

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS- GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

**EMPREGO DAS TABELAS DE PARTIN NAS
PROSTATOVESICULECTOMIAS RADICAIS DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Alexandre Gorziza

DEZEMBRO DE 2005.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS- GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

**EMPREGO DAS TABELAS DE PARTIN NAS
PROSTATOVESICULECTOMIAS RADICAIS DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: Alexandre Gorziza

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

DEZEMBRO DE 2005.

SUMÁRIO

Listagem de Abreviaturas	pág. 6
Lista das Tabelas e Figuras	pág. 7
Introdução e Revisão da Literatura	
Dados Epidemiológicos	pág. 8
Detecção e Opções Terapêuticas.....	pág. 9
Estágios Evolutivos da Neoplasia	pág. 10
Estratégias para estratificação dos riscos	pág. 11
Justificativa.....	pág. 16
Objetivos	pág. 17
Material e métodos	pág. 18
Resultados	pág. 21
Discussão	pág. 28
Conclusões	pág. 36
Perspectivas futuras	pág. 37
Bibliografia	pág. 38
Resumo	pág. 41
Abstract	pág. 42
Artigo	pág. 43

AGRADECIMENTOS:

Ao **Prof. Dr. Walter Koff**, pela confiança depositada e pelo exemplo de chefe que sabe defender o seu grupo e estimular o crescimento do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da urologia nacional.

Ao **pai** e à **mãe**, por terem ousado aos 47/42 de idade ter o quarto filho , e por terem mostrado para nós quatro com muito carinho que o estudo era a parte fundamental para vencermos

À minha mulher, **Silvia Loureiro Chaves** porque ela luta por aquilo que ela merece (isso me estimulou muito nessa fase). Obrigado pela paciência e pelos momentos que teve de abdicar de seus interesses por essa causa. É bom ter e ser o teu amor.

Aos meus filhos **Amanda** e **Jean** pelos seus belos sorrisos e pelo carinho. É muito bom ser pai de ricas jóias como vocês. Desculpas pelas ausências nessa fase final.

Aos meus irmãos **Norma, Norberto e Orlando** pelas inúmeras lições de vida ...

Às minhas escolas de primeiro e segundo graus: **Grupo Escolar Visconde de Pelotas e Escola Estadual de 2º Grau D. João Becker** e os professores de então; exemplos vivos de que uma boa e bem administrada escola pública é capaz de gerar material humano de qualidade para as Universidades.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**: minha casa em termos universitários. Onde bons filmes, debates, artigos, seminários e convivências com os outros cursos de Graduação ocorreram. Meu muito obrigado, pela teimosia em formar gente de gabarito assim como tantas outras Universidades públicas deste país.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre** : meu berço médico. Local onde entrei em cirurgia pela primeira vez; onde me encantei pelo ambulatório de Urologia; onde fiz minha Residência e agora meu Mestrado. Meu eterno agradecimento pelas inúmeras oportunidades para aprender. Longa vida a esta instituição responsável por parte importante da assistência médica acadêmica.

Aos **Prof. Drs. Luiz Rohde e Cleber Kruel** mui dignos coordenadores da Pós- Graduação de Cirurgia: pela elegância no trato e firme disposição para ajudar e chefiar.

Aos **Drs. Protásio Martins Costa Alves, Bernardo Moreira, Cláudio Lima, Nancy Denicol, Renato Scaletsky** por terem me ensinado muito do que sei e porque todos os dias que converso com vocês, aprendo mais.

Aos **Drs. Salomão Cutin e Jacob Berger** (in memoriam) pela amizade, piadas e mão amiga em momentos decisivos.

Ao **Dr. Mauro Weiss** pelos ensinamentos e oportunidades.

Ao **Dr. Brasil Silva Neto** pela leveza e honradez de pessoa, pela paciência nos telefonemas tira-dúvidas, pela ajuda incalculável.

Ao **Dr. Alberto Stein** pela logística e estímulo.

Aos **Residentes do Serv. Urologia /HCPA** pelo estímulo, amizade, companheirismo e respeito.

Aos **Drs. Karin Jaeger Anzolch, Giorgio Rabolini, Carlos Daniel Jaeger** meus sócios de consultório pela retaguarda nesses momentos finais de concentração ajudando a cuidar dos meus pacientes e pela paciência. Ao amigo **Ronei Anzolch** obrigado pela disponibilidade para ajudar.

Aos acadêmicos **Diego Baldissera, Wilton Eckert, Guilherme Ribeiro, Gustavo Morellato** pela inestimável ajuda na coleta dos dados dos prontuários e formação do banco de dados. Já demonstram que serão bons médicos.

A todos os funcionários do **SAMIS**, sem exceção, através de duas pessoas, **Sras Ilda Pereira Silveira** (chefe do SAMIS) e **Jacira Pedrollo** por todo o carinho, competência, boa vontade apesar da grande sobrecarga de trabalho das pessoas que lá trabalham e extrema prontidão. Hoje compreendo porque quando fui residente a pasta do paciente normalmente estava no local que o paciente estava: tem um grupo muito afinado de trabalho no SAMIS. Parabéns

À Secretária da Pós- Graduação em Cirurgia, **Sra. Estela Maris Araripe** pela competência e porque, se tínhamos um problema a Estela geralmente tinha uma solução.

À Secretária do Serviço de Urologia do HCPA, **Sra. Norma da Silva** pelo carinho, bom humor, bons e-mails, pelas ajudas. Não é à toa que ela e a Estela são muito amigas: pessoas prestativas, trabalhadoras que honram o serviço público.

Às secretárias do Ambulatório, zona 8, **Sras. Carmem da Silva e Rosane Padilha** pelo respeito com os pacientes, carinho conosco e pela força ao ficar na frente de batalha, muitas vezes descascando “abacaxis”. Vocês são Nota 10.

Às técnicas de enfermagem da zona 8, **Sras. Elcira Schleicher e Emília de Almeida** pelo bom chimarrão já pronto às 07:30 horas e pela amizade e carinho conosco. Pelos belos cafés de manhã de aniversários e homenagens.

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC – American Joint Committee on Cancer

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IC 95%- Intervalo de Confiança de 95%

INCA- Instituto Nacional do Câncer

MSKCC- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

P - Nível de significância estatística

PSA- Antígeno Prostático Específico

ROC - Receiver Operating Characteristic (Curva)

SUS- Sistema Único de Saúde

T1c- Neoplasia impalpável descoberta pelo PSA elevado

T2 - Neoplasia palpável

T2a- Neoplasia palpável, ocupando menos de metade de 1 lobo

T2b- Neoplasia palpável, ocupando mais de metade de 1 lobo

T2c- Neoplasia palpável, bilateral

LISTA DAS TABELAS E FIGURAS

Tabela I-	Características dos pacientes e da amostra de Partin ...	21
Tabela II-	Doença confinada ao órgão conforme número de biópsias necessárias para o diagnóstico da neoplasia.	25
Tabela III-	Confinamento da neoplasia diagnosticada na primeira biópsia conforme o ano do diagnóstico.	26
Tabela IV-	Confinamento da neoplasia prostática conforme uni ou bilateralidade da biópsia	27
Tabela V-	Confinamento da neoplasia prostática conforme o ano da cirurgia.	27
Figura I-	Curva ROC comparando probabilidades da doença confinada ao órgão com as Tabelas de Partin.	22
Figura II-	Curva ROC comparando probabilidades de extensão extra-prostática com as Tabelas de Partin.	23
Figura III-	Curva ROC comparando probabilidades de invasão das vesículas seminais com as Tabelas de Partin.	24
Figura IV-	Curva ROC comparando probabilidades de metástases em linfonodos com as tabelas de Partin.	24

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA:

1. Dados Epidemiológicos:

O câncer de próstata é a neoplasia não-cutânea mais comum em homens acima de 50 anos nos Estados Unidos e Europa Ocidental, sendo nesses locais a segunda causa de morte por neoplasia neste sexo. Estima-se que um a cada seis norte-americanos estejam sob risco de desenvolver a neoplasia de próstata. Desde o início dos anos 90, a utilização do antígeno prostático específico (PSA) como parte do rastreamento para neoplasia de próstata mudou dramaticamente os dados de incidência, estadiamento e mortalidade da doença(1). A combinação toque retal e PSA praticamente dobrou o número de neoplasias prostáticas detectadas em fase confinada ao órgão quando comparada com o toque retal somente (2).

As estatísticas brasileiras de óbitos decorrentes de neoplasia, destacaram no sexo masculino no período de 1996 a 1999, o câncer de pulmão (12/100 mil; 16% dos óbitos por neoplasia) e em seguida o câncer de próstata (8,9/100 mil; 11% dos óbitos por neoplasia)(3). Entre 1979 e 1999, a taxa de mortalidade por câncer prostático aumentou de 3,73 para 8,93/100.000; equivalendo uma variação percentual relativa de 139%. Isso pode ser reflexo do aumento de incidência, do envelhecimento da nossa população, da disseminação dos meios diagnósticos e de fatores etiopatogênicos desconhecidos (4). No Rio Grande do Sul estes coeficientes são maiores. Em 2000, o coeficiente de mortalidade por malignidade

em homens foi de 32,4/100 mil para o câncer pulmonar contra 15/100 mil para o de próstata.(5) Para 2006 o Instituto Nacional do Câncer (INCA) calcula que os tumores mais incidentes no Brasil serão os de pele -não melanoma- (116 mil casos), mama feminina (49 mil casos), próstata (47 mil casos) e pulmão (27 mil casos). (6)

Dentre os fatores de risco estudados só idade e história familiar para câncer de próstata têm papel reconhecido. Durante os anos 90 muitos estudos prospectivos tiveram início, sugerindo a ação de ácidos graxos, substâncias antioxidantes e carotenóides. (7) O câncer de próstata por ser uma neoplasia de comportamento arrastado, necessita um seguimento longo e as observações clínicas chegam a demorar até 10 anos. Durante esse período podem ocorrer eventos não ligados à neoplasia (mas sim à idade) que confundem, muitas vezes, a interpretação dos fatos. Adicione-se a isto novas técnicas de cirurgia e de radioterapia e que estudos publicados agora representam pacientes tratados há alguns anos ou há décadas. Disso depreende-se que muitos trabalhos nessa área podem estar sujeitos a vieses e erros.

2.Deteccão e Opções Terapêuticas

O PSA e o toque retal são a base de testes diagnósticos na detecção precoce da neoplasia prostática. O toque retal tem baixa sensibilidade para diagnóstico e estadiamento da neoplasia, além de ser dependente da habilidade do examinador (8).O PSA mostra-se sensível porém pouco específico

principalmente na faixa de 4,1 a 10,0 ng/ml, obtendo-se de 25 a 33% de biópsias com câncer quando PSA acima de 4,0 ng/ml (9). A ecografia trans-retal de próstata que tem um papel importante para guiar as biópsias prostáticas, falha em detectar até 30 % das lesões palpáveis (10) e nas lesões hipoeecóicas , somente cerca de 20 % são malignas (11).

A prostatectomia radical e a radioterapia são consideradas as opções de tratamento para os casos em que a neoplasia está restrita ao órgão, além do regime de observação (“watchful waiting”) em casos selecionados (12).O tratamento cirúrgico oferta nesta situação, um controle efetivo com taxas livre de recorrência bioquímica (isto é: aumento dos valores de PSA após níveis indetectáveis depois de alguma conduta terapêutica) entre 77 e 97% aos 5 anos e de até 75% aos 10 anos.(13)

3.Estágios evolutivos da neoplasia

No quesito do confinamento da neoplasia ao órgão reside uma das dificuldades para a decisão cirúrgica. O risco de a neoplasia ter algum grau de extensão extra-prostática , de invasão da(s) vesícula(s) seminal(ais) ou metástases para linfonodos sempre deve ser estratificado, pois pode afetar na sobrevida do paciente . A extensão extra-prostática (previamente chamada de penetração capsular) caracteriza-se por extensão da neoplasia além da cápsula prostática. O prognóstico quando há envolvimento extra-prostático é pior do que quando restrita ao órgão (14). Isso não deve ser confundido com margens

cirúrgicas positivas. Margens positivas indicam que as células neoplásicas chegaram até a superfície externa, marcada pelo Nankin. Há duas causas para margens positivas: transecção de tumor intra-prostático (iatrogênica) e o tumor com extensão fora da próstata (não iatrogênica). É muito difícil para o patologista afirmar se uma margem positiva representa um tumor confinado que foi incisado ou se há extensão extra-prostática (15). A frequência de margens positivas vem diminuindo, denotando melhor técnica cirúrgica e/ou detecção mais precoce. Margens cirúrgicas comprometidas afetam de maneira negativa o seguimento do paciente aumentando o risco de falência bioquímica, desenvolvimento de metástases e mortalidade pela neoplasia (16).

A invasão das vesículas seminais é encontrada de 4-12% dos casos de prostatectomias radicais, sendo um forte preditor para recorrência bioquímica pós-operatória assim como metástases (17).

4. Estratégias para estratificação dos riscos

Entre as estratégias para estratificação de riscos, em grupos prognósticos, podemos lançar mão dos nomogramas e das redes neurais artificiais (em literatura inglesa: "artificial neural networks"-ANN)

Vários nomogramas têm sido publicados tentando, pelo auxílio de variáveis pré-operatórias, predizer os achados da peça cirúrgica (18). Predizer de uma maneira mais acurada o estágio patológico pode ser importante para o aconselhamento do paciente e também para planejamento terapêutico(19). Um

nomograma é uma representação gráfica de um modelo estatístico que faz uso de um algoritmo ou fórmula matemática para prever a probabilidade de um desfecho. São utilizados, para evitar as limitações da previsão humana que tem a tendência de lembrar o desfecho preferido e nem sempre aquele de probabilidade maior. São baseados em dados clínicos, bioquímicos e patológicos no momento de apresentação, consistindo num conjunto de eixos onde cada variável é representada por uma escala. Primeiro localiza-se a posição do paciente em cada escala das variáveis preditoras, tendo cada escala um número de pontos prognósticos correspondentes. Esses pontos são determinados consecutivamente e somados chegando-se à pontuação total, lida no eixo superior, sendo então traçada uma reta perpendicular entre esse eixo e o probabilístico (eixo inferior), o que nos dá a probabilidade daquele desfecho calculado pelo nomograma.(20) Em 2001 Ross e cols.(18) numa busca Medline catalogaram 17 nomogramas para previsão de estágio patológico. Dentro desses estão as Tabelas de Partin que, do ponto de vista matemático-estatístico não podem ser consideradas um nomograma, pois não lidam com os eixos das variáveis. São na verdade, tabelas de probabilidades. Para previsão de achados do estadiamento patológico definitivo, além das Tabelas de Partin dispõe-se de outros nomogramas. Para citar alguns, temos o publicado por Graefen e cols. (21) que utilizando PSA, o número de biópsias com neoplasia de alto grau e número de sítios positivos para o câncer traçou uma análise que resultou em quatro grupos de risco com diferentes possibilidades de doença confinada. Esse nomograma foi validado prospectivamente com alta acurácia (82%). Ohori e cols. (22) associando PSA, estadiamento clínico T (da classificação TNM), escore de Gleason da biópsia,

percentual de câncer nos sítios e o percentual de sítios positivos para neoplasia construiu um nomograma para predição da localização da extensão extra-prostática. Embora altamente acurado, ainda não foi validado externamente

Além de previsão os achados da peça cirúrgica, outros tipos de desfechos podem ser calculados com os nomogramas como, por exemplo, recorrência do PSA após prostatectomia radical, recorrência do PSA pós radioterapia externa ou pós-braquiterapia, além de outros.

Os modelos estatísticos quase sempre se comportam melhor que qualquer fator preditivo individual. Com a incapacidade das variáveis pré-operatórias individualmente predizer o estágio patológico Partin e colaboradores em 1993 combinaram os valores de PSA, o escore de Gleason da biópsia e o estadiamento clínico pelo toque retal usando regressão logística para avaliar a utilidade dessa combinação em 703 homens submetidos à prostatectomia radical para doença clinicamente localizada. Tal combinação realmente superou a capacidade individual de cada uma delas, produzindo tabelas (23) que foram a seguir validadas usando um modelo de análise multinomial log-linear numa série multi-institucional americana de 4133 homens (24). Esse estudo gerou as Tabelas de Partin, onde calculava-se a probabilidade de apresentação dos vários estágios patológicos (doença confinada ao órgão, invasão extra-prostática, invasão de vesículas seminais e de metástases linfonodais) quando eram conhecidos os dados antes citados. Em 72% dos casos a previsão do estágio patológico era

acertada. Importante ressaltar que os dados originais do estudo acima foram os de homens tratados entre 1982 e 1996; quando muitos casos eram descobertos tardiamente (muitos da época pré-PSA). Com o uso progressivamente maior do PSA nos programas de rastreamento houve mudanças no estágio de apresentação da doença (mais pacientes descobertos pelo aumento do PSA – estágio T1c-); nos níveis menores de PSA no momento do diagnóstico (inferior a 10 ng/dl) e escore de Gleason da biópsia estando geralmente em torno de 5 ou 6, sendo feita uma revisão dos dados da tabela, avaliando os tratamentos de 1994 em diante. Essa revisão foi chamada de Tabelas de Partin 2001 (Anexo I), representando a experiência de um único centro (não mais multi-institucional) cruzando os dados de 5079 homens(25). Diferentemente da versão de 1997, nas Tabelas de 2001 os valores do PSA foram estratificados em intervalos menores (0 a 2,5; 2,6 a 4,0; 4,1 a 6,0; 6,1 a 10,0 e acima de 10,0 ng/ml) e no que concerne ao Gleason da biópsia, o escore 7 foi desmembrado pela predominância do padrão 3 ou 4 podendo este ser representado pelo 3+4 ou então pelo 4+3.

Os nomogramas preditivos são ferramentas úteis no processo de tomada de decisões, pois agrupam pacientes com características semelhantes. A validação desses modelos bioestatísticos é um processo importante, uma vez que estes tendem a ser desenvolvidos em locais de excelência, permanecendo o questionamento do quanto podem ser generalizados (26). Isso ocorreu nos Estados Unidos com as tabelas de 1997 (27). Augustin e cols. publicaram a primeira validação das tabelas atualizadas de 2001, num centro universitário único

(28) trabalho esse que vem sendo validado em outros países da Europa também(29). A validação em base de dados comunitários (não acadêmicos) já não repetiu a mesma acurácia em termos de doença órgão-confinada ou de invasão extra-prostática(30).

JUSTIFICATIVA

Na prática a decisão cirúrgica para os pacientes portadores de neoplasia prostática implica que ele tenha uma expectativa mínima de sobrevida de dez anos e que a cirurgia possa ser curativa. Muitas vezes fica-se na dúvida em indicar cirurgia em situações limítrofes como PSA elevado (por exemplo acima de 20 ng/ml) ou pacientes de idade mais avançada do que 70 anos. Para isso pode se fazer uso das Tabelas de Partin para estimar as probabilidades do estágio cirúrgico e a partir daí propor alternativas ao paciente. No entanto, tais tabelas não foram validadas no nosso meio e não se sabe o quanto elas se adequam à nossa realidade.

OBJETIVOS:

Avaliar a casuística de prostatectomias radicais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre procurando:

GERAL: Avaliar o comportamento frente as Tabelas de Partin , versão 2001, estágio por estágio.

ESPECÍFICOS: Registrar o quanto variáveis como tamanho prostático, tempo de espera entre a biópsia e a cirurgia, número de sessões de biópsias necessárias para o diagnóstico, biópsia positiva ser uni ou bilateral e ano em que foi realizada a cirurgia interferem na previsão da neoplasia ser restrita ao órgão.

MATERIAL E MÉTODOS:

Retrospectivamente avaliamos 568 pacientes submetidos no HCPA à prostatovesiculectomia radical com linfadenectomia pélvica para câncer de próstata clinicamente localizado entre 1995 até julho de 2005. Foram excluídos previamente aqueles cujos dados estivessem faltando em prontuário médico bem como aqueles que tivessem sido submetido à terapia endócrina neoadjuvante e aqueles que tiveram o diagnóstico da neoplasia realizado por ressecção endoscópica de próstata. Os indivíduos tinham uma média de idade de 63 ± 11 anos variando de 42 a 77 anos.

Dentro dos dados coletados nesses pacientes, os valores de PSA foram medidos usando imunoensaio monoclonal, Immulite . Tal coleta ocorreu de 20 a 40 dias antes da biópsia. Cerca de 8 % dos pacientes tinham PSA abaixo de 4,0 ng/ml e 35 % acima de 10,0 ng/ml.

Os dados de toque retal foram classificados, utilizando a classificação TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC- 1992) utilizada por Partin no seu estudo. Nessa classificação, quando a neoplasia é impalpável, sendo detectada pela elevação do PSA diz-se estágio T1c. Sendo a neoplasia palpável, denomina-se T2; subclassificando-se T2a caso ocupe menos da metade de um lobo prostático; T2b se for maior que a metade de um lobo e T2c caso seja

bilateral. Dos nossos pacientes 63% tinham doença impalpável (T1c) e os 37% restantes apresentavam-se no estágio clínico T2.

As biópsias foram realizadas com controle ecográfico trans-retal com probe endo-retal de 6,5 MHz , tipo “end-fire”, utilizando agulha manan 16 Gauge com 17 mm de comprimento de fragmento. Desde 1995 as biópsias passaram a ser realizadas pelos urologistas (instrutores e residentes de 3^o ano), sendo que a partir de 2001 adotou-se a técnica sextante extendida. O material coletado foi enviado em frascos separados (direito e esquerdo) para o Serviço de Patologia do HCPA. Eventuais nódulos palpáveis ou detectados pela ecografia foram biopsiados em separado , anexando nestes casos um terceiro frasco, o mesmo acontecendo em casos de rebiópsias de áreas previamente suspeitas. As indicações para biópsia foram: níveis de PSA elevado , presença de nódulo prostático ou biópsia prévia alterada (Neoplasia Intra-epitelial Prostática ou Proliferação de pequenos ácinos atípicos).

A prostatovesiculectomia radical com linfadenectomia bilateral desde os vasos ilíacos até o nervo obturador foi realizada pela abordagem retropúbica.

Os espécimes da prostatectomia radical após fixação em formalina a 10%, marcação da superfície com Nankin, eram colocados em posição anatômica para orientação do mesmo. Foram seccionados em intervalos de 10 mm e embebidos em parafina; sendo então realizados cortes histológicos e coloração em hematoxilina e eosina. Caso o tumor fosse visível macroscopicamente eram amostradas as superfícies junto à periferia do mesmo, além de áreas aleatórias

como de rotina em todos outros casos, para estudo das margens cirúrgicas e da invasão extra-prostática. A neoplasia era considerada restrita ao órgão enquanto não houvesse penetração do tecido extra-prostático. Margem positiva era considerada quando havia positividade para células tumorais em contato com o Nankin.

Análise Estatística:

Todos os cálculos estatísticos foram feitos com auxílio do software SPSS Versão 11.0. Dados quantitativos foram avaliados por médias e desvio padrão. Na presença de assimetria utilizamos mediana e percentis. Para obtenção de dados estimativos de desempenho das Tabelas de Partin foram calculadas curvas R.O.C. (receiver operating characteristic) para cada estágio patológico com seus respectivos intervalos de confiança sendo então comparados com o trabalho original de Partin e as outras validações. Serão considerados valores de Área sob a Curva a partir de 0,70. Para comparar as doenças confinada e não confinada com as diversas variáveis (ano da cirurgia, uni ou bilateralidade da biópsia positiva, momento da biópsia alterada, tempo de espera entre a biópsia e a cirurgia e peso prostático) foi usado o teste do Qui-quadrado de Pearson, sendo adotado para esses últimos nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

A *Tabela I* mostra as características clínico-patológicas dos 568 pacientes estudados comparando com os dados do trabalho de Partin (revisão 2001)

TABELA I – Características dos pacientes estudados e da amostra de Partin(2001)

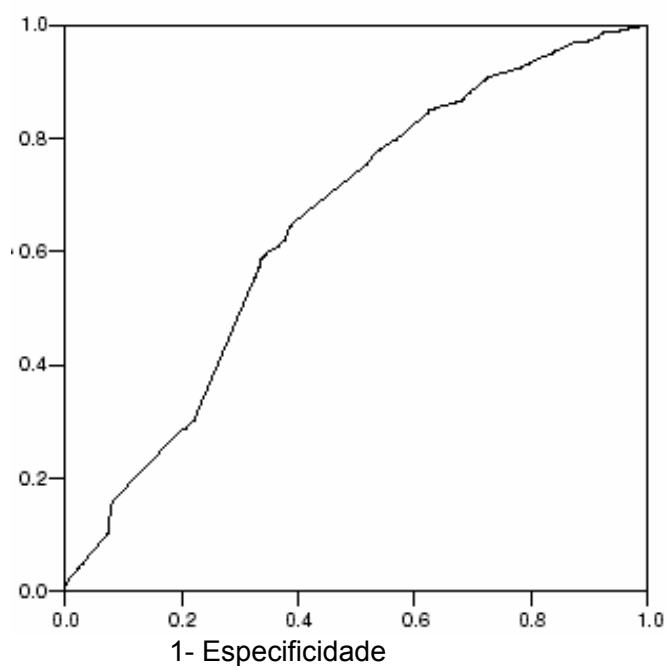
Características	n	%	% Partin 2001*
<i>Toque retal</i>			
T1c	358	(63,0)	(63)
T2a	95	(16,7)	(32)
T2b	93	(16,4)	(11)
T2c	22	(3,9)	(3)
<i>PSA pré-operatório** (ng/ml)</i>			
0 – 2,5	23	(4,0)	(7)
2,6 – 4,0	24	(4,3)	(10)
4,1 – 6,0	106	(18,7)	(27)
6,1 – 10,0	216	(38,0)	(35)
>10,0	199	(35,0)	(21)
<i>Escore de Gleason da biópsia</i>			
2 – 4	115	(20,2)	(0,6)
5 – 6	316	(55,6)	(79,0)
7 { 3+4	73	(12,9)	(13,0)
8-10 { 4+3	37	(6,5)	(4,4)
	27	(4,8)	(3,0)
<i>Estágio patológico</i>			
Confinado ao órgão	274	(48,2)	(64)
Extensão extra-prostática	200	(35,3)	(30)
Vesícula seminal invadida	79	(13,9)	(4)
Metástases linfonodais	15	(2,6)	(2)

**PSA= Antígeno Prostático Específico

* O somatório nos dados de Partin dos estágios T1c+T2a+T2b+T2c= 109% (25)

Em relação ao desempenho das Tabelas de Partin na nossa casuística, a área sob a curva para doença confinada ao órgão foi de 0,65 (*Figura I*).

Sensibilidade

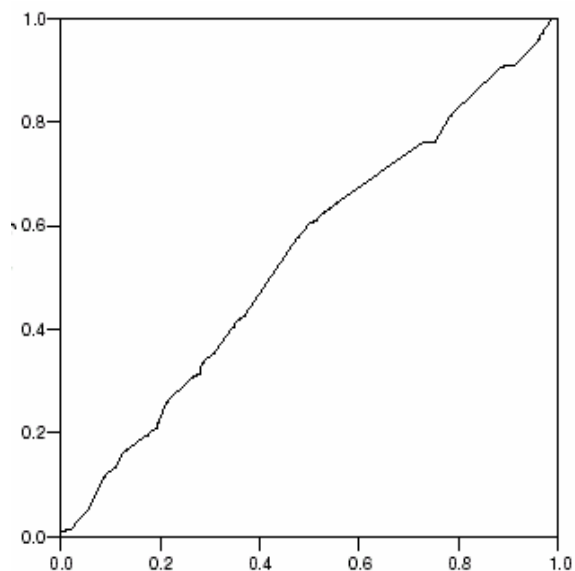


Área sob a Curva = 0,65 +/- 0,02 (IC 95%: 0,60-0,70) (P < 0,001)

FIGURA I – Curva ROC comparando as probabilidades de doença órgão confinada pelas Tabelas de Partin, versão 2001, e os dados das prostatectomias radicais do HCPA, realizadas entre 1995 e 2005.

A área sob a curva para extensão extra-prostática, invasão de vesículas seminais e metástases linfonodais foram, respectivamente, 0,54; 0,63 e 0,77($P < 0,001$) (Figuras II, III e IV, respectivamente).

Sensibilidade

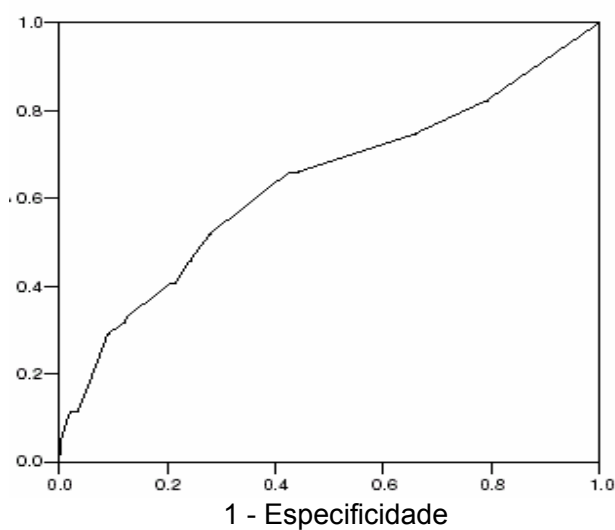


1 - Especificidade

Área sob a Curva: 0,54 +/- 0,03 (IC 95%: 0,49 - 0,59) ($P = 0,1$)

FIGURA II- Curva ROC comparando probabilidades previstas pelas Tabelas de Partin para extensão extra-prostática e as prostatectomias radicais do HCPA, realizadas entre 1995 e 2005.

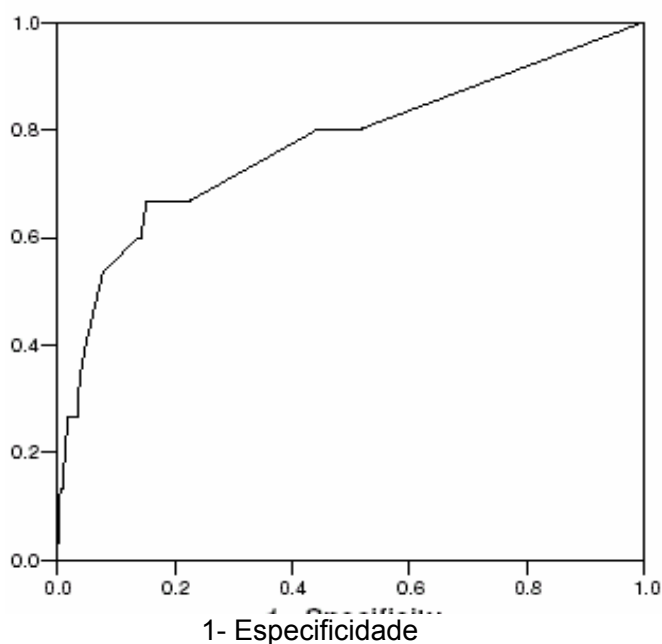
Sensibilidade



Área sob a Curva: 0,63 +/- 0,04 (IC 95%: 0,56 – 0,70) (P<0,001)

FIGURA III- Curva ROC comparando probabilidades previstas para invasão de vesículas seminais e as prostatectomias radicais do HCPA, realizadas entre 1995 e 2005.

Sensibilidade



Área sob a Curva: 0,77 +/- 0,08 (IC 95%: 0,63 – 0,92) P<0,001

FIGURA IV: Curva ROC comparando probabilidades previstas pelas Tabelas de Partin para linfonodos positivos e as prostatectomias radicais do HCPA, realizadas entre 1995 e 2005.

Dados que não fazem parte daqueles necessários para o cálculo probabilístico com as Tabelas de Partin, também foram analisados, como tempo entre a biópsia e a cirurgia; peso prostático (calculado por ecografia trans-retal de próstata); número de sessões de biópsias necessárias para chegar ao diagnóstico da neoplasia ; se a biópsia alterada era uni ou bilateral e o ano em que a cirurgia foi realizada.

O tempo médio entre a biópsia e a cirurgia foi de 103 +/- 80 dias. Quando comparado o tempo de espera entre os com doença confinada ao órgão em oposição aos não confinados (invasão extra-prostática + vesículas seminais invadidas + metástases linfonodais) não houve diferença estatisticamente significativa. O mesmo aconteceu em relação ao peso prostático (medido pela ecografia trans-retal). Este foi em média de 37 +/- 17 gramas (variando de 10-136 gramas)

O número de biópsias necessárias para detectar a neoplasia mostrou influência importante no grau de extensão da doença, ficando notório que as neoplasias diagnosticadas já na primeira biópsia tendiam a ser menos confinadas à próstata ($\chi^2 = 5,24$; $P = 0,022$) (Tabela II)

TABELA II- Doença confinada ao órgão conforme o número de biópsias necessárias para o diagnóstico da neoplasia.

	Órgão confinada		TOTAL
	SIM	NÃO	
PRIMEIRA BIÓPSIA	205	244	449
APÓS A PRIMEIRA	69	50	119
TOTAL	274	294	568

$$X^2= 5,24 \quad (P = 0,02)$$

Dos 449 pacientes diagnosticados já na primeira biópsia 36,3% no período de 1995 a 1999 tinham doença confinada ao órgão em contraste com 51,9% daqueles diagnosticados na primeira biópsia de 2000 em diante. ($X^2 = 10,4$, $P=0,003$) (Tabela III).

TABELA III- Doença confinada ao órgão diagnosticada pela primeira biópsia conforme o ano de diagnóstico da neoplasia

	CONFINADA AO ÓRGÃO		TOTAL
	SIM	NÃO	
1995-1999	65	114	179
2000-2005	140	130	270
TOTAL	205	244	449

$X^2 = 10,4$ ($P=0,003$)

A Tabela IV evidencia a distribuição da doença localizada, ou não, conforme a biópsia positiva for unilateral ou bilateral mostrando que tumores diagnosticados em ambos lados pela biópsia apresentavam chance maior de não confinamento ao órgão ($X^2= 31,37$, $P < 0,001$).

TABELA IV – Confinamento da neoplasia prostática conforme uni ou bilateralidade da biópsia.

	Confinada ao órgão		TOTAL
	SIM	NÃO	
UNILATERAL	121	64	185
BILATERAL	153	230	383
TOTAL	274	294	568

$X^2 = 31,4$ (P<0,001)

O confinamento neoplásico quando observado em relação ao ano da prostatectomia radical também mostra significância ($X^2 = 4,66$, P=0,03), percebendo-se que as cirurgias realizadas de 2000 a 2005 apresentavam maior tendência ao confinamento do que as realizadas no período 1995 a 1999. (Tabela V)

TABELA V- Confinamento da neoplasia prostática conforme o ano cirúrgico.

	Confinada ao órgão		TOTAL
	SIM	NÃO	
1995-1999	95	129	224
2000-2005	179	165	344
TOTAL	274	294	568

$X^2 = 4,66$ (P= 0,03)

DISCUSSÃO:

Os níveis de PSA na nossa amostra mostraram-se diferentes da estudada por Partin, apresentando-se em 35 % dos casos PSA acima de 10,0 ng/ml em contraste com 21 %. Soma-se a isso o percentual de PSA abaixo de 4,0 ng/ml na nossa amostra de 8,3% contra 17% da de Partin. A partir destes dados de PSA deduz-se que a amostra de Partin apresentava níveis mais favoráveis para doença restrita ao órgão. Uma diferença a salientar é que as medidas dos valores de PSA no nosso estudo eram medidas pré-biópsia assim como as da validação feita por Augustin (28), enquanto as da versão 2001 das tabelas de Partin eram medidas pelo menos 4 semanas depois das biópsias (25). A distribuição dos valores de PSA acima descrita deve explicar o maior percentual de pacientes com escore de Gleason de 8 a 10 e Gleason 4+3 na nossa série (11% versus 7%). As duas casuísticas são concordantes no que se refere ao escore médio de Gleason da biópsia estar entre 5-6, embora numa percentagem maior na amostra de Partin (79% versus 55,6%). Intriga o alto percentual de escore de 2 a 4 que encontramos (20%). Provavelmente, se esses escores fossem revisados atualmente, seriam maiores visto as várias atualizações e consensos da classificação de Gleason. Epstein advoga que os escores de 2 a 4 de Gleason não devam mais ser atribuídos nas biópsias prostáticas, sendo o padrão 3 a nota mínima inicial, resultando num escore mínimo de 6. Além disso, hoje uma área separada de arquitetura Gleason 4 ou 5 não deve mais só ser relatada em nota; mas somada como parte integrante do escore(31,32).

O estágio patológico entre as amostras é bastante diferente, mostrando concordância com os fenômenos antes descritos. O percentual de doença confinada ao órgão, por exemplo, na nossa casuística é de 48%

contra 64%. Cotejando esses dados com os da *Tabela V* percebemos que no período de 2000 a 2005 operou-se mais doenças confinadas do que não confinadas, contrariamente aos 5 anos prévios. Sugere diagnósticos mais precoces, com doenças de menor volume tumoral depois de 2000, o que poderia ser benefício de campanhas de rastreamento como a Quinzena da Próstata do HCPA realizada desde 1996 e da conscientização das pessoas além de uma melhor técnica de biópsia fazendo diagnósticos mais precocemente (a partir de 2001 passamos a fazer biópsias sextantes extendidas). São semelhantes as amostras no que se refere às metástases em linfonodos.

A comparação em relação ao toque retal (estágio clínico) fica difícil de ser realizada pois há um erro na publicação original de Partin (25) somando 109% (63% de T1c; 32% de T2a; 11 % de T2b e 3% de T2c conforme o artigo). O nosso percentual de pacientes levados à cirurgia com toque retal alterado é 37%.

O uso que fizemos das Tabelas de Partin para avaliar quanto ao confinamento ao órgão mostrou-se marginalmente significativa do ponto de vista estatístico (área sob a curva = $0,65 \pm 0,02$) tendo um IC 95% que vai de 0,6 até 0,70 e um $P < 0,001$ (*Figura 1*) Os trabalhos que validaram neste estágio mostraram uma Área sob a Curva de 0,73 a 0,76 (27), porém para as tabelas publicadas em 1997. No trabalho de Eskicorapci e cols. (29), que valida as tabelas de 2001, esta área foi de 0,66 e a consideraram significativa estatisticamente. Um estudo não acadêmico avaliando as tabelas de 1997 mostrou uma curva de 0,68(30). As diferenças nas características iniciais (PSA, Gleason da biópsia) antes descritas e o forte predomínio de doença não confinada (principalmente antes de 2000) podem ser as fontes dessa disparidade.

A pior curva R.O C. foi a da extensão extra-prostática mostrando uma Área sob a Curva de $0,541 \pm 0,03$, dados esses que não são muito diferentes dos de Penson e cols. (30) que demonstraram uma área de 0,62, enquanto as validações realizadas na Turquia com casuística de 13 centros, para as Tabelas de 2001 (29) e a na Clínica Mayo com as de 1997(27) não relatam esse cálculo. Faz-se necessário aqui diferenciar os dois tipos de invasão extra-prostática. Como a próstata não apresenta uma cápsula verdadeira do ponto de vista anátomo-patológico esta definição é bastante difícil para o patologista. Bostwick e cols. (14) conceituam como invasão extra-prostática quando há células neoplásicas no tecido adiposo (menos de 1% das biópsias) ou quando há invasão dos feixes neurovasculares ou quando há câncer no músculo anterior. Como essas situações são raras e/ou difíceis de serem estudadas o que sabemos pelo laudo patológico são os limites cirúrgicos. Conforme anteriormente colocado, a margem pode ser positiva por incisão de tumor intra-prostático. Nesses casos é aconselhável que o cirurgião suture a área incisada e relate ao patologista. Estudo publicado em 2001 mostrou que em 107 pacientes com incisão de tumor localizado na próstata, com no mínimo 3 anos de acompanhamento, tiveram chance significativamente menor de progressão da doença(33). Faz-se importante também separar invasão focal de maciça. A primeira pode ser transecção cirúrgica. A invasão focal de ápice prostático pode porém ser uma exceção à sugestão acima de se anotar e suturar a área incisada pois é bastante difícil de distinguir entre invasão real ou factícia pelo espaço exigüo que se tem nesse ponto anatômico. Observando-se a associação com recidiva bioquímica em 86 espécimes como margens positivas foi notada correlação com valor do PSA pré-operatório e volume tumoral, mas não com idade, peso da próstata, escore de Gleason, estágio patológico ou invasão peri-neural (34).

No tangente à invasão de vesículas seminais a Área sob a Curva foi de $0,63 \pm 0,04$ (IC 95%: 0,56-071) com $P < 0,001$ (Figura III). Tais dados

decorrem em parte porque são 79 casos (14%) e esses casos antes de 2000, quando número importante de biópsias mostravam escores de Gleason de 2 a 4 e cujo anátomo-patológico definitivo mostrava valores significativamente maiores (de 7 a 10). Sabe-se que nesse período a acurácia do escore de Gleason em biópsias prostáticas era inadequada, sendo a concordância entre os graus da biópsia e do espécime cirúrgico bastante pobre (35). Outro fator a considerar é que invasão de vesículas seminais talvez possa ter sub-grupos. Estudo recente em 5 centros acadêmicos americanos estudando 135 pacientes com invasão vesicular de um total de 1687 homens submetidos à prostatectomia radical de 1988 a 2002 observou que aqueles com doença de baixo grau (escore de Gleason de 2 a 6), com margens cirúrgicas negativas e acima de 60 anos tinham uma taxa de 100% livre de recorrência bioquímica em 5 anos (17). Outro trabalho realizado pelo Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) e Baylor College of Medicine propondo um nomograma para prever a invasão das vesículas seminais mostrou que além do valor do PSA e o padrão predominante de Gleason importa saber a percentagem de biópsias positivas na base prostática, e que tais resultados são superiores aos obtidos pelas Tabelas de Partin (36). Numa revisão feita no Brasil, de 899 pacientes submetidos à prostatectomia radical 11% tinham vesícula seminal positiva. Foi pouco freqüente se PSA menor do que 4,0 ng/ml ou se o escore de Gleason da biópsia fosse de 2 a 6, assim como menos de 25% dos fragmentos de biópsia fossem positivos (37).

A Curva ROC para metástases linfonodais apresentou significância estatística no nosso estudo, com área de $0,77 \pm 0,08$ ($P < 0,001$) (Figura IV). Este resultado concorda com as áreas encontradas nos trabalhos de Partin e cols. (0,82), da Clínica Mayo (0,84), do grupo da Turquia (0,76) e o de Penson e cols. (0,77). As Tabelas de Partin predizem que em situações de PSA menor que 10 ng/ml, escore de Gleason de no máximo 6 e estágio clínico até T2 (palpável, confinado à próstata) têm-se uma chance de

menos de 4% para metástases em linfonodos. Isso já aumenta para 18% se o PSA estiver entre 10,1 e 20,0 ng/ml, o Gleason máximo for 7 e o estágio for até T2. Estes dados demonstram que caso as Tabelas apontem para um risco aumentado de metástases linfonodais, provavelmente confirmar-se-á, podendo-se nesses casos pensar em linfadenectomia pélvica videolaparoscópica prévia para confirmação do estadiamento. A tentativa de uso de anátomo-patológico de congelação dos linfonodos mostrou sensibilidade menor para detecção das metástases linfonodais (33%) do que as Tabelas de Partin (67%) (38).

O tempo entre a biópsia e a data cirúrgica naqueles com doença confinada e não confinada não diferiu significativamente, não gerando nenhuma modificação de estágio cirúrgico. Embora o estudo de Nam e cols. (39) aponte como tempo seguro entre a biópsia e a cirurgia sendo 3 meses, há trabalhos que questionam esses dados (40,41). Com a variedade de opções terapêuticas muitas vezes os pacientes buscam segundas opiniões ou necessitam consultas pré-operatórias com outras especialidades gerando um retardo.

Os dados de toque retal da nossa amostra não diferem de maneira importante das outras validações. Sabe-se que o toque retal depende da experiência do examinador e que maior o tempo de treinamento, maior a confiabilidade do mesmo (8). Rotineiramente nossos pacientes quando realizam ecografia trans-retal para as biópsias são submetidos ao toque retal pelo residente de terceiro ano.

Analisando os resultados de nossas biópsias vemos que houve significância estatística para primeira biópsia já positiva e bilateralidade

como fatores relacionados com maior probabilidade de doença não confinada. Aparentemente aponta para doença de maior volume podendo nos fazer pensar que quando biopsiamos tumores maiores (menor tendência à doença localizada) já os achamos imediatamente e/ou bilateralmente. (*Tabelas III e IV*) O volume tumoral é um dos fatores prognósticos importantes para os portadores de câncer de próstata. O PSA, a densidade do PSA (PSA dividido pelo peso prostático calculado na ecografia trans-retal) e a ressonância magnética com "coil" retal ajudam a estimar este volume. O PSA tem uma forte correlação com volume tumoral, porém não suficientemente preditivo como variável única. Os parâmetros da biópsia quando avaliados em conjunto com os valores do PSA podem nos auxiliar mais. Variáveis como maior percentagem de adenocarcinoma num dos sítios de biópsia, número de sítios comprometidos pela neoplasia, bilateralidade e percentagem de sítios positivos para a doença são preditores úteis (42,43). Conflitadamente com o uso de biópsias sextantes estendidas, a partir de 2001, aumentou a chance amostral na primeira biópsia conseguindo diagnosticar tumores menores já na primeira vez. De 24 a 36% das neoplasias não são diagnosticadas numa biópsia sextante (44) necessitando rebiópsias. Já a taxa de detecção de neoplasia usando amostragem da zona periférica lateral em pacientes com biópsias estendidas chegou até 40%. (45) Isso parece ser um fator importante na nossa amostra pois a partir de 2000 o percentual de doenças localizadas ao diagnosticado na primeira biópsia aumentou de maneira significativa mostrando que a biópsia sextante estendida melhorou o desempenho diagnóstico das biópsias e que pode ter havido uma migração de estágio neste período (*Tabela III*). Além disso a biópsia estendida aumenta significativamente a concordância entre os escores de Gleason da biópsia e da cirurgia, tornando a informação mais fidedigna, diminuindo os riscos de subdimensionar a neoplasia. (46) Esse fenômeno também foi observado na nossa casuística.

Outro fator a estudar é o PSA médio e mediano: houve mudança para valores menores desses parâmetros indicando que estamos indicando cirurgia mais precocemente a partir de 2000 . Isso reflete-se na tendência significativamente estatística de tumores mais confinados a partir de 2000 (*Tabela V*). Tem contribuição das biópsias sextantes extendidas e dos resultados advindos do programa de rastreamento anual realizado no HCPA. Recente publicação mostra que as biópsias extendidas trouxeram detecção de tumores menores, o que vem contribuindo para a migração para estágios mais precoces (47). Outra explicação além da migração de estágios pode ser uma técnica cirúrgica mais acurada, reduzindo a positividade das margens cirúrgicas (48).

Não se pode deixar de esclarecer que as Tabelas de Partin, assim como outros nomogramas fazem previsões; não fazendo recomendações de terapêutica. Servem como um instrumento de informações úteis para serem consideradas na tomada de decisões. Dentro da realidade norte-americana e européia essa tomada de decisão de maneira compartilhada entre médico e paciente é mais rotineira, precisando ficar claro quais são as perspectivas, abordando estágio a estágio da doença. O mesmo ainda não é uma realidade plena dentro de um ambulatório assistencial para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), embora se desenhe mais presente nos consultórios médicos. Logo, essas Tabelas não devem ser usadas para contra-indicar a prostatectomia radical porque há, por exemplo, uma possibilidade maior de invasão de vesículas seminais, uma vez que elas não indicam a probabilidade de recorrência e de outros tratamentos que se façam necessários. O confinamento da neoplasia ao órgão não é necessariamente cura, nem margem cirúrgica ou vesícula seminal positiva são garantias de doença residual(26). Na medida em que fossem validadas para doença extra-prostática e/ou vesículas seminais poderiam ser utilizadas para aconselhar cirurgias mais amplas (não “nerve sparing”) ou

algum protocolo de neoadjuvância que estivesse em estudo ou comprovadamente funcionasse em situações de doença localmente avançada. Talvez o único estágio em que possa se contemplar uma mudança de rumos, indicando a linfadenectomia por video-laparoscopia estagiadora seja naqueles casos com alto risco para invasão linfonodal (validados no presente estudo).

Uma das críticas que se faz a respeito das Tabelas de Partin é que elas têm uma única resposta possível na questão da localização tumoral, marcando-se somente o estágio maior (isto é: confinada ao órgão, invasão extra-prostática, invasão de vesículas seminais ou metástases linfonodais). Claro que essa é uma classificação baseada em risco, mas muitas vezes acontece (isso foi visto na nossa revisão dos prontuários) que pacientes apresentam discreta invasão de vesículas seminais sem invasão extra-prostática e outros pacientes apresentam invasão extra-prostática e de vesículas seminais. Esse segundo caso tende a ter um prognóstico pior que o primeiro ; embora ambos estejam assinalados na validação como invasão de vesículas seminais.

CONCLUSÕES:

A . As Tabelas de Partin 2001 têm uma boa capacidade para a predição de doença metastática em linfonodos na nossa casuística.

As presentes Tabelas para doença confinada ao órgão, invasão extra-prostática e invasão de vesículas seminais, embora tenham atingidos valores limítrofes na doença confinada ao órgão e invasão de vesículas seminais têm uma capacidade preditiva menor.

B. Dados de biópsia como bilateralidade do tumor e primeira biópsia positiva para neoplasia são preditivos para doença não confinada na nossa casuística.

Primeiras biópsias positivas após 2000 têm uma chance maior de confinamento do que aquelas até 1999.

Cirurgias realizadas após 2000 têm tendência significativa à doença confinada .

O tempo de espera entre a biópsia e a cirurgia e o tamanho prostático não tiveram interferência no confinamento da neoplasia.

PERSPECTIVAS FUTURAS:

Com a casuística acumulada pelo Serviço e pela frequência com que essa cirurgia vem sendo realizada no HCPA podemos ,lançando mão das Tabelas de Partin, gerar nossas próprias tabelas preditivas associando além dos dados que Partin utiliza, os dados que estimam o volume do tumor na biópsia prostática (tendência essa, em muitos serviços e com linha de pesquisa no nosso Serviço), visto termos um Banco de Dados agora estabelecido para as prostatectomias radicais.

Junto com o Serviço de Patologia do HCPA estudar criteriosamente aqueles casos com incisão inadvertida trans-operatória do tumor para que as margens possam ser melhor avaliadas e observar curso clínico desses pacientes.

Traçar em conjunto com o Serviço de Patologia do HCPA que tem linhas de pesquisa em nível de pós-graduação na área de câncer de próstata, novas maneiras de analisar e relatar as biópsias de próstata além de manter um Banco de Dados em conjunto.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.Reiter R;DekernionJ. in Campbell's Urology , editor-in-chief Patrick C. Walsh 8th. Ed. , p.3003-3024;2002
- 2.Jemal A,Murray T,Samuels A,Ghafoor A,Ward E,ThunMJ. Cancer statistics 2003. CA Cancer J Clin, 53: 5-26,2003.
- 3.Jorge MH;Gotlieb S;Laurent R. A Saúde no Brasil-análise do período 1996 a 1999. OPAS-OMS 2001.
- 4.Ministério da Saúde-INCA- Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil,2002.
- 5.Estatísticas de saúde no Rio Grande do Sul: Mortalidade, 2000
- 6.Instituto Nacional do Câncer . Estimativa de câncer para 2006 no Brasil e nas 5 Regiões. www.inca.gov.br/estimativas. Acessado em 29/11/2005.)
7. Boyle P,Severi G.Giles GG. The epidemiology of prostate cancer Urol Clin N Am , 30: 209-17,2003.
- 8.Cheng WC,Ngfai C,Chan KC,Cheung YH. Interobserver variation of prostate volume estimation with digital rectal examination by urological staff with different experiences. Int Braz J Urol, 30:466-71,2004.
- 9.Smith DS,Humphrey PA,Catalona WJ. The early detection of prostate carcinoma with PSA: the Washington University experience. Cancer, 80: 1852-56,1997.
- 10.Stamey T. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urol , 45: 2-12,1995.
- 11.Choyke PL. Imaging prostate cancer. Abdm Imaging, 20: 505-15,1995.
- 12.Damião R,Aguinaga S, Pompeo ACL I Consenso Brasileiro de Câncer de Próstata. SBU 1998: 31-37,1998.
13. Hull GW, Rabanni F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol , 167: 528-34,2002.
14. Bostwick DG,Qian J,Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer.Urol Clin N Am, 30:181-207,2003.
- 15.Billis A. Int Braz J Urol , 31:402,2005.
- 16.Han M,Partin AW,Chan DY,Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic radical prostatectomy series. J Urol,171:23-26,2004.
- 17.Freedland SJ,Aronson WJ,Presti Jr JC,Amling CL,Terris MK, Trock B et al. Predictors of PSA progression among men with seminal vesical invasion at the time of radical prostatectomy. Cancer , 100:1633-38,2004.
- 18.Ross PL,Scardino PT,Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. J Urol, 165: 1562-1568,2001.
- 19.Graefen M,Ohori M.,Karakiewicz PI,Cagiannos I,Hammerer PG, Haese A et al. Assessment of the enhancement in predictive accuracy provided by systematic biopsy in predicting outcome J Urol , 171: 200-203,2004.

- 20.**Slawin KM,DiBilasio,Kattan MW. Minimally invasive therapy for prostate cancer: use of nomograms to counsel patients about the choice and probable outcome of therapy. *Reviews Urol*, 6: S3-S8,2004.
- 21.**Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* , 165: 857-63,2001.
- 22.**Ohuri M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KV,Shariat S. et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension. A nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* , 171:1844-49,2004.
- 23.**Partin AW,Yoo JK,Carter HB ,Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*,150: 110-14,1993.
- 24.**Partin AW ,Kattan MW,Subong EN,Walsh PC,Wojno KJ,Oesterling JE et al: Combination of PSA, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update *JAMA* ,277: 1445-51,1997.
- 25.**Partin AW ,Mangold LA.,Lamm DM,Walsh,PC,Epstein,JI , Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* , 58: 843-848,2001
- 26.**Remzi M,Waldert M.,Djavan B. Preoperative nomograms and artificial neural networks (ANNs) for identification of surgical candidates. *EAU Update Series*, 3: 63-71,2005.
- 27.**Blute ML,Bergstralh EJ,Partin AW,Walsh PC,Kattan MW,Scardino PT et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol*,165: 1591-1595,2000.
- 28.**Augustin H;Eggert T;Wenske S,Karakiewicz PI,Palisaar J,Daghofer F et al. Comparison of accuracy between the Partin Tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 171: 177-181,2004.
- 29.**Eskicorapci SY,Karabulut E,Turkeri L,Baltaci,S,Cal C,Toktas G et al. Validation of 2001 Partin tables in Turkey. *Eur Urol* ,47: 185-189,2005.
- 30.**Penson D,Grossfeld G,Li Y,Henning JM,Lubeck DP,Carrol PR How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population?*J Urol*,167:1653-1658,2002.
- 31.**Kwast TH,Lopes C,Santonja C, Pihl C-G,Neetens I, Martinaiken P. et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Path* , 56: 336-340,2003.
- 32.** Kondylis FI, Moriarty RP, Bostwick D,Schellhammer PF. Prostate cancer grade assignment the effect of chronological interpretative and translation bias. *J Urol*, 170: 1189-1193,2003.
- 33.**Barocas DA, Han M, Epstein JI, Chan DY, Trock DJ, Walsch PC, Partin AW. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ confined prostate cancer? *Urology* , 58: 746-51,2001.

- 34.**Emerson RE, Koch MO, Jones TD, Daggy JK, Julian BL, Cheng L. The influence of extent of surgical margin positivity on prostate specific antigen recurrence. *J Clin Path*, 58: 1028-32,2005.
- 35.**Djavan B,Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*, 33: 261-264,1998.
- 36.**Koh H, Kattan MW, Scardino PT, Suyama K, Maru N, Slawin, K et al. A nomogram to predict seminal vesical invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol* , 170:1203-1208,2003.
- 37.**Dall'Oglio MF, Sant'Anna AC, Antunes AA, Nesrallah LJ, Leite KR, Srougi M. Analysis for risk factors of involvement of seminal vesicles in patients with prostate cancer.... *Int Braz J Urol*, 30: 472-8,2004.
- 38.**Beissner RS, Stricker JB, Speights VO, Coffield KS, Spiekerman AM, Riggs M. Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis. *Urol* ,59: 721-725,2002.
- 39.**Nam RK, Jewett MA, Krahn MD, Robinette MA, Tsihlias J, Toi A et al. Delay in surgical therapy for clinically localized prostate cancer and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Can J Urol*, 10:1891-98,2003.
- 40.**Graefen M, Walz J, Chun K,Schlomm T, Haese A, Huland H. Reasonable delay of surgical treatment in men with localized prostate cancer- Impact on prognosis? *Eur Urol*, 47: 756-760, 2005.
- 41.**Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsch PC, Partin, AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 172: 1835-39,2004.
- 42.**Poulos CK,Daggy JK, Cheng,L. Prostate needle biopsies. *Cancer* , 101: 527-32 ,2004.
- 43.**Leite KRM, Srougi M, Bevilacqua RG, Dall'Oglio M, Andreoni C, Kaufmann JR. et al. Quantificação da extensão tumoral em biópsias de próstata. *Int Braz J Urol* , 29: 497-501,2003.
- 44.** Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J Urol*, 171: 1850-54,2004.
- 45.**Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*, 165: 1554-58,2001.
- 46.**Emiliozzi P, Maymone S, Paterno A, Scarpone P, Amini M,Proietti G. et al. Increased accuracy of biopsy Gleason score obtained by extended needle biopsy. *J Urol*, 172: 2224-26,2004.
- 47.**Master VA, Chi T, Simko JP, Weinberg V, Carrol PR. The independent impact of extended pattern biopsy on prostate cancer migration *J Urol*, 174: 1789-93, 2005.
- 48.**Cagianos I, Karakiewicz P, Graefen M, Estham JÁ, Ohori M, Rabbani F. et al. Is year of radical prostatectomy a predictor of outcome in prostate cancer?. *J Urol*, 171: 692-696,2004.

RESUMO:

Objetivo: Analisar a casuística de prostatovesiculectomias radicais com linfadenectomia ilíaca avaliando a validade das Tabelas de Partin versão 2001. Estudar variáveis que possam interferir no confinamento ou não da neoplasia como retardo cirúrgico, peso prostático, resultados referentes à biópsia e ano da cirurgia.

Material e Métodos: Avaliação retrospectiva de 568 prontuários de pacientes submetidos à cirurgia para câncer de próstata clinicamente localizado entre 1995 até agosto de 2005 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram excluídos quem tivesse feito hormonioterapia neoadjuvante ou com diagnóstico feito por ressecção endoscópica da próstata e aqueles com insuficiência dos dados no prontuário. Estágio clínico pelo toque retal, valores de PSA e dados da biópsia que diagnosticou a neoplasia, assim como dos dados da peça da prostatectomia radical foram coletados. Os valores preditivos das Tabelas de Partin, versão 2001 foram comparados com os do espécime cirúrgico e analisados através de Curvas R.OC. Foram também avaliados tempo de espera para cirurgia, peso da próstata, ano da cirurgia, uni ou bilateralidade tumoral na biópsia e qual a biópsia que diagnosticou (primeira ou ulterior) e analisados como fatores preditivos para confinamento ou não da neoplasia.

Resultados: A idade média do pacientes foi 63 (42-77). A percentagem de estágio T1c foi de 63 %. Pacientes com escore de Gleason 2-4 na biópsia constituíram 20,2 %, notadamente antes de 2000. O percentual de pacientes com níveis de PSA menores de 4,0 ng/ml foi de 8,3 % e acima de 10,0 ng/ml foi de 35 %. Os percentuais de doença confinada ao órgão, extensão extra-prostática, invasão de vesículas seminais e metástases linfonodais foram 48,2 %, 35,3%, 13,9% e 2,6% , respectivamente. A área sob a curva calculada para doença confinada ao órgão foi de 0,65 , enquanto as áreas sob as curvas para extensão extra-prostática, invasão de vesículas seminais e metástases linfonodais foi respectivamente 0,54; 0,63 e 0,77. Pacientes que tiveram o diagnóstico já na primeira biópsia, ou com biópsias bilateralmente comprometidas e aqueles operados antes de 2000 tinham tendência ao não confinamento. Biópsias realizadas a partir de 2000 que já foram positivas na primeira tentativa tiveram maior tendência ao confinamento do que até 1999.

Conclusão: As Tabelas de Partin tiveram valor preditivo marginal para as características patológicas finais como doença confinada ao órgão e invasão de vesículas seminais e valor preditivo importante para metástases linfonodais. Não mostraram valor preditivo para extensão extra-prostática. Bilateralidade tumoral na biópsia, diagnóstico na primeira biópsia (especialmente até 1999) e cirurgia antes de 2000 configuraram situações com tendência a tumores não confinados.

Unitermos: Câncer de próstata, tabelas de Partin, prostatectomia radical, biópsias.

ABSTRACT:

Objective: The predictive value of current Partin tables (2001) has been not validated in most of the countries as well Brazil. Therefore, we evaluated the validity of 2001 Partin tables for the ability to predict the pathological stage in specimens of radical prostatectomy. Also, we analysed how biopsies can predict results for organ confinement or not and as well what the year of the surgery can make in organ confinement issue .

Materials and methods: The clinical and pathological findings of 568 patients who have had radical prostatectomy and iliac lymphadenectomy from 1995 to 2005 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre were assessed. Those with missing information, patients who had neoadjuvant endocrine treatment and those who had the diagnosis by transurethral resection of prostate were excluded. Serum PSA, clinical stage, biopsy characteristics and the pathological features of the specimens were collected. The predictive value of Partin tables and pathological findings of prostatectomy specimens were compared and analyzed according to Receiver Operating Characteristics curves. The delay of the surgery, prostate weight, year of the surgery, bilaterality of the biopsies and if the diagnostic biopsy was the first or not were important for the organ confined disease were also tested.

Results: Median age of the patients was 63(42-77). The percentage of patients with clinical stage T1c was 63%. Gleason score 2-4 in biopsy constituted 20,2 %, at mainly before 2000. The ratio of patients with serum PSA above 4,0 ng/ml was 8,3% and higher than 10,0 ng/ml was 35%. Organ confined disease, extra-prostatic extension, seminal vesicle involvement and lymph node metastasis were 48,2%; 35,3%; 13,9 % and 2,6% respectively. Area under curve (AUC) values for organ confined disease, extra-prostatic extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement were 0,65 ; 0,54; 0,63 and 0,77. Tumor bilaterality at biopsy and positive biopsy at the first procedure (at least until 1999) as well radical prostatectomy before 2000 were predictors for non organ confined prostate cancer.

Conclusion: Partin tables have a marginally predictive value for the pathological features like organ confined disease and seminal vesicle involvement and a good predictive value for lymph node metastasis prediction. They don't have predictive value for extra-prostatic extension. Positive first biopsy, bilateral tumor at biopsy and radical prostatectomy before 2000 were predictive for non organ confined disease.

Keywords: Prostate cancer, Partin tables, biopsy, radical prostatectomy.

O EMPREGO DAS TABELAS DE PARTIN NAS
PROSTATOVESICULECTOMIAS RADICAIS PARA O CÂNCER DE
PRÓSTATA CLINICAMENTE LOCALIZADO

ALEXANDRE GORZIZA, WALTER J. KOFF, DIEGO BALDISSERA,
WILTON ECKERT, GUILHERME B. S. RIBEIRO, GUSTAVO MORELLATO

Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre / UFRGS

INTRODUÇÃO:

O câncer de próstata é a neoplasia não-cutânea mais comum em homens acima de 50 anos nos Estados Unidos e Europa Ocidental, sendo a segunda causa de morte por neoplasia neste sexo.(1) As estatísticas brasileiras de óbitos masculinos decorrentes de neoplasia, destacaram entre 1996 e 1999, o câncer de pulmão (12/100 mil; 16% dos óbitos) e em seguida o câncer de próstata (8,9/100 mil; 11% dos óbitos). Entre 1979 e 1999, a taxa de mortalidade por câncer prostático teve uma variação percentual relativa de 139%, podendo ser reflexo do aumento de incidência, do envelhecimento populacional, da disseminação dos meios diagnósticos e também de fatores etiopatogênicos desconhecidos (2,3).

O PSA e o toque retal são os testes diagnósticos na detecção precoce da neoplasia prostática sendo que a combinação dos dois praticamente dobrou o número de neoplasias confinadas quando comparada com o toque retal somente (1). O toque retal tem baixa sensibilidade além de ser examinador dependente O PSA mostra-se sensível porém pouco específico principalmente na faixa de 4,1 a 10,0 ng/ml, obtendo-se de 25 a 33% de biópsias com câncer. A ecografia trans-retal de próstata tem um papel importante para guiar as biópsias prostáticas, falhando em detectar até 30 % das lesões palpáveis e nas lesões hipoecóicas cerca de 20 % são malignas .

Prostatectomia radical e radioterapia são as opções de tratamento para os casos em que a neoplasia está restrita ao órgão, além do regime de observação (“watchful waiting”) em casos selecionados (4).

No quesito do confinamento da neoplasia ao órgão reside uma das dificuldades para a decisão terapêutica.

Das estratégias para estratificação em grupos prognósticos, podemos utilizar nomogramas. Vários nomogramas têm sido publicados tentando, pelo auxílio de variáveis pré-operatórias, predizer os achados da peça cirúrgica (5). Entre estes, temos as Tabelas de Partin que a partir do PSA pré-biópsia, do escore de Gleason da biópsia e o estágio clínico pelo toque retal nos calcula as probabilidades de cada estágio.

A validação desses modelos bioestatísticos é importante, uma vez que são desenvolvidos em locais de excelência, questionando-se do quanto podem ser generalizados .

No Brasil até o presente momento não há nenhuma validação das Tabelas de Partin versão 2001.

MATERIAL E MÉTODOS

Retrospectivamente avaliamos 568 pacientes submetidos num mesmo hospital à prostatovesiculectomia radical com linfadenectomia para câncer de próstata clinicamente localizado entre 1995 até julho de 2005. Excluímos aqueles com dados faltando em prontuário bem como os submetidos à terapia endócrina neoadjuvante e os que tiveram o diagnóstico realizado por ressecção endoscópica de próstata.

O PSA foi medido usando imunoensaio monoclonal, Immulite , entre 20 e 40 dias antes da biópsia.

Os dados de toque retal foram classificados, utilizando a classificação TNM da American Joint Committee on Cancer utilizada por Partin no seu estudo. Quando impalpável, sendo detectada pelo PSA elevado diz-se estágio T1c. Sendo palpável, denomina-se T2; T2a caso ocupe menos da metade de um lobo prostático; T2b se for maior que a metade de um lobo e T2c se bilateral.

As biópsias foram realizadas por urologistas com controle ecográfico trans-retal com probe de 6,5 MHz , tipo “end-fire” . A partir de 2001 adotou-se a técnica sextante estendida. O material coletado foi enviado em frascos separados (direito e esquerdo) para o Serviço de Patologia . Nódulos palpáveis ou detectados pela ecografia foram biopsiados em separado , anexando um terceiro frasco, o mesmo acontecendo em casos de rebiópsias de áreas previamente suspeitas. As indicações para biópsia foram: PSA elevado , nódulo prostático ou biópsia prévia alterada (Neoplasia Intra-epitelial Prostática ou Proliferação de pequenos ácinos atípicos).

A prostatovesiculectomia radical com linfadenectomia ilíaca bilateral foi realizada pela técnica retropúbica.

Os espécimes da prostatectomia radical após fixação em formalina a 10%, marcação da superfície com Nankin, foram seccionados em intervalos de 10 mm e embebidos em parafina; sendo então realizados cortes histológicos e coloração em hematoxilina e eosina. Caso o tumor fosse visível macroscopicamente eram amostradas as superfícies junto à periferia do mesmo, além de áreas aleatórias como de rotina para estudo das margens cirúrgicas e invasão extra-prostática. A neoplasia era confinada ao órgão enquanto não houvesse penetração do tecido extra-prostático. Margem positiva era considerada quando houvesse células tumorais em contato com o Nankin.

Análise Estatística:

Os cálculos estatísticos foram feitos com software SPSS Versão 11.0. Dados quantitativos foram avaliados por médias e desvio padrão. Nas assimetrias utilizamos mediana . Para obtenção de dados estimativos de desempenho das Tabelas de Partin foram calculadas curvas R.O.C. (receiver operating

characteristic) para cada estágio patológico com seus respectivos intervalos de confiança sendo então comparados com o trabalho original de Partin e as outras validações. Serão considerados valores de Área sob a Curva a partir de 0,70. Para comparar as doenças confinada e não confinada com as diversas variáveis (ano da cirurgia, uni ou bilateralidade da biópsia positiva, momento da biópsia alterada, peso prostático e tempo de retardo entre biópsia e cirurgia) foi usado o teste do Qui-quadrado de Pearson, sendo adotado para esses nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Os 568 pacientes analisados, tinham uma média de idade de 63+/- 11 anos, variando de 42 até 77 anos. A *Tabela I* mostra as características clínico-patológicas da amostra estudada.

O percentual de pacientes com estágio T1c foi de 63%. Já a proporção de PSA acima de 10 ng/ml foi de 35%, sendo os escores de Gleason 5 e 6 os predominantes nas biópsias.

Análises de curvas R.O.C. foram feitas discriminando estágio a estágio a habilidade das Tabelas de Partin. A área sob a curva para doença confinada ao órgão foi de 0,65 (*Figura I*). A área sob a curva para extensão extra-prostática, invasão de vesículas seminais e metástases linfonodais foi , respectivamente, 0,54; 0,63 e 0,77($P < 0,001$) (*Figuras II, III e IV*, respectivamente).

O tempo médio entre a biópsia e a cirurgia foi de 103 +/- 80 dias. O tempo de espera entre os com doença restrita em oposição aos não restritos (invasão extra-prostática, vesículas seminais ou metástases linfonodais) não diferiu estatisticamente . O mesmo aconteceu em relação ao peso prostático (na ecografia trans-retal). Este foi em média de 37+/- 17 gramas (variando de 10-136 gramas)

O número de biópsias necessárias para detectar a neoplasia mostrou influência no grau de extensão da doença, ficando notório que as neoplasias diagnosticadas já na primeira biópsia tendiam a ser menos confinadas à próstata ($\chi^2 = 5,24$; $P = 0,022$) (*Tabela II*)

A *Tabela III* mostra a distribuição das doenças confinadas ao órgão diagnosticadas pela primeira biópsia conforme o ano da biópsia, revelando que as primeiras biópsias de 2000 em diante tiveram tendência a descobrir doenças mais confinadas do que até 1999. ($\chi^2 = 10,4$, $P = 0,003$)

A *Tabela IV* evidencia a distribuição da doença órgão confinada ou não se a biópsia positiva for unilateral ou bilateral. Tumores diagnosticados em ambos lados pela biópsia apresentavam chance maior de não confinamento ($\chi^2 = 31,37$, $P < 0,001$).

Em relação ao ano da prostatectomia radical também mostra significância ($\chi^2 = 4,66$, $P = 0,03$), percebendo-se que as cirurgias realizadas de 2000 a 2005 apresentavam maior tendência ao confinamento do que as realizadas no período 1995 a 1999. (*Tabela V*)

DISCUSSÃO:

Em 2001 Ross e cols.(5) numa busca Medline catalogaram 17 nomogramas para previsão de estágio patológico estando nesses as Tabelas de Partin.

Com a incapacidade das variáveis pré-operatórias isoladamente predizer o estágio patológico Partin e cols. em 1993 combinaram PSA, escore de Gleason da biópsia e estadiamento clínico pelo toque retal usando regressão logística para avaliar a utilidade dessa combinação em 703 homens submetidos à prostatectomia radical. Tal combinação superou a capacidade individual de cada uma delas, produzindo tabelas (6) que foram a seguir validadas numa série multi-institucional americana de 4133 homens (7) gerando as Tabelas de Partin, onde calculava-se a probabilidade de apresentação dos vários estágios patológicos quando eram conhecidos os dados antes citados. Em 72% dos casos a previsão do estágio patológico era acertada. Como eram dados de pacientes tratados entre 1982 e 1996 muitos casos eram descobertos tardiamente (anteriores ao PSA). Com o uso do PSA nos programas de rastreamento houve mais pacientes descobertos no estágio T1c, com níveis menores de PSA (inferior a 10 ng/dl) e escore de Gleason da biópsia estando geralmente em torno de 5 ou 6, foi feita uma revisão dos dados da tabela, avaliando os tratamentos de 1994 em diante. Essa revisão foi chamada de Tabelas de Partin 2001 representando a experiência de um único centro com dados de 5079 homens.(8)

Os níveis de PSA na amostra mostraram-se diferentes da estudada por Partin, apresentando em 35 % dos casos PSA acima de 10,0 ng/ml em contraste com 21 %. O percentual de PSA abaixo de 4,0 ng/ml na nossa amostra de 8,3% contra 17% da de Partin. A partir destes dados de PSA deduz-se que a amostra de Partin apresentava níveis mais favoráveis para doença confinada ao órgão. Isso explica em parte, o maior percentual de pacientes com escore de Gleason de 8 a 10 e Gleason 4+3 na nossa série (11% versus 7%). As duas casuísticas são concordantes no que se refere ao escore médio de Gleason da biópsia estar entre 5-6, embora numa percentagem maior na amostra de Partin (79% versus 55,6%). Intriga o alto percentual de escore de 2 a 4 que encontramos (20%). Se esses escores fossem revisados agora, seriam maiores visto as várias atualizações da classificação de Gleason que fizeram com que os patologistas não atribuam os escores de 2 a 4 de Gleason nas biópsias prostáticas, sendo o padrão 3 a nota mínima o que resulta num escore inicial 6. Uma área separada de arquitetura Gleason 4 ou 5, hoje, não deve mais só ser relatada em nota; mas somada como parte integrante do escore(9).

O estágio patológico entre as amostras é bastante diferente, concordando com os dados acima descritos. O percentual de doença confinada ao órgão na nossa casuística é de 48% contra 64%. Cotejando esses dados com os da *Tabela V* percebemos que no período de 2000 a 2005 operou-se mais doenças confinadas do que não confinadas, contrariamente aos 5 anos prévios. Isso pode sugerir diagnósticos mais precoces, com doenças de menor volume tumoral de

2000 para cá (benefícios de campanhas de rastreamento realizada desde 1996 ou da técnica de biópsia sextantes estendida). São semelhantes as amostras no que se refere às metástases em linfonodos.

Quanto à validação propriamente dita, isso ocorreu nos Estados Unidos com as tabelas de 1997 (10). Augustin e cols. publicaram a primeira validação das tabelas atualizadas de 2001, num centro universitário único (11) trabalho esse que vem sendo validado em outros países da Europa também.(12) A validação em base de dados comunitários já não repetiu a mesma acurácia em termos de doença órgão-confinada ou de invasão extra-prostática. (13)

A avaliação que fizemos das Tabelas de Partin no estágio confinada ao órgão mostrou-se marginalmente significativa do ponto de vista estatístico (área sob a curva = $0,65 \pm 0,02$) tendo um IC 95% que vai de 0,6 até 0,70 e um $P < 0,001$ (Figura I) Os trabalhos que validaram as tabelas de 1997 neste estágio mostraram uma Área sob a Curva de 0,73 a 0,76 (10), embora no trabalho de Eskicorapci e cols.(12) com as tabelas de 2001 esta área tenha sido 0,66 sendo considerada significativa estatisticamente. Um estudo não acadêmico mostrou uma curva de 0,68. (13) As diferenças nas características iniciais (PSA, Gleason da biópsia) antes descritas e o forte predomínio de doença não confinada (principalmente antes de 2000) podem ser as fontes dessa disparidade.

A pior curva R.O C. foi a da extensão extra-prostática mostrando uma Área sob a Curva de $0,541 \pm 0,03$, dados esses que não são muito diferentes dos de Penson e cols (13) que demonstraram uma área de 0,62. Necessita-se aqui diferenciar os dois tipos de invasão extra-prostática. Como a próstata não apresenta uma cápsula verdadeira do ponto de vista anátomo-patológico esta definição é bastante difícil para o patologista. O que sabemos pelo laudo patológico são os limites cirúrgicos. Conforme colocado, a margem pode ser positiva por incisão de tumor intra-prostático. Nesses casos é aconselhável que o cirurgião suture a área incisada relatando ao patologista. Estudo em 2001 mostrou que em 107 pacientes com incisão de tumor localizado na próstata, com no mínimo 3 anos de acompanhamento, tiveram chance significativamente menor de progressão da doença. Importa também separar invasão focal de maciça. A primeira pode ser transecção cirúrgica. A invasão focal de ápice prostático pode porém ser uma exceção pelo espaço exigüo que se tem nesse ponto anatômico.

Na invasão de vesículas seminais a Área sob a Curva foi de $0,63 \pm 0,04$ (IC 95%: 0,56-071) com $P < 0,001$ (Figura III). Tais dados decorrem em parte porque são 79 casos (14%) e esses antes de 2000 eram pacientes que mostravam escores de Gleason nas biópsias de 2 a 4 e o escore da peça definitiva resultava valores significativamente maiores (de 7 a 10). Nesse período a acurácia do escore de Gleason em biópsias prostáticas era inadequada, sendo a concordância entre os graus da biópsia e espécime cirúrgico bastante pobre(14). A invasão de vesículas seminais talvez possa ter sub-grupos. Estudo em 5

centros acadêmicos avaliando 135 pacientes com invasão vesicular de um total de 1687 homens submetidos à prostatectomia radical de 1988 a 2002 observou que aqueles com doença de baixo grau (escore de Gleason de 2 a 6), com margens cirúrgicas negativas e acima de 60 anos tinham uma taxa de 100% livre de recorrência bioquímica em 5 anos (15).

Outro trabalho realizado pelo Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e Baylor College of Medicine propondo um nomograma para prever a invasão das vesículas seminais mostrou que além do PSA e do padrão predominante de Gleason importa saber a percentagem de biópsias positivas na base prostática, e que tais resultados são superiores aos obtidos pelas Tabelas de Partin (16).

A Curva ROC. para metástases linfonodais apresentou significância estatística no nosso estudo, com área de $0,77 \pm 0,08$ ($P < 0,001$)(Figura IV). Isso concorda com os trabalhos de Partin (0,82), da Clínica Mayo (0,84), do grupo da Turquia (0,76) e o de Penson (0,77). A validação dos dados demonstra que caso as Tabelas apontem para um risco aumentado de metástases linfonodais, provavelmente confirmar-se-á, podendo-se pensar em linfadenectomia pélvica videolaparoscópica prévia para confirmação do estadiamento. O anátomo-patológico de congelação dos linfonodos mostrou sensibilidade menor para detecção das metástases linfonodais (33%) do que as Tabelas de Partin (67%) (17).

O tempo entre a biópsia e a data cirúrgica naqueles com doença confinada e não confinada não diferiu significativamente.

Os dados de toque retal da nossa amostra não diferem de maneira importante das outras validações.

Analisando os resultados de nossas biópsias vemos que houve significância estatística para primeira biópsia já positiva e bilateralidade como fatores relacionados com maior probabilidade de doença não confinada.(Tabelas II,III e IV) Aparentemente aponta para doença de maior volume . O volume tumoral é um dos fatores prognósticos para os portadores de câncer de próstata. Variáveis como maior percentagem de adenocarcinoma num dos sítios de biópsia, número de sítios comprometidos pela neoplasia, bilateralidade e percentagem de sítios positivos para a doença são preditores úteis (18). Porém, com o uso de biópsias sextantes extendidas , a partir de 2001, aumentamos a nossa chance amostral na primeira biópsia , conseguindo diagnosticar tumores menores já na primeira vez. A detecção de neoplasia usando amostragem da zona periférica lateral em biópsias extendidas chegou até 40% aumentando significativamente a concordância entre os escores de Gleason da biópsia e da cirurgia, diminuindo os riscos de subdimensionar a neoplasia.

Demonstrou-se uma tendência significativa de indicar cirurgia para tumores mais confinados a partir de 2000 (Tabela V), tendo contribuição das biópsias sextantes extendidas e dos resultados advindos do programa de rastreamento anual realizado. Recente publicação mostra que as biópsias extendidas trouxeram

detecção de tumores menores, o que vem contribuindo para a migração para estágios mais precoces (19). Nos nossos pacientes no período até 1999, 36,3% das primeiras biópsias detectavam uma neoplasia confinada e de 2000 em diante este percentual sobe para cerca de 52% (*Tabela III*). Além da migração de estágios, uma técnica cirúrgica mais acurada, reduzindo a positividade das margens cirúrgicas poderia explicar esses resultados.

As Tabelas de Partin, assim como outros nomogramas fazem previsões; não fazendo recomendações terapêuticas. Servem como um instrumento de informações para serem consideradas na tomada de decisões, não devendo ser usadas para contra-indicar a prostatectomia radical. O confinamento ao órgão não é necessariamente cura, nem margem cirúrgica ou vesícula seminal positiva são garantias de doença residual(20). Na medida em que fossem validadas para doença extra-prostática e/ou vesículas seminais poderiam ser utilizadas para aconselhar cirurgias mais amplas (não poupando os feixes vâsculo-nervosos) ou algum protocolo de neoadjuvância que estivesse em estudo ou que comprovadamente funcionasse em situações de doença localmente avançada. Talvez o estágio em que possa se contemplar uma mudança de rumos, indicando a linfadenectomia video-laparoscópica estagiadora seja aqueles casos com alto risco para invasão linfonodal (validados no presente estudo).

Uma das críticas que se faz a respeito das Tabelas de Partin é que elas têm uma única resposta possível na questão da localização tumoral, marcando-se somente o estágio maior. Muitas vezes acontece que pacientes apresentam discreta invasão de vesículas sem invasão extra-prostática e outros pacientes apresentam invasão extra-prostática e de vesículas seminais. Esse segundo caso tende a ter um prognóstico pior que o primeiro ; embora ambos estejam assinalados na validação como invasão de vesículas seminais.

CONCLUSÕES:

As Tabelas de Partin 2001 são úteis para a predição de doença metastática em linfonodos na nossa casuística.

As presentes Tabelas para doença confinada ao órgão, invasão extra-prostática e invasão de vesículas seminais têm valor mais restrito.

Bilateralidade do tumor na biópsia é fortemente preditivo para doença não confinada. Primeira sessão de biópsia positiva para neoplasia (especialmente para aquelas antes de 2000) têm valor preditivo para não confinamento. Cirurgias realizadas após 2000 têm tendência significativa à doença confinada.

O tempo entre a biópsia e a cirurgia e o peso prostático não interferiram no confinamento da neoplasia.

BIBLIOGRAFIA:

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics 2005. CA, Cancer J Clin. 2005; 53: 5-26.
2. Jorge MH; Gotlieb S; Laurent R. A Saúde no Brasil-análise do período 1996 a 1999. OPAS-OMS 2001.
4. Damião R, Aguinaga S, Pompeo, ACL I Consenso Brasileiro de Câncer de Próstata. SBU 1998: 31-37.
5. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. J Urol. 2001; 165: 1562-1568.
6. Partin AW, Yoo JK, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh, PC. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol. 1993; 150: 110-14.
7. Partin AW ; Kattan MW.; Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE .et al: Combination of PSA, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update JAMA 1997; 277: 1445-51.
8. Partin AW ; Mangold LA.; Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. Urol 2001; 58: 843-848.
9. Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl C-G, Neetens I, Martiainen P. et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. J Clin Path. 2003; 56: 336-340
10. Blute ML; Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. J Urol. 2000; 165: 1591-1595.
11. Augustin H; Eggert T; Wenske S, Karakiewicz PI, Palisaar J, Daghofer F et al. Comparison of accuracy between the Partin Tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004; 171: 177-181.
12. Eskicorapci SY, Karabulut E, Turkeri L, Baltaci, S, Cal C, Toktas G et al. Validation of 2001 Partin tables in Turkey. Eur Urol 2005; 47: 185-189.
13. Penson D, Grossfeld G, Li Y, Henning JM, Lubeck DP, Carrol PR How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? J Urol. 2002; 167: 1653-1658
14. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. Eur Urol. 1998; 33: 261.
15. Fredland SJ, Aronson WJ, Presti Jr JC, Amling CL, Terris MK, Trock B et al. Predictors of PSA progression among men with seminal vesicle invasion. Cancer. 2004; 100: 1633-38.
16. Koh H, Kattan MW, Scardino PT, Suyama K, Maru N, Slawin, K et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. J Urol , 2003; 170: 1203-1208.
17. Beissner RS, Stricker JB, Speights VO, Coffield KS, Spiekerman AM, Riggs M. Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis Urol. 2002; 59: 721-725.
18. Leite KRM, Srougi M, Bevilacqua RG, Dall'Oglio M, Andreoni C, Kaufmann JR. Et al. Quantificação da extensão tumoral em biópsias de próstata. Int. Braz. J Urol. 2003; 29: 497-501.
19. Master VA, Chi T, Simko JP, Weinberg V, Carrol PR. The independent impact of extended pattern biopsy on prostate cancer migration J Urol. 2005; 174: 1789-93.
20. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. Eur Urol, 1998; 33: 261-264.

TABELA I – Características dos pacientes estudados e da amostra de Partin(2001)

Características	n	%	% Partin 2001*
<i>Toque retal</i>			
T1c	358	(63,0)	(63)
T2a	95	(16,7)	(32)
T2b	93	(16,4)	(11)
T2c	22	(3,9)	(3)
<i>PSA pré-operatório** (ng/ml)</i>			
0 – 2,5	23	(4,0)	(7)
2,6 – 4,0	24	(4,3)	(10)
4,1 – 6,0	106	(18,7)	(27)
6,1 – 10,0	216	(38,0)	(35)
>10,0	199	(35,0)	(21)
<i>Escore de Gleason da biópsia</i>			
2 – 4	115	(20,2)	(0,6)
5 – 6	316	(55,6)	(79,0)
7 { 3+4	73	(12,9)	(13,0)
7 { 4+3	37	(6,5)	(4,4)
8-10	27	(4,8)	(3,0)
<i>Estágio patológico</i>			
Confinado ao órgão	274	(48,2)	(64)
Extensão extra-prostática	200	(35,3)	(30)
Vesícula seminal invadida	79	(13,9)	(4)
Metástases linfonodais	15	(2,6)	(2)

**PSA= Antígeno Prostático Específico

* O somatório nos dados de Partin dos estágios T1c+T2a+T2b+T2c= 109% (25)

TABELA II- Doença confinada ao órgão conforme o número de biópsias necessárias para o diagnóstico da neoplasia.

	Órgão confinada		TOTAL
	SIM	NÃO	
PRIMEIRA BIÓPSIA	205	244	449
APÓS A PRIMEIRA	69	50	119
TOTAL	274	294	568

$X^2 = 5,24$ (P = 0,02)

TABELA III- Doença confinada ao órgão diagnosticada pela primeira biópsia conforme o ano de diagnóstico da neoplasia

	CONFINADA AO ÓRGÃO		TOTAL
	SIM	NÃO	
1995-1999	65	114	179
2000-2005	140	130	270
TOTAL	205	244	449

$X^2 = 10,4$ (P=0,003)

TABELA IV – Confinamento da neoplasia prostática conforme uni ou bilateralidade da biópsia.

	Confinada ao órgão		TOTAL
	SIM	NÃO	
UNILATERAL	121	64	185
BILATERAL	153	230	383
TOTAL	274	294	568

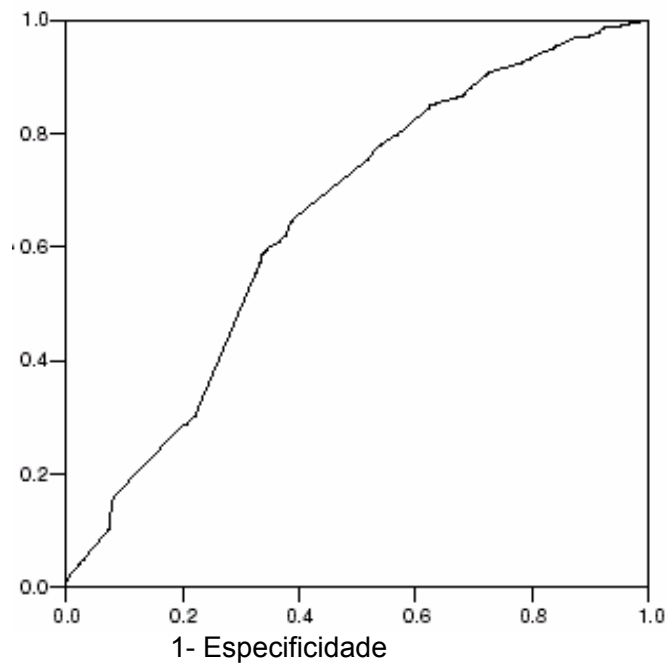
$X^2 = 31,4$ ($P < 0,001$)

TABELA V- Confinamento da neoplasia prostática conforme o ano cirúrgico.

	Confinada ao órgão		TOTAL
	SIM	NÃO	
1995-1999	95	129	224
2000-2005	179	165	344
TOTAL	274	294	568

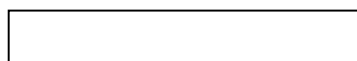
$X^2= 4,66$ (P= 0,03)

Sensibilidade

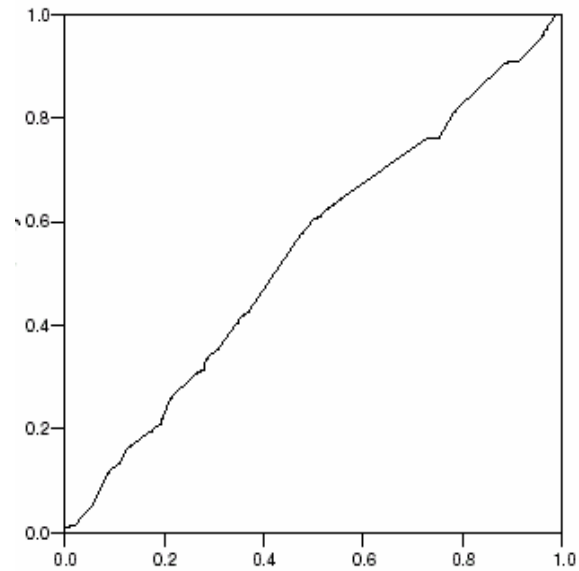


Área sob a Curva = 0,65 +/- 0,02 (IC 95%: 0,60-0,70) (P < 0,001)

FIGURA I – Curva ROC comparando as probabilidades de doença órgão confinada pelas Tabelas de Partin, versão 2001, e os dados das prostatectomias radicais, realizadas entre 1995 e 2005.



Sensibilidade

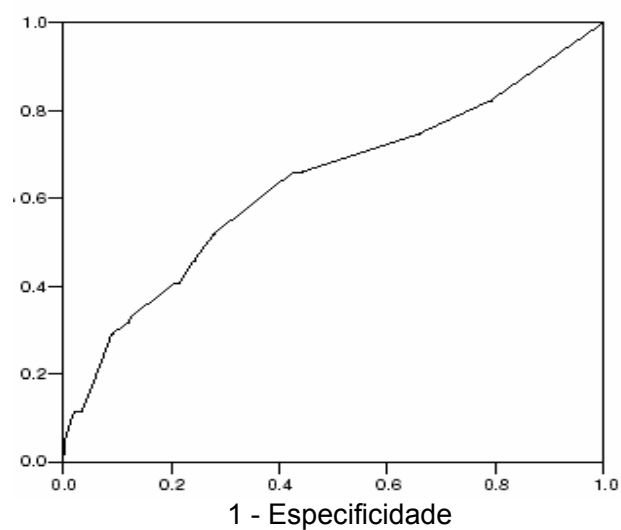


1 - Especificidade

Área sob a Curva: $0,54 \pm 0,03$ (IC 95%: $0,49 - 0,59$) ($P=0,1$)

FIGURA II- Curva ROC comparando probabilidades previstas pelas Tabelas de Partin para extensão extra-prostática e as prostatectomias radicais, realizadas entre 1995 e 2005.

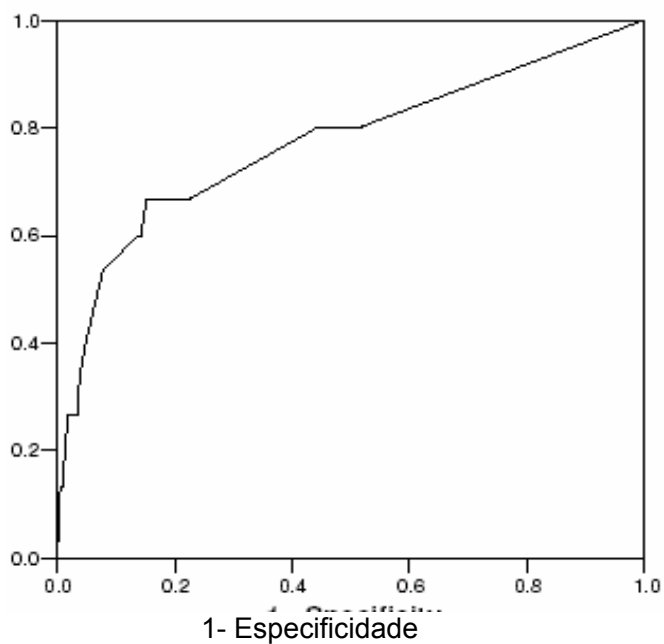
Sensibilidade



Área sob a Curva: 0,63 +/- 0,04 (IC 95%: 0,56 - 0,70) (P < 0,001)

FIGURA III- Curva ROC comparando probabilidades previstas para invasão de vesículas seminais e as prostatectomias radicais realizadas entre 1995 e 2005.

Sensibilidade



Área sob a Curva: 0,77 +/- 0,08 (IC 95%: 0,63 – 0,92) $P < 0,001$

FIGURA IV: Curva ROC comparando probabilidades previstas pelas Tabelas de Partin para linfonodos positivos e as prostatectomias radicais realizadas entre 1995 e 2005.