do aparecimento do PSA, existindo um modelo estatístico que evidencia este efeito (167-169), pois o PSA é responsável por um substancial aumento na detecção de tumores de próstata em estádios mais iniciais (4). Além do mais, há evidência recente de estudos indicando que o tratamento de tumores clinicamente localizados pode reduzir a mortalidade específica do CAP (57, 170). Apesar de não haver ainda consenso, alguns estudos mostram algum grau de diminuição no risco de morte específico por CAP, mas outros não confirmam esta estatística, persistindo ainda controvérsias com relação a este tema (169, 171-182). Dados

dos estudos de observação nos Estados Unidos e Áustria também sugerem a associação de rastreamento com PSA e decréscimo da mortalidade específica para câncer de próstata (182, 183). Galper e col. (184), mostraram os índices de falha bioquímica em dois períodos iguais durante a era do PSA (1988-1995 e 1995-2002) que tinham estadiamento menos e mais favorável, respectivamente. Verificaram que após 1995, os pacientes foram diagnosticados mais jovens, com estágio mais precoce, com menor grau tumoral, e observaram significância estatística nas diferenças entre os dois períodos. Os pacientes do período mais recente, tiveram achados mais favoráveis pós prostatectomia radical, e tiveram apenas 2,5% de recidiva bioquímica de PSA em cinco anos em relação a 14,3% no grupo antes de 1995 ($p < 0,0001$). Além do mais este estudo, mostrou 37% de redução na proporção de pacientes com recidiva bioquímica com tempo de duplicação do PSA (TD-PSA) < 3 meses. Este dado é importante, pois D'Amico e col. (185) mostraram em estudo de mais de 8.600 pacientes tratados com prostatectomia radical ou radioterapia para tumores de próstata não metastáticos, que nos pacientes com recidiva bioquímica, o TD-PSA é relacionado com mortalidade específica por tumor, principalmente se for abaixo de 3 meses .

O estudo americano (PCLO), tem como principal objetivo mostrar os benefícios ou não do rastreamento na redução da mortalidade específica por CAP. Na última publicação com seguimento médio de 11,5 anos (7,2 a 14,8) apesar de ter aumentado em 22% o número de diagnósticos de CAP e diagnosticado tumores em estágio mais precoce e com escala de Gleason menor em relação ao grupo controle, não mostrou redução no índice de mortalidade específica do CAP. Porém, existem algumas considerações feitas pelos próprios autores sobre a não

redução do índice de mortes. Primeiro, talvez o nível de corte do PSA no valor de 4 ng/ml tenha diagnosticado tumores em estágio menos inicial que o outro estudo Europeu que tinha valor de PSA suspeito = 3 ng/ml. Segundo, este índice de tumores esperados foi bem acima para o grupo controle, o que foi definido como “contaminação do PSA”, ou seja, após a randomização este exame passou a ser incluído na rotina de avaliações médicas, mesmo no grupo controle. Terceiro, em torno de 44% dos homens, já haviam feito um ou mais exames de PSA antes do início do estudo o que poderia ter eliminado tumores detectáveis antes da randomização. Com relação a este último dado, considerando toda a população do estudo, o índice cumulativo de mortes específicas pelo CAP é 25% menor naqueles que tinham dois ou mais exames de PSA prévio ao estudo que naqueles que nunca o tinham feito. No presente estudo, em torno de 70% dos casos de CAP, nunca tinham sido antes submetidos ao rastreamento, extrapolando estes dados e admitindo que o rastreamento pode alterar a mortalidade no grupo controle, também poderia diminuí-la em uma população nunca antes submetida a TR e PSA. Quarto, a melhora na terapia do CAP melhorou a sobrevida dos casos positivos em ambos os grupos. E quinto, o seguimento ainda não é suficientemente longo para mostrar os benefícios do rastreamento em massa (79). Um das mais importantes publicações do estudo europeu de rastreamento em massa (ERSPC), foi quando demonstrou recentemente que após seguimento médio de 9 anos, houve redução relativa de 20 % no índice de óbitos específicos por CAP (78). Talvez um aspecto importante ao diferenciar o impacto na mortalidade dos estudos PCLO (79) e ERSPC (78) seria a comparação entre o índice de contaminação, em que o grupo rastreado no estudo Europeu tinha

baixos índices de realização de PSA prévio à randomização, como exemplo nos centros de maior número de homens rastreados, a Finlândia e a Holanda, onde apenas 6,7% e 9,0% dos pacientes tinham feito o exame, respectivamente (86), o que poderia ser pareado com o presente estudo em que apenas 30% dos homens teriam passado por alguma sessão de rastreamento. Já no estudo americano Andriole e col. (79) mostraram que em torno de 44% dos homens em ambos os grupos já tinham feito um ou mais exames de PSA antes de participar do estudo. Quando Roobol e col. (186), fizeram o ajuste do estudo europeu por contaminação e por homens que não atenderam a convocação, a redução de mortalidade aumentou para 31%. Este cálculo citado não foi realizado pelo estudo PCLO, e apesar dos dois estudos (ERSPC e PCLO) terem como principal objetivo a avaliação da mortalidade por CAP, eles têm diferenças metodológicas (187). Neste estudo, o baixo índice de realização de PSA prévio nas regiões estudadas devido às condições sócio-demográficas brasileiras, talvez possa se assemelhar no futuro aos resultados em mortalidade específica por CAP, obtidos no estudo Europeu. Etzioni e col. (4, 169) através de modelo observacional verificaram declínio na incidência de metástases à distância e redução de mortalidade, o que poderia ser explicada pela melhoria do estadiamento ao diagnóstico induzido pelo rastreamento.

Bartsch e col. (183) notaram marcadamente uma diminuição da mortalidade específica por CAP após rastreamento baseado em PSA em Tyrol, com a política de disponibilidade sem custo deste exame, e amplamente aceito pela população masculina comparado com outras regiões da Áustria onde o rastreamento não é disponível.

Embora prospectivos, estudos randomizados para verificar os benefícios do rastreamento de câncer de próstata ainda são controversos, e não há consenso sobre a diminuição dos índices de mortalidade específica do CAP em países onde o rastreamento oportunístico é mais difundido (147, 181, 183, 188, 189).

Frente a todas estas questões, as organizações de saúde não têm consenso, a *United States Preventive Task Forces* recomenda que para homens = 75 anos os médicos devem discutir os benefícios e possíveis danos do rastreamento e tratamento do CAP, como chances de impotência sexual, incontinência urinária, bem como o impacto na qualidade de vida. E para aqueles com idade = 75 anos este órgão não recomenda a realização do rastreamento. Menciona que não existem evidências suficientes a favor ou contra o rastreamento de rotina para CAP utilizando PSA e TR. Postula que apesar de poder detectar CAP em estágio inicial, pode causar ansiedade e biópsias desnecessárias nos casos falso-positivos (190). A *American Cancer Society*, que é um órgão governamental, menciona que a detecção precoce pode oferecer melhores chances de cura para portadores de CAP. Recomenda que os homens devem ser submetidos ao toque retal e exame de PSA anualmente, a partir dos 50 anos para aqueles com expectativa de vida maior que 10 anos. Homens com alto risco de CAP (negros e com parentes de primeiro grau com CAP) devem começar aos 45 anos. Porém, eles devem ser informados sobre os benefícios e limitações do rastreamento utilizando PSA e TR e devem tomar sua própria decisão (191). A *American Urological Association* recomenda oferecê-la para homens a partir dos 50 anos com expectativa de vida de pelo menos 10 anos, utilizando TR e exame de PSA sérico. E para homens com parentes de primeiro grau ou da raça negra devem ter antecipado o início do

rastreamento para 45 anos. Ressalva ainda que o rastreamento deva ser precedido de discussão sobre os riscos, custos e benefícios do rastreamento, diagnóstico precoce e tratamento. E ainda deve ser esclarecido sobre a ansiedade gerada pelo mesmo e as controvérsias sobre diminuição da morbidade e mortalidade com o tratamento, ou seja, com a informação, o paciente pode fazer sua própria decisão (192). No Brasil as organizações também têm suas divergências. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) recomenda identificação de homens com maior risco, em que realmente o tratamento reduza a mortalidade específica deste tumor. Desta forma, este órgão não recomenda o rastreamento populacional para o CAP, até resultados finais dos estudos multicêntricos (5). Por outro lado, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda a realização do TR e PSA para homens acima de 50 anos, e para aqueles com história familiar ou da raça negra, que esta idade de início se reduza para 45 anos. No Brasil, uma vez que dados raciais são motivos de análises mais complexas, devido à miscigenação, não há consenso quanto à importância dos fatores raciais e câncer de próstata (193).

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A UMPC mostrou ser uma ferramenta importante ao oferecer oportunidade de rastreamento a populações com acesso médico precário, e pode ser uma estratégia útil para um país com grande extensão territorial e desigualdades socioeconômicas como o Brasil.

A estratégia de rastreamento de câncer de próstata mostrou uma melhoria estatisticamente significativa do estadiamento clínico de seus pacientes quando são comparados com os pacientes diagnosticados na rotina do Hospital de Câncer de Barretos.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Thompson IM, Zeidman EJ. Presentation and clinical course of patients ultimately succumbing to carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*. 1991;25(2):111-4.
2. Droller MJ. Adenocarcinoma of the prostate: an overview. *Urol Clin North Am*. 1980 Oct;7(3):579-81.
3. Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence CR. Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol*. 1984 Oct;132(4):690-2.
4. Etzioni R, Gulati R, Falcon S, Penson DF. Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the United States: a surveillance modeling approach. *Med Decis Making*. 2008 May-Jun;28(3):323-31.
5. Fundamentos para uma política nacional de prevenção e controle do câncer. [Citado 15 nov 2009]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v01/editorial.pdf
6. 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.
7. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982 Jun 15;29(6):611-6.

8. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. 2008 Apr 15;112(8):1650-9.
9. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):892-5; discussion 5.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
12. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):581-92.
13. Tipos de Câncer. Próstata. [Citado em 20 maio 2010] <http://www2incagovbr/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/definicao>.
14. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Dec 2;90(23):1817-23.
15. Early Prostate Cancer. [Citado em 15 nov 2009] Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/early-prostate>
16. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. 1985 Nov;76(5):1899-903.

17. Qiu SD, Young CY, Bilhartz DL, Prescott JL, Farrow GM, He WW, et al. In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. *J Urol*. 1990 Dec;144(6):1550-6.
18. 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.
19. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). *Oncology (Williston Park)*. 2000 Feb;14(2):267-72, 77-8, 80 passim.
20. Zisman A, Soffer Y, Siegel YI, Paz A, Lindner A. Postejaculation serum prostate-specific antigen level. *Eur Urol*. 1997;32(1):54-7.
21. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*. 1998 Aug;52(2):195-201; discussion -2.
22. Slev PR, La'ulu SL, Roberts WL. Intermethod differences in results for total PSA, free PSA, and percentage of free PSA. *Am J Clin Pathol*. 2008 Jun;129(6):952-8.
23. Roddam AW, Price CP, Allen NE, Ward AM. Assessing the clinical impact of prostate-specific antigen assay variability and nonequimolarity: a simulation study based on the population of the United Kingdom. *Clin Chem*. 2004 Jun;50(6):1012-6.

24. Etzioni RD, Ankerst DP, Weiss NS, Inoue LY, Thompson IM. Is prostate-specific antigen velocity useful in early detection of prostate cancer? A critical appraisal of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 17;99(20):1510-5.
25. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989 Jul;142(1):71-4; discussion 4-5.
26. 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.
27. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol.* 1992 Sep;148(3):829-32.
28. Presti JC, Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):163-6; discussion 6-7.
29. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):152-7.
30. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU Int.* 2002 Jan;89(1):33-9.
31. Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2009 May;19(3):232-7.

32. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1228-42.
33. Carter HB, Allaf ME, Partin AW Chapter 94 . Diagnosis and Staging of Prostate Cancer; *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. 2007.
34. Carter HB AM, Partin AW. Dignosis and Staging in Prostate Cancer. *Campbell Urology*, 9th ed.3:2912-31.
35. Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. . American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed.. . 2010.
36. Greene FL PD, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 2002;Sixth Edition:337-45.
37. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol.* 1991 May;145(5):984-7.
38. Egawa S, Kuwao S, Uchida T, Yokoyama E, Mashimo S, Koshiba K. Reassessment of the sonographic criterion of prostate cancer--nonspecificity of a hypoechoic lesion. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1993 Aug;84(8):1456-64.
39. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol.* 1992 Mar;23(3):211-22.
40. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 1989 Nov-Dec;39(6):337-60.

41. Palken M, Cobb OE, Simons CE, Warren BH, Aldape HC. Prostate cancer: comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasound for screening. *J Urol*. 1991 Jan;145(1):86-90; discussion -2.
42. Hardeman SW, Causey JQ, Hickey DP, Soloway MS. Transrectal ultrasound for staging prior to radical prostatectomy. *Urology*. 1989 Oct;34(4):175-80.
43. Lorentzen T, Nerstrom H, Iversen P, Torp-Pedersen ST. Local staging of prostate cancer with transrectal ultrasound: a literature review. *Prostate Suppl*. 1992;4:11-6.
44. Traill ZC, Talbot D, Golding S, Gleeson FV. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy in screening for bone metastases. *Clin Radiol*. 1999 Jul;54(7):448-51.
45. Taoka T, Mayr NA, Lee HJ, Yuh WT, Simonson TM, Rezai K, et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Jun;176(6):1525-30.
46. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol*. 2008 Feb;49(1):107-20.
47. Long MA, Husband JE. Features of unusual metastases from prostate cancer. *Br J Radiol*. 1999 Oct;72(862):933-41.
48. Cornud F, Belin X, Flam T, Chretien Y, Deslignieres S, Paraf F, et al. Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequences: prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy. *Br J Urol*. 1996 Jun;77(6):843-50.

49. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology*. 1994 Dec;193(3):703-9.
50. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2491-9.
51. Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, et al. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1988 Nov;169(2):339-46.
52. Barentsz JO, Futterer JJ, Takahashi S. Use of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in lymph node MR imaging in prostate cancer patients. *Eur J Radiol*. 2007 Sep;63(3):369-72.
53. Schaffer DL, Pendergrass HP. Comparison of enzyme, clinical, radiographic, and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. *Radiology*. 1976 Nov;121(2):431-4.
54. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7.
55. Peneau M, Villers A, Molinie V, Theis D, Soulie M. [Indications for pelvic lymphadenectomy in clinically localized prostate cancer]. *Prog Urol*. 2004 Jun;14(3):287-94.
56. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2185-8.

57. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977-84.
58. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994 May-Jun;8(3):439-43.
59. Rullis I, Shaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology*. 1975 Sep;6(3):295-7.
60. Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol*. 2002 Mar;167(3):1231-4.
61. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1995;172:65-72.
62. Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1910-4.
63. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1702-6.
64. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol*. 2006 Jan-Feb;24(1):46-50.

65. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2713-9.
66. Adolfsson J, Oksanen H, Salo JO, Steineck G. Localized prostate cancer and 30 years of follow-up in a population-based setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000 Jul;3(1):37-42.
67. Sogani PC, Whitmore WF, Jr., Hilaris BS, Batata MA. Experience with interstitial implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1980;55:205-11.
68. Blasko JC, Ragde H, Grimm PD. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1991;137:113-8.
69. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 15;57(4):944-52.
70. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Mitchell C, Gustafson GS, Stromberg JS, et al. Pathologic evidence of dose-response and dose-volume relationships for prostate cancer treated with combined external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1;54(1):107-18.
71. Fraass BA. The development of conformal radiation therapy. *Med Phys*. 1995 Nov;22(11 Pt 2):1911-21.

72. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1598-604.
73. Young HH. VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg*. 1905 Apr;41(4):549-57.
74. Walsh PC. Re: Anatomical radical retropubic prostatectomy: detailed description of the surgical technique. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):324.
75. Rozet F, Smith GP. Re: Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol*. 2008 Jul-Aug;34(4):512-3.
76. Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. *Urology*. 2002 Sep;60(3 Suppl 1):7-11; discussion -2.
77. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4448-56.
78. 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 18.
79. Andriole GL, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 18.

80. Watanabe H, Ohe H, Inaba T, Itakura Y, Saitoh M, Nakao M. A mobile mass screening unit for prostatic disease. *Prostate*. 1984;5(5):559-65.
81. Reding DJ, Lappe KA, Krueger M, Kolehouse BL, Steneil D, Leer RA. Cancer screening and prevention in rural Wisconsin: the Greater Marshfield Experience. *Wis Med J*. 1997 Aug;96(8):32-7.
82. O'Malley AS, Lawrence W, Liang W, Yabroff R, Lynn J, Kerner J, et al. Feasibility of mobile cancer screening and prevention. *J Health Care Poor Underserved*. 2002 Aug;13(3):298-319.
83. Paschoalin EL, Martins AC, Pastorello M, Sandis KA, Maciel LM, Silva WA, Jr., et al. Racial influence on the prevalence of prostate carcinoma in Brazilian volunteers. *Int Braz J Urol*. 2003 Jul-Aug;29(4):300-5.
84. Gregorio EP, Grando JP, Saqueti EE, Almeida SH, Moreira HA, Rodrigues MA. Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/mL. *Int Braz J Urol*. 2007 Mar-Apr;33(2):151-60.
85. 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.
86. Ciatto S, Zappa M, Villers A, Paez A, Otto SJ, Auvinen A. Contamination by opportunistic screening in the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *BJU Int*. 2003 Dec;92 Suppl 2:97-100.
87. 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.

88. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology.* 2006 Feb;67(2):316-20.

89. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology.* 2001 Sep;58(3):411-6.

90. Horan AH, McGehee M. Mean time to cancer-specific death of apparently clinically localized prostate cancer: policy implications for threshold ages in prostate-specific antigen screening and ablative therapy. *BJU Int.* 2000 Jun;85(9):1063-6.

91. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med.* 1996 Aug 1;335(5):304-10.

92. Lilja H, Ulmert D, Bjork T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 1;25(4):431-6.

93. Konety BR, Cooperberg MR, Carroll PR. Are age-based criteria the best way to determine eligibility for prostate cancer screening? *Ann Intern Med.* 2009 Feb 3;150(3):220-1; author reply 1-2.

94. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Prostate-specific antigen screening in elderly men. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Dec 3;95(23):1792-7.
95. Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? *JAMA.* 2003 Mar 19;289(11):1414-20.
96. Konety BR, Cowan JE, Carroll PR. Patterns of primary and secondary therapy for prostate cancer in elderly men: analysis of data from CaPSURE. *J Urol.* 2008 May;179(5):1797-803; discussion 803.
97. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994 Feb 2;271(5):368-74.
98. Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, Bubolz TA, Wasson JH. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. *Ann Intern Med.* 1996 Mar 15;124(6):577-84.
99. Stangelberger A, Waldert M, Djavan B. Prostate cancer in elderly men. *Rev Urol.* 2008 Spring;10(2):111-9.
100. www.ibge.gov.br. Censo 2000.
101. Stenner J, DeAntoni EP, O'Donnell C, Stone NN, McLeod DG, Crawford ED. Prevalence and natural history of urinary symptoms in a longitudinal national prostate cancer screening (community-based) study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Sep;1(5):256-61.
102. 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.

103. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):433-8.

104. Crawford ED, Leewansangtong S, Goktas S, Holthaus K, Baier M. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate*. 1999 Mar 1;38(4):296-302.

105. Varenhorst E, Pedersen KV, Carlsson P, Berglund K, Lofman O. Screening for carcinoma of the prostate in a randomly selected population. *Recent Results Cancer Res*. 1993;126:25-30.

106. Effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen in a primary care setting. The Internal Medicine Clinic Research Consortium. *Arch Intern Med*. 1995 Feb 27;155(4):389-92.

107. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991 May;145(5):907-23.

108. Ulleryd P, Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Sandberg T. Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int*. 1999 Sep;84(4):470-4.

109. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):835-9.
110. 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.
111. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):581-8.
112. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA.* 1995 Jan 25;273(4):289-94.
113. 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.
114. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998 May 20;279(19):1542-7.
115. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early

detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology*. 1996 Jun;47(6):863-9.

116. 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.

117. Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, Gschwendtner A, Steiner H, Niescher M, et al. Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate*. 2004 Feb 15;58(3):232-7.

118. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):504-8.

119. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993 Aug 18;270(7):860-4.

120. Hugosson J, Aus G, Bergdahl S, Fernlund P, Frosing R, Lodding P, et al. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden. *BJU Int*. 2003 Dec;92 Suppl 2:39-43.

121. Song C, Ahn H, Lee MS, Park J, Kwon TG, Kim HJ, et al. Mass screening for prostate cancer in Korea: a population based study. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):1949-52; discussion 52-3.

122. Richardson TD, Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 1997 May;24(2):339-51.
123. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994 Dec;152(6 Pt 1):2037-42.
124. Reed A, Ankerst DP, Pollock BH, Thompson IM, Parekh DJ. Current age and race adjusted prostate specific antigen threshold values delay diagnosis of high grade prostate cancer. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1929-32; discussion 32.
125. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1506-9.
126. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):815-6.
127. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):817-21.
128. Zlotta AR, Djavan B, Petein M, Susani M, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone for predicting pathological stage of localized prostate cancer in patients with serum prostate specific antigen less than 10 ng./ml. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2089-95.

129. Paul R, Breul J, Hartung R. Prostate-specific antigen density and age-specific prostate-specific antigen values: the solution of prostate cancer screening? *Eur Urol*. 1995;27(4):286-91.
130. Lujan M, Paez A, Llanes L, Miravalles E, Berenguer A. Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2001;4(3):146-9.
131. Sokoll LJ, Mangold LA, Partin AW, Epstein JI, Bruzek DJ, Dunn W, et al. Complexed prostate-specific antigen as a staging tool for prostate cancer: a prospective study in 420 men. *Urology*. 2002 Oct;60(4 Suppl 1):18-23.
132. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, et al. Prostate cancer screening in Tyrol, Austria: experience and results. *Eur Urol*. 1999;35(5-6):523-38.
133. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology*. 1999 Aug;54(2):220-4.
134. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1144-8; discussion 8-9.
135. Fowler JE, Jr., Bigler SA, Miles D, Yalkut DA. Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):813-8.

136. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1679-83.
137. Eggener SE, Roehl KA, Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/ml and an initially negative biopsy. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):500-4.
138. Roobol MJ, van der Cruijssen IW, Schroder FH. No reason for immediate repeat sextant biopsy after negative initial sextant biopsy in men with PSA level of 4.0 ng/mL or greater (ERSPC, Rotterdam). *Urology*. 2004 May;63(5):892-7; discussion 7-9.
139. Schroder FH, Raaijmakers R, Postma R, van der Kwast TH, Roobol MJ. 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):489-94; discussion 93-4.
140. van der Cruijssen-Koeter IW, Roobol MJ, Wildhagen MF, van der Kwast TH, Kirkels WJ, Schroder FH. Tumor characteristics and prognostic factors in two subsequent screening rounds with four-year interval within prostate cancer screening trial, ERSPC Rotterdam. *Urology*. 2006 Sep;68(3):615-20.
141. Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, Mettlin C, McHugh TA, Gray JM, et al. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology*. 1988 Aug;168(2):389-94.
142. Louvar E, Littrup PJ, Goldstein A, Yu L, Sakr W, Grignon D. Correlation of color Doppler flow in the prostate with tissue microvasculature. *Cancer*. 1998 Jul 1;83(1):135-40.

143. Roy C, Buy X, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure. *J Urol*. 2003 Jul;170(1):69-72.
144. Cho JY, Kim SH, Lee SE. Diffuse prostatic lesions: role of color Doppler and power Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1998 May;17(5):283-7.
145. Cornud F, Hamida K, Flam T, Helenon O, Chretien Y, Thiounn N, et al. Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Oct;175(4):1161-8.
146. 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.
147. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jan-Feb;59(1):27-41.
148. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA*. 1996 Oct 23-30;276(16):1309-15.
149. Jones R, Rubin G, Hungin P. Is the two week rule for cancer referrals working? *BMJ*. 2001 Jun 30;322(7302):1555-6.
150. Allgar VL, Neal RD. Delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the National Survey of NHS Patients: Cancer. *Br J Cancer*. 2005 Jun 6;92(11):1959-70.

151. O Câncer como um indicador de saúde no Brasil. [Citado em 01 fev 2010]
Disponível em http://www.inca.gov.br/rbc/n_45/v03/editorial.html
152. Scales CD, Jr., Antonelli J, Curtis LH, Schulman KA, Moul JW. Prostate-specific antigen screening among young men in the United States. *Cancer*. 2008 Sep 15;113(6):1315-23.
153. Edlefsen KL, Mandelson MT, McIntosh MW, Andersen MR, Wagner EH, Urban N. Prostate-specific antigen for prostate cancer screening. Do physician characteristics affect its use? *Am J Prev Med*. 1999 Jul;17(1):87-90.
154. Guerra CE, Gimotty PA, Shea JA, Pagan JA, Schwartz JS, Armstrong K. Effect of guidelines on primary care physician use of PSA screening: results from the Community Tracking Study Physician Survey. *Med Decis Making*. 2008 Sep-Oct;28(5):681-9.
155. Jonler M, Eddy B, Poulsen J. Prostate-specific antigen testing in general practice: a survey among 325 general practitioners in Denmark. *Scand J Urol Nephrol*. 2005;39(3):214-8.
156. Brett J, Watson E, Hewitson P, Bukach C, Edwards A, Elwyn G, et al. PSA testing for prostate cancer: an online survey of the views and reported practice of General Practitioners in the UK. *BMC Fam Pract*. 2005 Jun 9;6(1):24.
157. van der Crujsen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, Wildhagen MF, de Koning HJ, van der Kwast TH, et al. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section rotterdam. *J Urol*. 2005 Jul;174(1):121-5.
158. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic

prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):910-4.

159. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993 Jul;150(1):110-4.

160. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*. [Journal Article]. 1997;277:1452-5.

161. 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.

162. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schroder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1192-8.

163. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001 Aug;28(3):555-65.

164. Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical

progression following radical prostatectomy. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1276-81; discussion 81; author reply 81.

165. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, et al. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol*. 2008 Dec;54(6):1306-13.

166. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1089-92.

167. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jun 16;91(12):1017-24.

168. Feuer EJ, Etzioni R, Cronin KA, Mariotto A. The use of modeling to understand the impact of screening on U.S. mortality: examples from mammography and PSA testing. *Stat Methods Med Res*. 2004 Dec;13(6):421-42.

169. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008 Mar;19(2):175-81.

170. Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA*. 2006 Dec 13;296(22):2683-93.

171. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):503-10.

172. Weinmann S, Richert-Boe K, Glass AG, Weiss NS. Prostate cancer screening and mortality: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control*. 2004 Mar;15(2):133-8.
173. Weinmann S, Richert-Boe KE, Van Den Eeden SK, Enger SM, Rybicki BA, Shapiro JA, et al. Screening by prostate-specific antigen and digital rectal examination in relation to prostate cancer mortality: a case-control study. *Epidemiology*. 2005 May;16(3):367-76.
174. 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.
175. Colli JL, Amling CL. Prostate cancer mortality rates compared to urologist population densities and prostate-specific antigen screening levels on a state-by-state basis in the United States of America. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(3):247-51.
176. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery E, Barry MJ. Screening, treatment, and prostate cancer mortality in the Seattle area and Connecticut: fifteen-year follow-up. *J Gen Intern Med*. 2008 Nov;23(11):1809-14.
177. Hall RR. Screening and early detection of prostate cancer will decrease morbidity and mortality from prostate cancer: the argument against. *Eur Urol*. 1996;29 Suppl 2:24-6.
178. Etzioni R, Feuer E. Studies of prostate-cancer mortality: caution advised. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):407-9.

179. Efsthathiou JA, Chen MH, Catalona WJ, McLeod DG, Carroll PR, Moul JW, et al. Prostate-specific antigen-based serial screening may decrease prostate cancer-specific mortality. *Urology*. 2006 Aug;68(2):342-7.
180. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):445-52.
181. Bergstralh EJ, Roberts RO, Farmer SA, Slezak JM, Lieber MM, Jacobsen SJ. Population-based case-control study of PSA and DRE screening on prostate cancer mortality. *Urology*. 2007 Nov;70(5):936-41.
182. Agalliu I, Weiss NS, Lin DW, Stanford JL. Prostate cancer mortality in relation to screening by prostate-specific antigen testing and digital rectal examination: a population-based study in middle-aged men. *Cancer Causes Control*. 2007 Nov;18(9):931-7.
183. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*. 2001 Sep;58(3):417-24.
184. Galper SL, Chen MH, Catalona WJ, Roehl KA, Richie JP, D'Amico AV. Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):907-12.
185. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Sep 17;95(18):1376-83.

186. Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen-Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2009 Jul 28.
187. Schroder FH RM. ERSPC and PLCO Prostate Cancer Screening Studies: What Are the Differences? *Eur Urol* in press. 2010.
188. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. [Journal Article]. 2008;9:730-56.
189. Bouchardy C, Fioretta G, Rapiti E, Verkooijen HM, Rapin CH, Schmidlin F, et al. Recent trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. *Int J Cancer*. 2008 Jul 15;123(2):421-9.
190. Screening for Prostate Cancer. Recommendation statement. [Citado em 10 abril 2010]. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf08/prostate/prostaters.htm>.
191. American Cancer Society guidelines for Early Detection of Cancer. [Citado em 15 jan 2010].Disponível em: http://www.cancer.org/docroot/ped/content/ped_2_3x_acs_cancer_detection_guidelines_36.asp.
192. Prostate Cancer: screening and management. [Citado em 15 maio 2010]. Disponível em: <http://www.auanet.org/content/education-and-meetings/med-stu-curriculum/prostate-cancer-PSA.pdf>
193. Diretrizes em Uro-oncologia 2005. Unidade III. Câncer de Próstata. Capítulo 3. Prevenção e Rastreamento do Câncer de Próstata.175-188. [Ciatado

em 10 jan 2010]. Disponível em: <http://www.auanet.org/content/education-and-meetings/med-stu-curriculum/prostate-cancer-PSA.pdf>

8. ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. Anexo I

Ficha de Identificação

**HOSPITAL
DE CÂNCER DE
BARRETOS**
Fundação Pio XII
O Hospital do Amor

Departamento Prevenção

PREVENÇÃO "PRÓSTATA"
FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Data da Visita: ____/____/____ () Recusou entrevista

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Zona: _____ CEP: _____

Cidade: _____ Tel.: _____

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

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

Grau de Instrução: _____ Cor: _____ Sexo: _____

CPF: _____ RG: _____

Cartão SUS: _____

Profissão: _____

Pai: _____ falecido: () sim () não

Mãe: _____ falecida: () sim () não

Cônjuge: _____ falecido: () sim () não

Nacionalidade: _____

Cidade visitada: _____

Você sabe o que é o exame para prevenção de câncer de próstata?
() sim () não

Você já fez o exame para prevenção do câncer de próstata?
() sim () não () ignorado

Se fez, local: _____

Há quanto tempo? _____ anos

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

MOD 1121

8.2. Anexo II

Planta interna da Unidade Móvel de Prevenção de Câncer

8.3. Anexo III

Ficha de atendimento da UMPC

<p>HOSPITAL DE CâNCER DE BARRETOS <small>Fundação Pio XII</small></p> <p><small>O Hospital do Amor</small></p>	Espaço para etiqueta	EVO	UNIDADE MÓVEL III Prevenção do Câncer de Próstata		
Nome: _____ Idade: _____ Sexo: _____ Nº Prontuário: _____ Data da consulta: ____/____/____ Instrução: _____ Procedência: _____					
História: Polaciúria (0) Não (1) Sim _____ Noctúria (0) Não (1) Sim _____ Patologia associada (DM/HA) (0) Não (1) Sim _____ Diminuição do jato urinário (0) Não (1) Sim _____ Retenção Urinária (0) Não (1) Sim _____ Disúria / Infecção Urinária (0) Não (1) Sim _____ Sintoma outro: (0) Não (1) Sim _____					
Toque retal progressivo: (0) Não (1) Sim (número) ____/____/____ Tempo de toque anterior: _____					
PSA progressivo: (0) Não (1) Sim (número) ____/____/____ Tempo de PSA anterior: _____ Valor do PSA anterior: _____					
Antecedente de câncer familiar: (0) Não (1) Sim (número) ____/____/____ Câncer de próstata familiar: (0) Não (1) Sim (número) ____/____/____					
Exame Físico Prostático:					
Forma / tamanho (0) Normal (1) alterado: _____ Nodulação (0) Ausente (1) fibroelástico _____ (1) Tumoral (9) Outro: _____
Consistência (0) Normal (1) alterado: _____ Contorno (0) Normal (1) alterado: _____ Sulco mediano (0) Normal (1) alterado: _____ Outro (0) Normal (1) alterado: _____					
Impressão Diagnóstica:					
História: (0) Normal (1) prostatismo (2) neoplasia (3) prostatite ____/____/____ (4) outra queixa: _____				Exame prostático: (0) Normal (1) prostatismo (2) neoplasia (3) nódulo fibroelástico ____/____/____ (4) nódulo tumoral (5) prostatite (6) outro achado: _____ Outro achado: (0) Não (1) Sim: ____/____/____	
Data da colheita do PSA: ____/____/____ Médico: _____					
Valor do PSA: Total: _____ Data: ____/____/____					
Hipótese Diagnóstica: _____					
Programação: _____ (0) Não Convocação / reavaliação em um ano (1) Encaminhamento a serviço de urologia geral (2) Encaminhado para o Hospital de Câncer de Barretos para melhor avaliação prostática (3) Encaminhado para o Hospital de Câncer de Barretos por apresentar outra queixa ou tumor (4) Outro: _____					
Médico: _____ <small>mod 179</small>					

8.4. Anexo IV

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 bls 100 fls 02/2009 mod 1293

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

8.5. Anexo V

Ficha padronizada para coleta de dados

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 prostático 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 hipoeicoica (3) nódulo hipereicoico

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: /...../...../.....

8.6. Anexo IV

Aprovação do Comitê de ética da USP

Ao
Departamento de Radiologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 21.02.08, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **0043/08**, intitulado: **"O ESTUDO DO IMPACTO DO RASTREAMENTO NO ESTADIAMENTO CLÍNICO DOS PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA"**.

No que tange sua parte empírica será desenvolvido na **FUNDAÇÃO PIO XII – HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS**, tendo seu Comitê de Ética aprovado o estudo em 12.04.07.

Pesquisador (a) Responsável: **DR. ANDRÉ LOPES CARVALHO**

Pesquisador (a) Executante: **DR. ELINEY FERREIRA FARIA**

CAPPesq, 21 de fevereiro de 2008.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

8.7. Anexo VII

Aprovação do Comitê de ética do Hospital de Câncer de Barretos

HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

Reg. no C. N. S. S. 242.299/78
Unidade Pública Federal Decreto Nº 90.935/95
Unidade Pública Estadual Lei Nº 2.224/79
Unidade Pública Municipal Decreto Nº 3.168/78
Inscrição no C.N.P.J. 49.150.352/0001-12
Inscrição Estadual 254.632.193.118

Barretos, 17 de abril de 2007.

Prezado (a) Sr. (a). Investigador (a)

Eliney Ferreira Faria

076/2007: O Estudo do Impacto do Rastreamento no Estadiamento Clínico dos portadores de Câncer de Próstata

Foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII, em reunião ordinária realizada no dia 12/04/2007, o protocolo citado acima, onde por decisão do Comitê se encontra na categoria de **APROVADO**.

Atenciosamente,

Dr. Renato José Affonso Junior

Coordenador do CEP

Fundação Pio XII