

CÂNCER DE PRÓSTATA: SOBREVIDA E PROGNÓSTICO EM UNIDADE REFERÊNCIA REGIONAL DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA

Prostate cancer: survival and prognostic at a regional reference unit of high complexity in oncology

SARTORI, J.
MARASCIULO, A. C. E.

Data do recebimento: 12/04/2013 - Data do aceite: 09/08/2013

RESUMO: O câncer de próstata é uma neoplasia maligna de características heterogêneas com elevada prevalência. Com o objetivo de estimar a sobrevida global doença-específica pacientes portadores de câncer de próstata e a sua relação com os fatores de risco, foi realizado um estudo de coorte tipo análise de sobrevida de 791 pacientes portadores de câncer de próstata, tratados em hospital público, de 1999 a 2005, com seguimento até 2010. A sobrevida global doença-específica foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e a análise multivariada pelo método de Riscos Proporcionais de Cox. A idade mediana foi 69,7 anos. A sobrevida global doença-específica estimada foi de 83,3% em 5 anos e 56,2% em 10 anos. A recidiva bioquímica ocorreu em 28,8% dos pacientes pós-terapia primária e a sobrevida livre de recidiva bioquímica foi de 54,1% em 5 anos e 28% em 10 anos. No modelo final, o estágio clínico metastático e o antígeno prostático específico $\geq 20,01$ ng/dl foram marcadores independentes de pior prognóstico; e a idade entre 60 e 75 anos foi associada a melhor prognóstico na coorte estudada. Assim, conclui-se que a faixa etária, o estágio clínico e o nível de antígeno prostático específico são importantes fatores preditivos de risco para homens com câncer de próstata.

Palavras-chave: Câncer de próstata. Sobrevida. Epidemiologia.

ABSTRACT: Prostate cancer is a malignant neoplasm of heterogeneous features with increasing incidence rates. In order to estimate the overall disease-specific survival of patients with prostate cancer and its relation to risk factors, a cohort study, the kind of survival analysis with 791 patients

with prostate cancer treated in a public hospital from 1999 to 2005 and followed up until 2010 was conducted. The overall disease-specific survival was estimated by the Kaplan-Meier method and followed by Cox Proportional-Hazards multivariate method. The median age was 69.7 years. The estimated overall disease-specific survival was 83.3% in 5 years and 56.2% in 10 years. The biochemical relapse occurred in 28.8% of patients after primary therapy and survival free of biochemical relapse was 54.1% in 5 years and 28% in 10 years. In the final model, the clinical stage and metastatic prostate specific antigen ≥ 20.01 ng/dl were independent markers of worse prognosis; and the age between 60 and 75 years it was associated with a better prognosis. Thus, it is concluded that age, clinical stage, and prostate-specific antigen level are important predictors of risk for men with prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer. Survival. Epidemiology.

Introdução

O câncer de próstata é a segunda causa mais frequente de neoplasias malignas em homens, sendo responsável, aproximadamente, por 60.180 novos casos para o Brasil no ano de 2012 (BRASIL, 2012). Apesar das estratégias de prevenção e de diagnóstico precoce, estima-se que 15% dos pacientes diagnosticados devem morrer em consequência do câncer de próstata (GALSKI; VOGELZANG, 2010).

A sobrevida para o câncer de próstata em 5 anos, verificada no final da década de 80, para países do oeste europeu, como Inglaterra, País de Gales, França era da ordem de 56%, enquanto que nos Estados Unidos (EUA) era em torno de 84%. Na década de 1990, a sobrevida em 5 anos nos Estados Unidos chegou a 94% para os casos de câncer de próstata localizado, sendo de 100% para tumores de baixo grau, porém a sobrevivência para casos avançados teve apenas uma modesta melhora (BOSTWICK et al., 2004; D'AMICO, 2002).

Os estudos epidemiológicos que utilizam o tempo como variável de interesse são de extrema importância, pois além de contribuir

para a compreensão do comportamento do câncer e dos fatores prognósticos a ele relacionados, permitem indiretamente avaliar os avanços diagnósticos e terapêuticos na saúde e a organização e qualidade dos serviços de saúde prestados. (CARVALHO et al., 2005; BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002).

O objetivo principal desta pesquisa em pacientes portadores de câncer de próstata foi estimar a probabilidade de sobrevida global doença-específica e como objetivos específicos: estimar a sobrevida livre de recidiva bioquímica e verificar o efeito na sobrevida global das variáveis prognósticas.

Métodos

Trata-se de estudo tipo coorte retrospectiva com base em registros hospitalares de portadores de câncer de próstata, submetidos a tratamento oncológico no período de 1999 a 2005 e com seguimento até dezembro de 2010.

A população estudada foram homens com diagnóstico de câncer de próstata, confirmado por exame anátomo-patológico e os pacientes submetidos a tratamento oncológico na Unidade Regional de Alta Complexidade em

Oncologia (UNACON) da Fundação Hospitalar Santa Terezinha Erechim (FHSTE). A FHSTE é um hospital público localizado na região do Alto-Uruguai, norte do Estado do Rio Grande do Sul, sendo referência regional para alta complexidade em oncologia.

As informações sobre a exposição inicial (diagnóstico anátomo-patológico) e os desfechos (recidiva bioquímica e óbito) foram obtidas por meio de revisão dos prontuários médicos hospitalares. Os dados foram integralizados e armazenados na forma de um banco de dados no modelo do *software Microsoft Office Excel 2007*[®] e posteriormente no formato do *software SPSS*[®] versão 10 para análise estatística.

Os critérios de inclusão para a composição da coorte do estudo foram o diagnóstico de câncer de próstata tipo adenocarcinoma, confirmado por exame anátomo-patológico, e realização de tratamento na UNACON da FHSTE em algum momento do período de 1999 a 2005.

Foram considerados os seguintes critérios para análise da sobrevida: início da observação a partir da data do exame anátomo-patológico; último dia do ano de 2005, como data limite para ingresso na coorte e seguimento até 31 de dezembro de 2010; data do óbito decorrente do câncer de próstata ou relacionado diretamente ao tratamento como desfecho para a análise do tempo de sobrevida global; censura na data do óbito para os pacientes que morreram por outras causas que não o câncer de próstata ou decorrente diretamente do tratamento; data relativa ao evento que caracterizou a elevação dos níveis de antígeno prostático específico (PSA), como desfecho para a análise do tempo de sobrevida para recidiva bioquímica. Sendo caracterizada recidiva bioquímica o valor do PSA > 0,4 ng/ml em pacientes que haviam sido submetidos a tratamentos oncológicos primários para o câncer de próstata, no caso cirurgia (pros-

tatectomia radical) ou radioterapia externa (CARROL et al., 2009; CARVALHO et al., 2005). Todos os pacientes vivos até a data final do seguimento foram censurados na data do último registro no prontuário médico e os pacientes perdidos durante o seguimento contribuíram para o cálculo da sobrevida até a última data registrada no prontuário médico.

Foram consideradas como variáveis para análise a idade, a raça, o histórico familiar de câncer, o valor do PSA total no momento do diagnóstico, o escore de Gleason verificado no exame de anatomia-patológica da biópsia, o estadiamento clínico segundo TNM, o tipo de tratamento primário realizado (cirurgia, radioterapia, hormonioterapia) e o tipo de tratamento adjuvante realizado pós-tratamento primário, além da ocupação, o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento e a realização de atendimento psicológico individual ou em grupo.

As funções de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e as hipóteses de paralelismos entre diferentes curvas foram testadas por meio do teste de *log-rank* (ARMITAGE; BERRY, 1987). As variáveis estudadas foram estratificadas de acordo com pontos de corte baseados na literatura e apresentadas de forma analítica descritiva e por meio de curvas de sobrevida. Para análise das variáveis prognósticas de acordo com o desfecho óbito por câncer de próstata, foram calculadas as *hazard ratios* (HR) e os intervalos com 95% de confiança, seguindo-se os modelos de riscos proporcionais de Cox. Para o modelo final, foram consideradas apenas as variáveis que apresentaram HR brutas estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

A pesquisa foi realizada de acordo com os critérios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), em Itajaí-SC, sob registro 232/10b.

Resultados

Por tratar-se de estudo com base em registros hospitalares, foram observadas informações incompletas referentes a algumas variáveis estudadas. O registro das informações referente à variável raça foi encontrado em 650 prontuários (82,1%); o histórico familiar de câncer, em 383 prontuários (48,4%); e o nível de PSA no diagnóstico, em 489 prontuários (68%). Os registros das demais variáveis de interesse estavam completos.

O tempo médio de seguimento da coorte foi de 2,90 anos ($DP \pm 2,39$) com mínimo de seguimento de 15 dias e máximo de 14,47 anos. A idade mediana da população estudada foi de 69,7 anos, com idade mínima de 47 anos e máxima de 88 anos.

A Tabela I resume as características da coorte estudada. Observou-se um perfil predominante da raça branca (79,9%), sem antecedentes familiares de câncer (29,3%), estágio clínico II (Classificação TNM) (64,3%), escore de diferenciação histopatológica de Gleason grau médio (73,2%) e grupo de risco intermediário (63,3%), com base em nomograma que considerou o estadiamento TNM, grau de Gleason e o nível de PSA.

O tratamento inicial predominante foi a prostatectomia radical (60,2%), seguida de radioterapia externa adjuvante em 51,8% dos pacientes. Entre os pacientes submetidos à radioterapia externa, como terapêutica inicial, 63,3% não realizaram tratamento complementar ou adjuvante. Foram identificados 625 pacientes (79%) que não apresentaram metástases decorrentes do câncer de próstata.

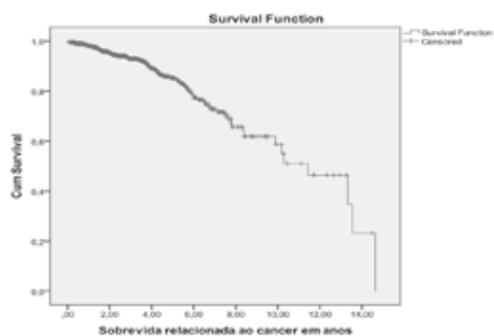
A hormonioterapia antiandrogênica utilizada por 481 pacientes (60,8%), que realizaram este tipo de tratamento em algum momento do seguimento, foi leuprolida em 36,4% dos casos; destilbenol, em 25,7%;

ciproterona, em 15,1%; goserelina, em 12%; flutamida, em 9,7%; e bicalutamida, em 0,8% dos casos.

A maioria dos pacientes (78,1%) é procedente do interior da região Alto-Uruguaí e Norte do Estado do Rio Grande do Sul e 173 pacientes (21,9%) são oriundos do próprio Município de Erechim, sede da UNACON. Quanto à ocupação, foram identificados 303 agricultores (38,3%), que representaram a maioria dos casos. O tempo mediano entre a data do diagnóstico confirmado por exame anátomo-patológico e a data do início de tratamento na UNACON foi 3,74 meses e o tempo mínimo para início de tratamento foi de 9 dias e o tempo máximo de 11,2 anos. O tempo médio entre a data do diagnóstico confirmado por exame anátomo-patológico e a data do início de tratamento foi de 12,88 meses, com desvio padrão de 20,76 meses.

No final do tempo de seguimento da coorte estudada, 627 pacientes (79,3%) estavam vivos, 90 pacientes foram a óbito decorrente do câncer de próstata ou relacionado ao seu tratamento e 74 pacientes (9,4%) foram a óbito devido a outras causas.

Figura I - Curva de sobrevida global doença-específica



A mediana da sobrevida global doença-específica foi estimada em 11,42 anos (IC 95% 9,05 - 13,79) e as estimativas de sobrevida para 5 e 10 anos foram de 83,3% e 56,2%, respectivamente (Figura I). A recidiva bioquímica ocorreu em 212 pacientes (26,8%),

Tabela I - Características da coorte de pacientes portadores de câncer de próstata

Variáveis	Casos (n)	%
Idade (anos)		
< 60	102	12,9
60-75	489	61,8
> 75	200	25,3
Raça		
Branco	632	79,9
Negro	16	2,0
Outra	2	0,3
Sem registro	141	17,8
Histórico Familiar de Câncer		
Sem antecedente de Câncer	232	29,3
Antecedente de Câncer de Próstata na família	57	7,2
Outro tipo de Câncer na família	94	11,9
Sem registro	408	51,6
Estágio Clínico (TNM)		
EC I	31	3,9
EC II	509	64,3
EC III	129	16,3
EC IV	122	15,4
Escore Patológico Gleason		
Baixo – bem diferenciado (3-4-5)	26	3,3
Intermediário - moderadamente diferenciado (6-7)	579	73,2
Alto – pouco diferenciado (8-9-10)	186	23,5
Grupo Risco Nomograma (TNM, Gleason, PSA)		
Baixo	32	4,0
Médio	501	63,3
Alto	186	32,6
PSA diagnóstico(ng/ml)		
< 10	210	42,9
10,01 – 20	176	36,0
> 20,01	103	21,0
Tratamento inicial		
Cirurgia	476	60,2
Radioterapia	229	29,0
Hormonioterapia antiandrogênica	86	10,9
Tratamento adjuvante pós-cirurgia		
Nenhum	84	17,6
Radioterapia	247	51,8
Radioterapia + Hormonioterapia antiandrogênica	77	16,1
Hormonioterapia antiandrogênica	68	14,2
Tratamento hormonal antiandrogênico pós-radioterapia		
Não Realizado	145	63,3
Realizado	84	36,6
Hormonioterapia antiandrogênica		
Destilbenol	124	25,7
Ciproterona	73	15,1
Flutamida	47	9,7
Bicalutamida	4	0,8
Leuprolida	175	36,4
Goserelina	58	12,0
Recidiva bioquímica – PSA > 0,4 ng/ml		
Ausente	579	73,2
Presente	212	26,8
Localização de Metástases durante seguimento		
Sem metástases	625	79,0
Osso	154	19,5
Pulmão	3	0,4
Sistema Nervoso Central	1	0,1
Linfonodo a distância	7	0,9
Sem registro	1	0,1

Fonte: Dados da pesquisa (2011)

com tempo mediano estimado em 5,66 anos (IC 95% 4,73 - 6,59). As estimativas de sobrevida livre de recidiva bioquímica foram em 5 e 10 anos, de 54,1% e 28%, respectivamente.

A Tabela II apresenta as estimativas de sobrevida global, de sobrevida de 5 e 10 anos e teste de significância global (*log-rank*) para a hipótese de paralelismo entre as curvas de sobrevida em relação às principais variáveis estudadas.

A comparação entre as curvas de sobrevida estratificadas quanto ao estadiamento clínico (TNM) (Figura II) rejeitou a hipótese de semelhança (paralelismo) entre as mesmas ($X^2 \log\text{-rank}:64,395; p<0,001$). Por outro lado, o teste de *log-rank* par a par não rejei-

tou a hipótese de semelhança entre as curvas dos estadiamentos 1 e 2 ($X^2 \log\text{-rank}:0,004; p=0,951$), mas rejeitou a hipótese de semelhança entre as curvas dos estadiamentos 1 e 3 ($X^2 \log\text{-rank}:56,522; p<0,001$) e estadiamentos 2 e 3 ($X^2 \log\text{-rank}:23,328; p<0,001$).

Em relação à comparação global entre as curvas de sobrevida estratificadas quanto ao escore de Gleason (Figura III), a hipótese de semelhança também foi rejeitada ($X^2 \log\text{-rank}:29,04; p<0,001$). Por outro lado, o teste de *log-rank* par a par não rejeitou a hipótese de semelhança entre as curvas de risco baixo e risco médio ($X^2 \log\text{-rank}:3,164; p=0,075$), mas rejeitou a hipótese de semelhança entre as curvas de risco baixo com risco alto (X^2

Tabela II - Estimativas de sobrevida global doença-específica (SGDE) e em 5 e 10 anos segundo variáveis de estudo

Variáveis	Casos (n)	%	SGDE (IC95%)	Sobrevida 5 anos (%)	Sobrevida 10 anos (%)	Log-rank ^a	p
Faixa etária						4,36	0,11
< 60 anos	102	12,9	9,9	93,6	78,2		
60 – 70 anos	489	61,8	13,3 (7,3; 19,3)	87,1	59,3		
> 70 anos	200	25,3	10,2 (3,9; 16,4)	72,8	47,2	3,69	0,05
Estágio Clínico (TNM)							
Doença localizada (EC I + ECII)	540	68,2	11,4 (8,4; 14,3)	91,2	67,4		
Doença localmente avançada (EC III)	129	16,3	11,7 (9,9; 13,5) ^b	87,5	58,5		
Doença metastática (EC IV)	122	15,4	5,7 (5,0; 6,5)	57,1	27,4		
Escore Patológico Gleason						29,04	< 0,001
Baixo (2, 3 e 4)	26	3,3	11,3 (9,9; 12,8) ^b	97,3	78,6		
Intermediário (5, 6 e 7)	579	73,2	13,3	89,1	38,2		
Alto (8, 9 e 10)	186	23,5	7,2 (5,6; 8,7)	71,3	31,8		
PSA no diagnóstico (ng/ml)						26,8	< 0,001
≤ 10	210	42,9	10,8 (9,5; 12,1) ^b	93,7	74,4		
10,01 – 20	176	36,0	10,3 (5,6; 14,8)	82,4	61,4		
> 20,01	103	21,0	5,5 (3,9; 7,2)	49,9	37,5		
Tratamento inicial						12,44	0,001
Cirurgia	476	60,2	11,4 (9,3; 13,5)	89,4	62,7		
Radioterapia	229	29,0	7,6 (6,7; 8,4) ^b	77,6	64,1		
Hormonioterapia antiandrogênica	86	10,9	7,2 (5,3; 9,0)	70,6	33,6		

Fonte: Dados da pesquisa (2011)

a. Teste de *log-rank* global

b. Estimativa de Sobrevida Média. Sobrevida mediana (S(t)) > 0,5 durante os 14 anos de seguimento

log-rank:18,2; $p<0,001$) e risco médio com risco alto (X^2 log-rank:19,37; $p<0,001$).

Figura II - Curvas de sobrevida global doença-específica estratificadas de acordo com o estadiamento clínico

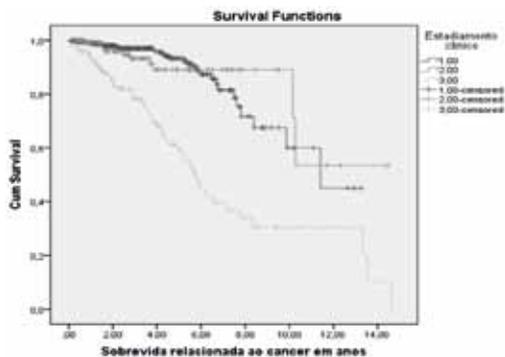
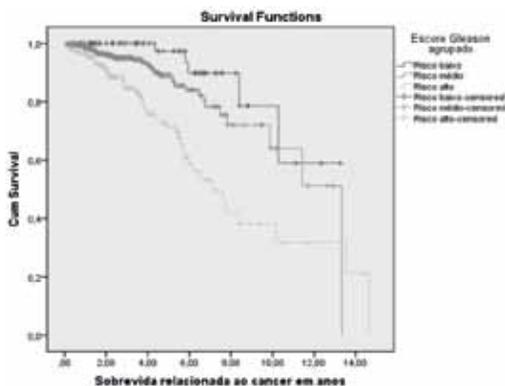


Figura III - Curvas de sobrevida global doença-específica estratificadas de acordo com escore de Gleason

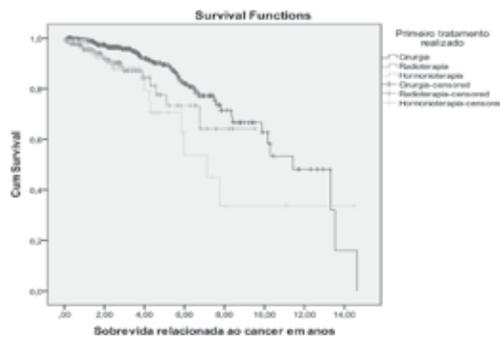


A decomposição das curvas de sobrevida em função das variáveis estudadas por meio do método de Riscos Proporcionais de Cox (análise univariada) encontra-se na Tabela III. As estimativas de risco por meio do cálculo das *Hazard Ratios* (HR) apresentaram diferenças significativas quanto ao estadiamento clínico metastático à categoria de base (tumores localizados), escore de Gleason de risco alto (G 8, 9 10) em relação à categoria de base (G 2, 3, 4), e os pacientes com níveis de PSA acima de 10 ng/ml apresentaram significância estatística em relação à categoria de base

(PSA < 10 ng/ml). Finalmente, os grupos submetidos a tratamento primário com radioterapia ou hormonioterapia antiandrogênica apresentaram significância estatística em relação à categoria de base (cirurgia).

Finalmente, a comparação par a par entre os procedimentos primários realizados (Figura IV) rejeitou a hipótese de semelhança entre as curvas de cirurgia e radioterapia (X^2 log-rank:7,660; $p=0,006$), cirurgia e hormonioterapia antiandrogênica (X^2 log-rank:8,962; $p=0,003$), e radioterapia e hormonioterapia antiandrogênica (X^2 log-rank:18,2; $p<0,001$).

Figura IV - Curvas de sobrevida global doença-específica estratificadas de acordo com o primeiro tratamento realizado



As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada foram testadas num modelo multivariado de acordo com Tabela IV.

No modelo testado, as categorias ou os estratos escore de Gleason alto, radioterapia e hormonioterapia antiandrogênica, que apresentavam significância de HR no modelo univariado, não mantiveram significância estatística. Assim, permaneceram no modelo multivariado final as variáveis: grupo etário, estágio clínico e níveis de PSA. Neste modelo, o grupo etário 2 (idade entre 60 e 75 anos) apresentou uma associação preditiva protetora em relação ao prognóstico (HR=0,46 (0,26-0,82)). O grupo de pacientes com estágio clínico metastático (EC IV) apresentou uma forte associação preditiva

Tabela III - Análise univariada da coorte de pacientes portadores de câncer de próstata segundo variáveis médico-biológicas

Variáveis	HR *	IC 95% **	p ***
Grupo etário (anos)			
< 60	Categoria de base		0,118
60-75	1,36	(0,64-2,86)	0,425
> 75	2,01	(0,92-4,39)	0,082
Idade contínua	1,02	(0,99-1,05)	0,220
Estágio Clínico (TNM)			
EC I – II (localizados)	Categoria de base		0,000
EC III (avançado)	1,07	(0,52-2,19)	0,855
EC IV (metastático)	4,91	(3,12-7,77)	0,000
Escore Patológico Gleason			
Risco baixo (G 2, 3, 4)	Categoria de base		0,000
Risco Intermediário (G 5, 6,7)	2,26	(0,88-5,75)	0,087
Risco Alto (G 8, 9, 10)	5,72	(2,26-14,76)	0,000
PSA no diagnóstico (ng/ml)			
< 10	Categoria de base		0,003
10,01 – 20	2,26	(1,10-4,76)	0,008
> 20,01	5,40	(2,65-11,04)	0,005
Tratamento primário			
Cirurgia	Categoria de base		0,003
Radioterapia	1,99	(1,19-3,33)	0,008
Hormonioterapia antiandrogênica	2,31	(1,29-4,13)	0,005

Fonte: Dados da pesquisa (2011)

* HazardRatio obtido pelo modelo de riscos proporcionais de Cox univariado

** Intervalo de confiança

*** Significância estatística

Tabela IV- Análise multivariada (modelo final) de fatores prognósticos da coorte de pacientes portadores de câncer de próstata

Variáveis	HR **	IC 95% ***	p *
Grupo etário (anos)			
< 60	Categoria de base		0,029
60-75	0,46	(0,26-0,82)	0,008
> 75	0,61	(0,24-1,53)	0,294
Estágio Clínico (TNM)			
EC I – II (localizados)	Categoria de base		0,000
EC III (avançado)	0,93	(0,40-2,15)	0,868
EC IV (metastático)	4,61	(2,40-8,87)	0,000
PSA no diagnóstico (ng/dl)			
< 10	Categoria de base		0,003
10,01 – 20	1,99	(0,95-4,18)	0,068
> 20,01	2,45	(1,09-5,54)	0,030

Fonte: Dados da pesquisa (2011)

* Significância estatística

** HazardRatio obtido pelo modelo de riscos proporcionais de Cox multivariado

*** Intervalo de confiança

com pior prognóstico na coorte estudada (HR=4,61 (2,40-8,87). Finalmente, o grupo com níveis de PSA > 20 ng/ml, também, apresentou uma estimativa de risco associada ao pior prognóstico (HR=2,45 (1,09-5,54).

Discussão

Corroborando com a literatura, a coorte estudada manteve associação prognóstica da variável idade em relação à sobrevida do câncer de próstata. O grupo de indivíduos com idade entre 60 e 75 anos apresentou associação preditiva protetora em relação ao risco de morte por câncer de próstata. Estudos na literatura relacionam a idade mais precoce com perfil biológico mais agressivo do câncer de próstata e, conseqüente, menor sobrevida (BOSTWICK et al., 2004; ANTUNES, 2006). Entretanto, um recente estudo de coorte, realizado no Rio de Janeiro não evidenciou associação prognóstica desfavorável em relação ao câncer de próstata em pacientes jovens (NICLIS, 2011).

A variável raça não demonstrou significância estatística na estimativa de sobrevida. A literatura descreve maior agressividade no comportamento biológico do câncer de próstata em pacientes negros americanos, uma população demograficamente diferente da estudada nesta pesquisa (CRAWFORD, 2003).

A análise relacionada ao histórico familiar de câncer não demonstrou diferenças significativas entre os grupos estudados quanto à estimativa de sobrevida. A literatura apresenta algumas controvérsias em relação a menor ou maior agressividade dos cânceres familiares e esporádicos da próstata (CRAWFORD, 2003; WOLF, 2010; QUINN; BABB, 2002). Um estudo com pacientes portadores de câncer da próstata localizado tratados com cirurgia ou radioterapia externa evidenciou um prognóstico 23% pior para o grupo de pacientes

com história familiar positiva para câncer de próstata (BOSTWICK et al., 2004).

As estimativas de sobrevida doença-específica em 5 e 10 anos foram de 83,3% e 56,2%, respectivamente (Figura I). Em geral, a sobrevida média mundial estimada é de 58% em 5 anos, sendo que para países desenvolvidos chega a 76% e em países em desenvolvimento cerca de 45% (BRASIL, 2012). Na década de 80, antes da introdução do PSA para o rastreamento e o diagnóstico do câncer de próstata localizado, a sobrevida estimada em 5 anos era de 40% na Inglaterra. Após a década de 90, já na era do PSA, a sobrevida global em 5 anos aumentou e foi estimada em torno de 56% na Europa (QUINN; BABB, 2002). No Canadá, a sobrevida em 5 anos para casos de câncer de próstata diagnosticado em, 1992 a 1994, foi de 86% e de 95% para casos diagnosticados entre 2004 a 2006 (ELLISON; WILKINS, 2010). Embora haja controvérsias em relação ao rastreamento com PSA, observou-se uma redução de 20% na mortalidade por câncer de próstata nas últimas décadas (WOLF, 2010). Recente estudo de coorte, realizado em Córdoba, na Argentina, demonstrou uma redução de 1,6% nas taxas de mortalidade por câncer de próstata no período de 1986 a 2006, tendo sido atribuída essa redução às melhorias nas condições de tratamento no país (NICLIS, 2011).

O estágio clínico (TNM) demonstrou ser um bom marcador prognóstico na coorte estudada. Os pacientes portadores de câncer de próstata localizado (EC I e II) apresentaram sobrevida estimada de 91,2% em 5 anos e de 67,4 % em 10 anos, não muito diferente de estudo recente em coorte hospitalar do Instituto Nacional do Câncer no Rio de Janeiro, RJ, que estimou uma sobrevida para o câncer de próstata localizado de 88% em 5 anos e 71% em 10 anos (CRAWFORD, 2003). Essas estimativas corroboram dados da literatura que citam ótimo prognóstico e poucos

eventos de recorrência ou progressão para o câncer de próstata localizado (FREEDLAND et al., 2005; YAO-LU et al., 2009). Embora na análise univariada, o grupo de pacientes com escore de Gleason alto tenha apresentado um risco quase seis vezes maior de morrer por câncer, quando comparado ao grupo de pacientes com escore de Gleason baixo, tal estimativa não se manteve com significância estatística no modelo preditivo multivariado. Estudos na literatura demonstram que o escore de Gleason alto é um fator de risco associado a comportamento biológico mais agressivo e pior prognóstico no câncer de próstata (D'AMICO, 2002; ANDRÉN, 2006; STATTIN, 2010). Para pacientes com câncer prostático localizado e escore de Gleason baixo, existem evidências na literatura para recomendar primariamente a vigilância ativa, pois a mortalidade por câncer estimada em 10 anos neste grupo é inferior a 3% (ANDRÉN, 2006; DALL'ERA, 2008).

O PSA demonstrou ser um importante fator preditivo do prognóstico na coorte estudada, tanto na análise univariada, em que os três grupos apresentaram uma boa distinção entre si, quanto na análise multivariada. Nessa análise, controlada pelas demais variáveis, o PSA manteve-se significativo no modelo final em que pacientes com PSA igual ou acima de 20,01 ng/ml apresentaram um risco de morte 2,5 vezes maior em relação ao grupo de pacientes com PSA \leq 10 ng/ml. Classicamente, o valor do PSA pré-tratamento tem sido relacionado com o volume do câncer da próstata e é considerado como uma das variáveis prognósticas da doença (MIGOWSKI; AZEVEDO; SILVA, 2010; KATJA et al., 2007). Em pacientes com câncer de próstata localizado, o PSA demonstrou grande poder preditivo para estratificação de risco (MIGOWSKI; AZEVEDO; SILVA, 2010). O valor prognóstico do PSA pré-tratamento, quando analisado isoladamente, permanece ainda controverso na literatura quanto à sua

capacidade preditiva em relação à agressividade biológica do câncer de próstata, porém, quando associado a outras variáveis prognósticas, como o escore de Gleason e o estadiamento clínico TNM, pode estratificar melhor os grupos de risco (CRAWFORD, 2003; ISBARN, 2009).

A estimativa de sobrevida global doença-específica, de acordo com o tratamento primário realizado, apresentou um melhor prognóstico na análise das curvas de Kaplan–Meier e no modelo univariado para os pacientes submetidos à cirurgia, quando comparados aos grupos que realizaram radioterapia externa ou hormonioterapia antiandrogênica como terapêutica inicial. No modelo univariado de Cox, os pacientes submetidos à radioterapia externa e à hormonioterapia antiandrogênica apresentaram um risco de morte em torno de duas vezes maior que os pacientes submetidos à cirurgia. (Tabela III. Entretanto, quando foi incluído no modelo multivariado, o tratamento primário não apresentou diferenças estatisticamente significativas. A estimativa de sobrevida maior para os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico primário encontrado neste estudo, bem como a associação de pior prognóstico observado para os pacientes submetidos à radioterapia externa, também tem sido relatada em outros estudos (MIGOWSKI; AZEVEDO; SILVA, 2010; D'AMICO, 2007).

A sobrevida favorável quanto à realização de cirurgia como tratamento inicial do câncer de próstata pode ser explicada pelo viés de seleção de pacientes que foram submetidos ao procedimento. Os elegíveis à cirurgia são avaliados pelo médico urologista, com finalidade de selecionar os que apresentam melhor estado nutricional, capacidade funcional e ausência de comorbidades para o procedimento. Portanto, pacientes submetidos à cirurgia podem ter um risco basal menor do que os pacientes submetidos à radioterapia externa (MIGOWSKI; AZEVEDO; SILVA, 2010).

Recente estudo observacional em 14.302 pacientes portadores de câncer de próstata localizado, submetidos à prostatectomia radical ou tratamento conservador, verificou que os pacientes excluídos do tratamento cirúrgico foram os mais velhos, negros e com doença prostática mais avançada, comprometendo, assim, as análises estatísticas (HADLEY, 2010).

A recidiva bioquímica pós-tratamento foi identificada em 28,8% da coorte estudada. Este dado é consistente com a literatura, que estima em torno de 25% a 40% de recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical retro-pública ou radioterapia externa (D'AMICO et al., 2010; FREEDLAND et al., 2005; ISBARN et al., D'AMICO et al., 2007). As variáveis não médico-biológicas estudadas não apresentaram significância estatística nesta análise. São escassos os estudos na literatura que avaliam variáveis não médico-biológicas para o desfecho de sobrevida. Entretanto, está bem estabelecida a necessidade de programas de acompanhamento psicológico para pacientes submetidos a tratamento para o câncer de próstata e para suas companheiras, visando à melhora do *status* psicológico, social e da qualidade de vida em decorrência dos efeitos colaterais provocados pelo tratamento primário (NORTHOUSE et al., 2007).

Considerações finais

Semelhantes aos dados encontrados na literatura, a sobrevida global doença-específica estimada para a população estudada, independente das variáveis prognósticas (biológicas ou não biológicas), foi de 83,3% em 5 anos e 56,2% em 10 anos. A recidiva bioquímica ocorreu em 28,8% dos pacientes estudados e o tempo mediano para a ocorrência foi de 5,66 anos. A sobrevida livre para recidiva

bioquímica foi de 54,1% em 5 anos e 28% em 10 anos.

No modelo multivariado final da pesquisa, realizado pelo método de riscos proporcionais de Cox, observou-se que o estágio clínico metastático (EC IV) e o nível de PSA > 20,01 ng/ml foram marcadores independentes de pior prognóstico. A faixa etária entre 60 e 75 anos apresentou uma associação prognóstica protetora em relação ao risco de morte por câncer de próstata na coorte estudada.

As demais variáveis médico-biológicas e não médico-biológicas estudadas não apresentaram significância estatística. Como a doença caracteriza-se por acometer indivíduos em idades mais avançadas, podem ocorrer morbidades associadas que devem ser estudadas para verificar o efeito competitivo destas morbidades nas estimativas de risco e de sobrevida nestes grupos de pacientes.

O estadiamento clínico (TNM) e o valor do PSA são marcadores preditivos importantes na estratificação de risco de pacientes com câncer de próstata.

Os estudos epidemiológicos regionais contribuem para o planejamento da assistência em oncologia dos sistemas locais de saúde, pois permitem compreender melhor a história natural da doença, orientando as condutas de rastreamento e a detecção precoce do câncer de próstata e o seu tratamento, sem promover “excessos” diagnósticos ou terapêuticos, permitindo uma distribuição racional de recursos em saúde pública.

As informações obtidas nesta pesquisa foram valiosas para conhecer o perfil dos pacientes portadores de câncer de próstata tratados em nosso meio e foram úteis para avaliar as atividades de controle do câncer na região, ações estas fundamentais para promover uma boa qualidade de vida à população.

AUTORES

Juliano Sartori - Médico Oncologista. Docente da URI Erechim. Mestre Profissional em Saúde e Gestão do Trabalho, Área de Concentração Saúde da Família - UNIVALI-SC. Doutorando em Gerontologia Biomédica PUC-RS, Brasil. e-mail: jsartori@uricer.edu.br

Antônio Carlos Estima Marasciulo - Médico epidemiologista (UFSC). Mestre em Saúde Pública. Doutor em Ciências USP. Docente do Mestrado Profissional em Saúde e Gestão do Trabalho, Saúde da Família, UNIVALI-SC, Brasil.

REFERÊNCIAS

ANDRÉN, O. et al. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup in a population based cohort in Sweden. **J Urol**, v. 175, n. 4, p. 1337-1340, 2006.

ANTUNES A.A. et al. Age impact in clinicopathologic presentation and the clinical evolution of prostate cancer in patients submitted to radical prostatectomy. **Int Braz J Urol**, v. 32, n.1, p. 48-55, 2006

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 2. ed. Oxford: Oxford Scientific Publications, 1987.

BOSTWICK, D.G. et al. Human prostate cancer risk factors. **Cancer**, v.101, n. 10, p. 2371-2446, 2004

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cad Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579-594, 2002

CARROL, P. et al. Prostate-specific antigen best practice statement 2009 update. **J Urol**, v.182, n.5, p. 2232-2241, 2009.

CARVALHO, M.S. et al. **Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2005.

CRAWFORD, E.D. Epidemiology of prostate cancer. **Urology**, v. 62, n. 6A, p. 3-12, 2003.

D'AMICO, A.V. et al. Short-vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate. **Cancer**, v. 109, n.10, p. 2004-2009, 2007.

_____. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. **J Clin Oncol**, v. 20, n.23, p. 4567-4573, 2002.

DALL'ERA, M.A. et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer – Review of the current literature. **Cancer**, v. 112, p. 1650-1659, 2008.

ELLISON, L.; WILKINS, K. An update on cancer survival. **Health Reports**, v. 21, n.3, p. 55-60, 2010.

FREEDLAND, S.J. et al. Risk of prostate cancer – specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. **JAMA**, v. 294, n. 4, p. 433-439, 2005.

- GALSKI, M.D.; VOGELZANG, N.J. Docetaxel-based combination therapy for castration-resistant prostate cancer. **Ann Oncol**, v. 21, n.11, p. 2135-2144, 2010.
- HADLEY, J. et al. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments: evaluating statistical adjustments for confounding in observational data. **J Natl Cancer Inst**, v. 102, n. 23, p. 1780-1793, 2010.
- ISBARN, H. et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific era. **BJU Int**, v. 106, n.1, p. 37-43, 2009.
- KATJA, F. et al. Prostate-Specific Antigen Levels as a Predictor of Lethal Prostate Cancer. **JNCI**, v. 99, n. 7, p. 526-532, 2007.
- MIGOWSKI, A.; AZEVEDO; SILVA, G. Survival and prognostic factors of patients with clinically localized prostate cancer, **Rev Saúde Pública**. v. 44, n. 2, p. 344-52, 2010.
- NICLIS, C. et al. Prostate cancer mortality trends in Argentina 1986-2006: an age-period-cohort and joinpoint analysis. **Cad Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 123-130, 2011.
- NORTHOUSE, L.L. et al. Living with prostate cancer: patients' and spouses' psychosocial status and quality of life. **J Clin Oncol**, v. 25, n.27, p. 4171-4177, 2007.
- QUINN, M.; BABB, P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons, **BJU Int**, v. 90, n.2, p. 162-173, 2002.
- STATIN, P. et al. Outcome in localized prostate cancer: national prostate cancer register of Sweden follow-up study. **J Natl Cancer Inst**. v. 102, n.13, p. 950-958, 2010.
- WOLF, A.M.D. et al. American cancer society guideline for the early detection of prostate cancer update 2010. **CA Cancer J Clin**, v.60, n. 2, p. 70-98, 2010.
- YAO-LU, G.L. et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. **JAMA**, v. 302, n. 11, p. 1202-1209, 2009.

