



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA

ADRIANA SOUZA SÉRGIO FERREIRA

**IMPLANTE PERMANENTE DE SEMENTES DE IODO 125 E PROSTATECTOMIA
RADICAL EM PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA:
análise comparativa de uma coorte de base hospitalar**

JUIZ DE FORA

2010

ADRIANA SOUZA SÉRGIO FERREIRA

**IMPLANTE PERMANENTE DE SEMENTES DE IODO 125 E PROSTATECTOMIA
RADICAL EM PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA:
análise comparativa de uma coorte de base hospitalar**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde. Área de Concentração em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Teresa Bustamante Teixeira

Juiz de Fora

2010

Ferreira, Adriana Souza Sérgio.

Implante permanente de sementes de iodo e prostatectomia radical em portadores de câncer de próstata: análise comparativa de uma coorte de base hospitalar / Adriana Souza Sérgio Ferreira. – 2010.

119 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

1. Neoplasias da próstata. 2. Radioterapia. I. Título.

CDU 616.65

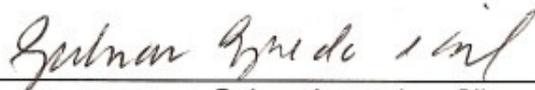
"Implante Permanente de Sementes de Iodo 125 e Prostatectomia Radical em Portadores de Câncer de Próstata: análise comparativa de uma coorte de base hospitalar"

Adriana de Souza Sérgio Ferreira

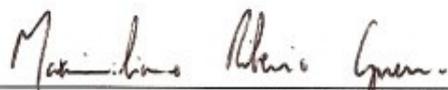
ORIENTADORA: Maria Teresa Bustamante Teixeira

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovado em 24/06/2010



Gulnar Azevedo e Silva



Maximiliano Ribeiro Guerra



Maria Teresa Bustamante Teixeira

Ao meu pai, meu modelo de vida, minha saudade.
À minha mãe, meu exemplo de determinação e segurança.
Ao U-thant, meu companheiro e principal incentivador.
Aos meus filhos queridos, Lucas, Camila, Cláudia e Helena,
minha melhor fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre presente em minha vida, iluminando meu caminho e conduzindo meus passos. Agradeço por todas as minhas conquistas.

Ao meu marido U-thant, e aos meus filhos Lucas, Camila, Cláudia e Helena, que caminharam ao meu lado nessa empreitada, compartilhando as alegrias, angústias e sonhos.

À minha mãe que, com suas atitudes, me serviu de exemplo na busca pelo aperfeiçoamento.

Aos meus irmãos, sobrinhos e a minha tia Heroína por estarem presentes nos principais momentos da minha vida.

À minha orientadora, Maria Teresa Bustamante Teixeira, a quem direciono um olhar de profunda admiração por sua competência, dinamismo, coerência e determinação.

Ao professor Maximiliano, sempre acessível, meu reconhecimento e profunda gratidão por ter me indicado o caminho.

Ao professor Humberto Elias Lopes, que muito contribuiu para que esse trabalho fosse concluído, possibilitando o acesso à coleta de dados e engrandecendo o estudo com seus conhecimentos.

À Professora Gulnar Azevedo e Silva, pela aquiescência em participar da Banca Examinadora.

Aos acadêmicos de medicina da Liga Acadêmica de Cancerologia, Luís e Tiago, pela ajuda na coleta de dados e por tornar o trabalho mais ameno com sua alegria e despojamento característicos da juventude.

Às minhas amigas, pelo incentivo e constante presença nos momentos de alegrias e dificuldades.

Aos meus pacientes, que confiaram em mim para participar de seu tratamento, em um momento tão especial de suas vidas.

A todos os Professores do Curso de Mestrado em Saúde Coletiva da UFJF pela competência e dedicação durante o curso, me propiciando a oportunidade de ampliar meus conhecimentos.

Aos colegas de mestrado, pelas alegrias e dificuldades compartilhadas que marcaram de forma definitiva nossas vidas.

Aos funcionários do NATES, pela presteza com a qual sempre nos atenderam.

A todos aqueles que de forma direta ou indireta, colaboraram na elaboração desse trabalho.

*“Ou se tem chuva e não se tem sol,
ou se tem sol e não se tem chuva!*

*Ou se calça a luva e não se põe o anel,
ou se põe o anel e não se calça a luva!*

*Quem sobe nos ares não fica no chão,
quem fica no chão não sobe nos ares.*

*É uma grande pena que não se possa
estar ao mesmo tempo nos dois lugares!*

*Ou guardo o dinheiro e não compro o doce,
ou compro o doce e gasto o dinheiro.*

*Ou isto ou aquilo: ou isto ou aquilo...
e vivo escolhendo o dia inteiro!*

*Não sei se brinco, não sei se estudo,
se saio correndo ou fico tranquilo.*

*Mas não consegui entender ainda
qual é melhor: se é isto ou aquilo.”*

Cecília Meireles

RESUMO

Este estudo teve como objetivo analisar e comparar a sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos e fatores prognósticos em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos à braquiterapia ou cirurgia radical. Foram analisados 129 pacientes com câncer de próstata, destes 64 foram submetidos à braquiterapia permanente com sementes de Iodo 125 e 75 pacientes foram tratados com prostatectomia radical, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2005, em um hospital da rede privada da cidade de Juiz de Fora-MG. As principais variáveis analisadas, coletadas dos prontuários dos pacientes, foram: idade, data de nascimento, PSA inicial, escore de *Gleason* à biópsia prostática e na peça cirúrgica para os pacientes operados, estadiamento clínico e patológico para os casos cirúrgicos, volume da próstata ao pré-planejamento e no momento da braquiterapia, atividade das sementes de Iodo 125 e dosagens seriadas de PSA após o tratamento. Os pacientes foram classificados, segundo D'Amico, em grupos de risco: baixo, intermediário e alto. A recidiva bioquímica foi definida como níveis de PSA > 0,4ng/ml para os casos de prostatectomia radical e três elevações consecutivas de PSA para os pacientes implantados (ASTRO). Para estudo do efeito do tratamento na sobrevida livre de recidiva bioquímica foram geradas curvas de *Kaplan-Meier*, e teste de *log-rank* foi usado para determinar diferenças entre as curvas. A influência de múltiplas variáveis na sobrevida livre de recidiva bioquímica, como *Gleason*, estadiamento, iPSA, categoria de risco e idade foram estimados por regressão de *Cox*. No primeiro artigo, foi observada taxa de sobrevida livre de recidiva bioquímica superior ($p=0,0056$) para os pacientes submetidos à braquiterapia 79,70% (IC95%:66,87-87,99) quando comparado aos pacientes submetidos à cirurgia 44,30% (IC95%:23,28-63,47) sendo identificados como fatores prognósticos associados de forma independente à sobrevida livre de recidiva bioquímica a modalidade terapêutica (HR= 3,33 ;IC95% :1,41-7,88), os níveis séricos de iPSA (HR=2,54;IC95%:1,11-5,78) e a categoria de risco (HR=4,18 ;IC95%:1,89-9,23). No segundo artigo, que avaliou somente os pacientes submetidos à braquiterapia, foi verificada uma taxa de sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos, significativamente superior ($p=0,0012$) para os pacientes do grupo de baixo risco 91,6% (IC 95%:75,92-97,24), quando comparada com àquela dos pacientes do

grupo de risco intermediário/alto 59,19% (IC 95%:36,00-76,40). A sobrevida livre de recidiva bioquímica também foi significativamente superior nos pacientes com iPSA \leq 10ng/ml ($p=0,0084$) e com escore de Gleason ≤ 6 à biópsia prostática ($p=0,0057$). Na análise multivariada, o risco de falha bioquímica também se manteve maior nos pacientes que pertenciam ao grupo de risco moderado/alto e para pacientes com iPSA superior a 10ng/ml. Os dados de sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos, para os pacientes desta análise, tratados com braquiterapia, foram comparáveis aos da literatura.

Palavras chave: Câncer de próstata. Braquiterapia. Recidiva bioquímica.

ABSTRACT

This study aimed to analyze and compare the biochemical relapse-free survival at five years and prognostic factors in patients with prostate cancer undergoing radical surgery or brachytherapy. We analyzed 129 patients with prostate cancer, these 64 underwent brachtherapy with permanent seeds implantation and 75 patients were treated with radical prostatectomy, from January 2002 to December 2005 in a private hospital network in the city of Juiz de Fora-MG. The main variables analyzed were collected from medical records and were: age, date of birth, initial PSA, Gleason score of prostate biopsy and of surgical specimens, clinical and pathologic staging on surgical cases, the prostate volume pre-planning and at the time of brachytherapy, seed activity of Iodine 125 and serial measurements of PSA after treatment. Patients were classified according to D'Amico, at risk groups; low, intermediate and high. The biochemical recurrence was defined as PSA levels >0.4 ng/ml for cases of radical prostatectomy and three consecutive elevations of PSA for patients implanted (ASTRO). For the study of the effect of the treatment on biochemical relapse-free survival Kaplan-Meier curves were generated, and log rank test was used to determine the differences among the curves. The influence of multiple variables in the biochemical relapse-free survival as age, initial PSA, Gleason score, staging and risk category was estimated by Cox regression. In the first article, was observed rate of biochemical relapse-free survival superior ($p = 0.0056$) for patients undergoing brachytherapy 79.70% (CI95% :66,87-87, 99) when compared with patients undergoing surgery 44.30% (CI95% :23,28-63, 47) and were identified as prognostic factors independently associated with survival free of biochemical recurrence modality therapy (HR = 3.33, CI95% :1,41-7 88), serum levels of IPISA (HR = 2.54, CI95% :1,11-5, 78) and risk category (HR = 4.18, CI95% :1,89-9, 23). In the second article, which evaluated only the patients who underwent brachytherapy, there was a rate of biochemical relapse-free survival at five years, significantly higher ($p = 0.0012$) for patients with low-risk group 91.6% (CI 95% :75,92-97, 24), when compared with that of patients in the intermediate/high risk group 59.19% (CI95% :36,00-76, 40). The biochemical relapse-free survival was also significantly higher in patients with IPISA ≤ 10 ng/ml ($p = 0.0084$) and Gleason score ≤ 6 on prostate biopsy ($p = 0.0057$). In multivariate analysis, the risk of biochemical failure also remained

higher in patients who belonged to the group of moderate / high risk and patients with IPSA more than 10ng/ml. Data from biochemical relapse-free survival at five years for the patients of this analysis were comparable to literature.

Key words: Prostate cancer. Brachytherapy. Biochemical recurrence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1.	Gráfico: Incidência do câncer de próstata: comparações internacionais	16
Ilustração 2.	Gráfico: Câncer de Próstata: Mudanças nas taxas anuais de incidência e mortalidade através do tempo nos Estados Unidos, 1973 – 2001	17
Ilustração 3.	Gráfico: Taxa de câncer de próstata	18
Ilustração 4.	Gráfico: Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, exceto pele não melanoma	20
Ilustração 5.	Gráfico: Mortalidade proporcional por grandes grupos de causas no Brasil (1930-2004)	21
Ilustração 6.	Gráfico: Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil (2004)	21
Ilustração 7.	Gráfico: Taxas de mortalidade por neoplasias ajustadas por idade para as principais topografias por 100 mil homens no Brasil (1979-2004)	22

LISTA DE ABREVIATURAS

ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
Gy	gray
HR	Harzard ratios
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
IMRT	Intensidade Modulada de Radioterapia
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MG	Minas Gerais
ng/ml	nanogramas por mililitro
PSA	Prostate-Specific Antigen (Antígeno Prostático Específico)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTU	Ressecção transuretral
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	14
1	INTRODUÇÃO	15
1.1	O câncer de próstata no mundo e seu rastreo	15
1.2	O câncer no Brasil	19
1.3	Estadiamento do câncer de próstata	23
1.4	Opções terapêuticas no câncer de próstata localizado	25
1.4.1	<i>Observação vigilante</i>	25
1.4.2	<i>Prostatectomia radical</i>	27
1.4.3	<i>Radioterapia externa</i>	29
1.4.4	<i>Braquiterapia</i>	32
1.5	Como avaliar os resultados	36
2	OBJETIVOS	38
2.1	Objetivo geral	38
2.2	Objetivos específicos	38
3	MÉTODOS	39
3.1	População de estudo	39
3.2	Área de realização do estudo	39
3.3	Coleta de dados e instrumentos	40
3.4	Tratamento e análise dos dados	41
3.5	Considerações éticas	42
4	RESULTADOS	43
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
	REFERÊNCIAS	94
	APÊNDICES	102
	ANEXOS	113

APRESENTAÇÃO

A presente tese tem como tema o estudo comparativo da sobrevida livre de recidiva bioquímica em pacientes portadores de câncer de próstata, tratados com braquiterapia ou prostatectomia radical, em um hospital da rede privada do município de Juiz de Fora-MG, e é apresentada conforme orientação do Programa de pós-graduação em Saúde Coletiva, Mestrado Acadêmico da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

A parte inicial é composta por: *Introdução*, que contextualiza a situação do câncer de próstata no Brasil e no mundo, sua incidência e taxa de mortalidade. A seguir é feito um relato sobre o estadiamento desses tumores, uma vez que o tratamento dependerá do estágio da doença. Segue-se então uma descrição sobre as opções terapêuticas disponíveis para essa neoplasia, com as vantagens e desvantagens de cada uma e, finalmente, como é possível avaliar os resultados de cada forma de tratamento e compará-los. Na seção de *Objetivos* se explicitam as escolhas selecionadas para investigação.

O desenvolvimento da pesquisa realizada como dissertação de mestrado é apresentado sob a forma de dois artigos a serem submetidos à revistas indexadas: *Implante permanente de sementes de Iodo 125 e prostatectomia radical em portadores de câncer de próstata: análise comparativa de uma coorte de base hospitalar*, e *Implante de sementes de Iodo 125 em portadores de Câncer inicial da Próstata: avaliação do controle bioquímico em 5 anos em uma coorte de base hospitalar*. Precedendo os artigos, a seção de *Métodos* explicita os procedimentos de coleta de dados e aspectos metodológicos não contemplados nos artigos.

Ao final, na seção de *Considerações finais*, faz-se uma conclusão e contextualização dos resultados.

1 INTRODUÇÃO

1.1 O câncer de próstata no mundo e seu rastreio

O câncer de próstata é a sexta neoplasia mais comum no mundo e a primeira nos Estados Unidos, representando 29% das neoplasias diagnosticadas no sexo masculino a cada ano, sendo superado somente pelos tumores de pele. Estima-se a ocorrência de 186.000 casos novos para o ano de 2008 naquele país, com aproximadamente 28.600 mortes. Esses tumores constituem, portanto, a segunda principal causa de morte por neoplasia no homem americano e confere um risco cumulativo de 1 para cada 6 homens americanos no decorrer da vida (JEMAL et al., 2008).

As taxas de câncer de próstata variam entre as diversas populações do mundo, conforme demonstra o Gráfico 1 (FERLAY; PARKIN; PISANI, 2000).

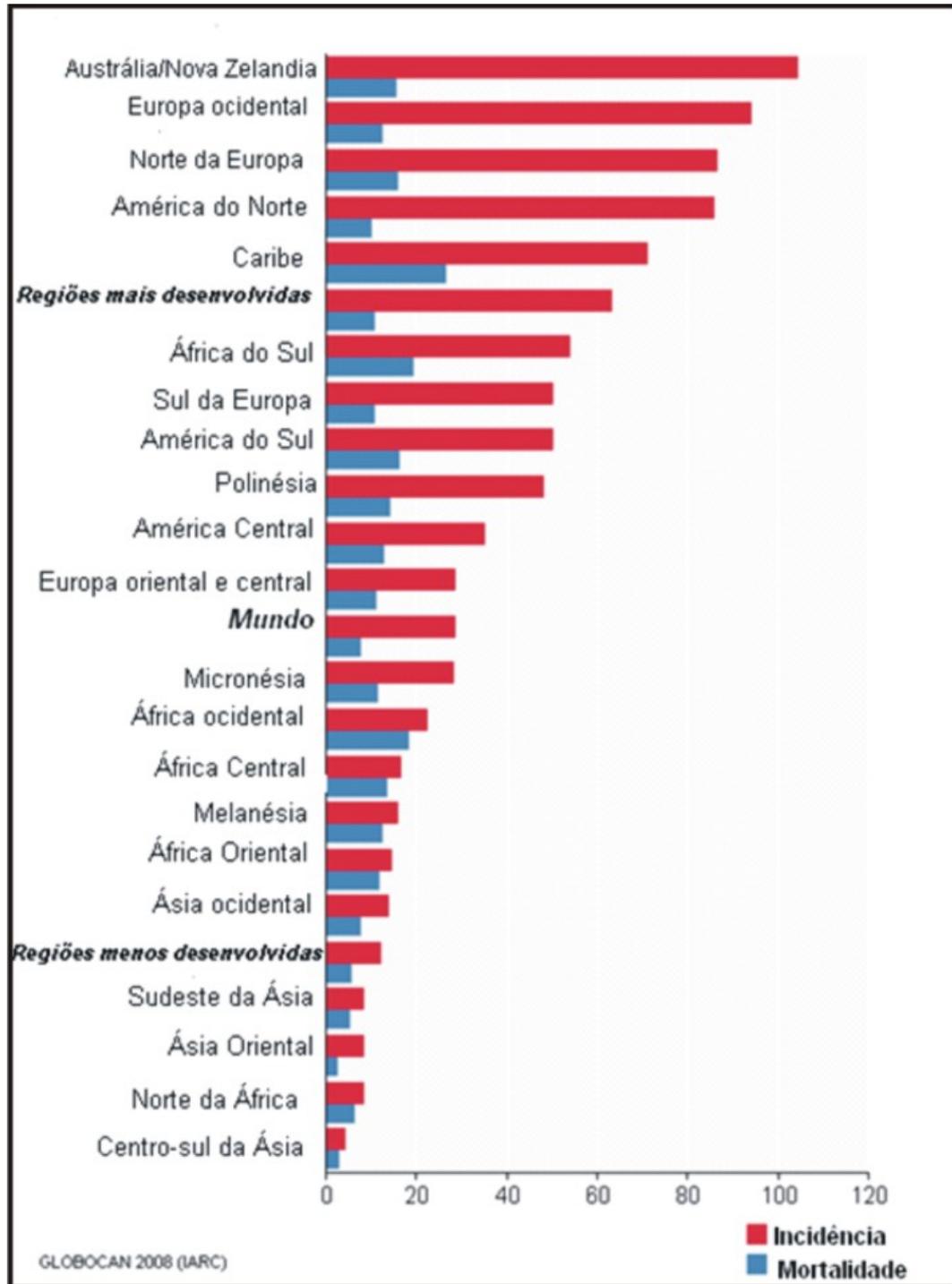


Ilustração 1. Gráfico: Incidência do câncer de próstata: comparações internacionais

Fonte: Ferlay, Parkin e Pisani (2000)

A interpretação desses dados é de difícil avaliação em função das importantes mudanças na incidência do câncer de próstata, que ocorreram nos Estados Unidos e outros países do ocidente nas últimas décadas. Essas mudanças decorreram do aumento do número de biópsias prostáticas, realizadas em homens assintomáticos, motivadas pela elevação do Antígeno Prostático Específico (PSA), uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas e que se eleva nos casos de câncer da próstata e em algumas doenças benignas, como a hipertrofia prostática e a prostatite. Nos Estados Unidos, a incidência do câncer prostático se elevou muito nos primeiros anos da década de 90, juntamente com o aumento da utilização do PSA. Depois de um pico inicial, as taxas de incidência caíram, porém persistiram num nível duas vezes mais elevado quando comparado a era pré-PSA. Embora a taxa de incidência tenha sofrido esse aumento, a taxa de mortalidade se manteve praticamente estável no período avaliado; conforme ilustrado pelo Gráfico 2.

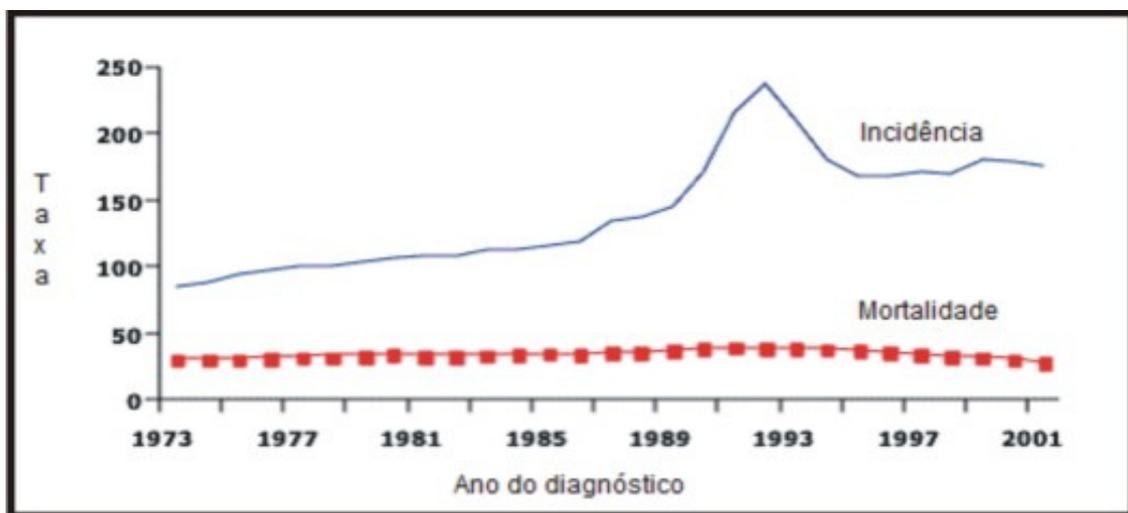


Ilustração 2. Gráfico: Câncer de Próstata: Mudanças nas taxas anuais de incidência e mortalidade através do tempo nos Estados Unidos, 1973 – 2001

Fonte: Lag et al. (2002)

Verifica-se que existe grande variação nas taxas de biópsias entre os diversos países, o que contribui substancialmente para as diferentes taxas de incidência. Países que não utilizam o PSA como método de rastreio, possuem um menor risco de câncer de próstata quando comparados com países que o fazem.

Essa parcialidade na averiguação constitui uma explicação parcial, mas incompleta, para as variações internacionais observadas na incidência do câncer de próstata.

Muitos casos de câncer de próstata não se tornam clinicamente evidentes, como indicado em trabalhos de necrópsia, que demonstram o câncer de próstata em 1/3 dos homens com menos de 80 anos e 2/3 dos homens com idade superior a essa (DORR; WILLIAMSON; STEPHENS, 1993). Esses trabalhos mostram que esse câncer com muita frequência cresce tão lentamente, que muitos homens morrem de outras causas antes que a doença se torne clinicamente detectável.

O comportamento clínico do câncer de próstata varia desde um tumor microscópico, bem diferenciado e sem importância clínica, até tumores altamente agressivos com grande potencial metastático. O ponto crucial, conforme questionado pelo urologista Willet Whitmore “é a cura possível nos casos onde ela é necessária, e é a cura necessária nos casos onde ela é possível?” (WHITMORE, 1990, p.919, tradução nossa).

Com a utilização do PSA, muitos tumores que não causavam repercussão clínica, passaram a ser diagnosticados, proporcionando o diagnóstico em fases mais precoces da doença quando o câncer está confinado à glândula prostática, como demonstrada no Gráfico 3 (FARKAS et al., 1998).

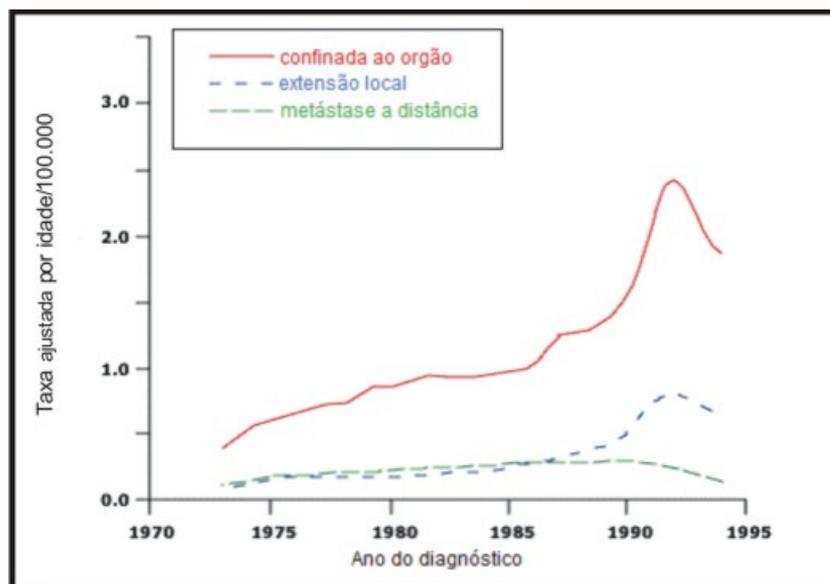


Ilustração 3. Gráfico: Taxa de câncer de próstata
 Fonte: Stanford (1999)

Como consequência do aumento do número de casos diagnosticados em fase inicial, houve grande aumento na realização de prostatectomia radical e radioterapia, tratamentos agressivos com intenção curativa (LU-YAO; GREENBERG, 1994; ZELEFSKY et al., 2004).

É oportuno ressaltar que, embora tenha ocorrido um aumento no diagnóstico de lesões mais precoces e de tratamentos com intenção curativa, permanece controverso se isso acarretou algum ganho relacionado ao tempo de sobrevida. De acordo com Han e outros (2001) e Ung e outros (2002), desde a utilização do PSA, os estudos vêm demonstrando uma diminuição nas taxas de recidiva bioquímica após tratamento da doença localizada e, segundo Brenner e Arndt (2005), a maioria dos homens com diagnóstico de câncer de próstata na era moderna, aparentam não ter significativo aumento da mortalidade quando comparados com a população em geral.

Esses dados poderiam refletir uma verdadeira redução na mortalidade por câncer de próstata ao longo do tempo, ou simplesmente um artefato estatístico produzido por viés de tempo de avanço (*lead-time bias*) (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002), isto é, os pacientes aparentam ter uma sobrevida maior pelo simples fato de terem sua doença diagnosticada mais cedo em sua história natural (HANKEY et al., 1999).

1.2 O câncer no Brasil

A incidência do câncer cresce no Brasil como em todo o mundo, num ritmo que acompanha o envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida. É o resultado direto das grandes transformações globais das últimas décadas, que alteraram as situações de saúde dos povos pela urbanização acelerada, novos modos de vida, novos padrões de consumo. Parkin, Bray e Devesa (2001) estimaram que, no ano de 2000, o número de casos novos de câncer em todo o mundo seria maior de 10 milhões, com 6 milhões de mortes. Estima-se para 2020, 15 milhões de casos novos e 12 milhões de mortes (PARKIN; BRAY; DEVESA, 2001).

Dados do Instituto Nacional de Câncer – INCA (BRASIL, 2007) indicam que, no Brasil, as estimativas para o ano de 2010, apontam 489.270 casos novos de câncer, 236.240 para o sexo masculino e 243.030 para o sexo feminino. O câncer de pele não melanoma é o mais incidente na população brasileira (114 mil casos novos), seguido pelos tumores de mama feminina (49 mil), próstata (49 mil), pulmão (27 mil), colon e reto (27 mil), estômago (22 mil) e colo de útero (19 mil). Os tumores mais incidentes no sexo masculino, excluindo-se o câncer de pele não-melanoma, são os de próstata, pulmão, estômago e intestino. No sexo feminino, destacam-se os tumores de mama, colo de útero, colon e pulmão (Gráfico 4).

Ressalta-se que Nardi e outros (2005) demonstraram que 69,4% das neoplasias prostáticas diagnosticadas em serviços do SUS, no estado de São Paulo, eram confinadas à próstata.

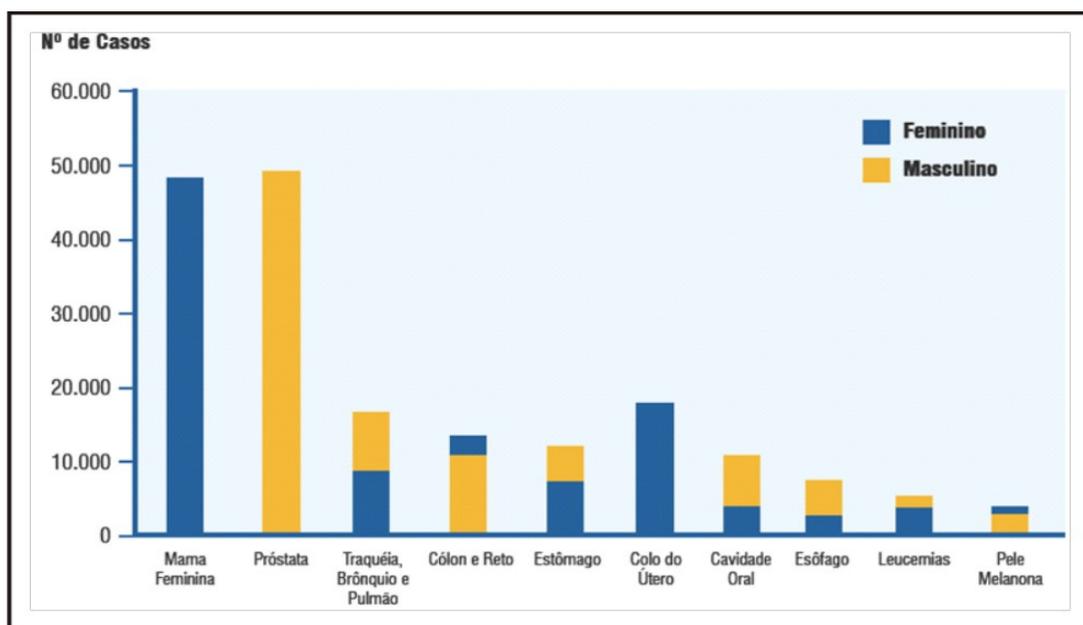


Ilustração 4. Gráfico: Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, exceto pele não melanoma
Fonte: Brasil (2007)

O aumento observado nas taxas de incidência do câncer de próstata pode ser parcialmente justificado pela evolução dos métodos diagnósticos, pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida do brasileiro.

A transição epidemiológica e demográfica em nosso país mostra que a mortalidade proporcional por câncer vem aumentando nas últimas décadas no Brasil, em conjunto com o aumento das mortes por doenças cardiovasculares e causas externas e diminuição das mortes por doenças infecto-parasitárias (Gráficos 5 e 6).

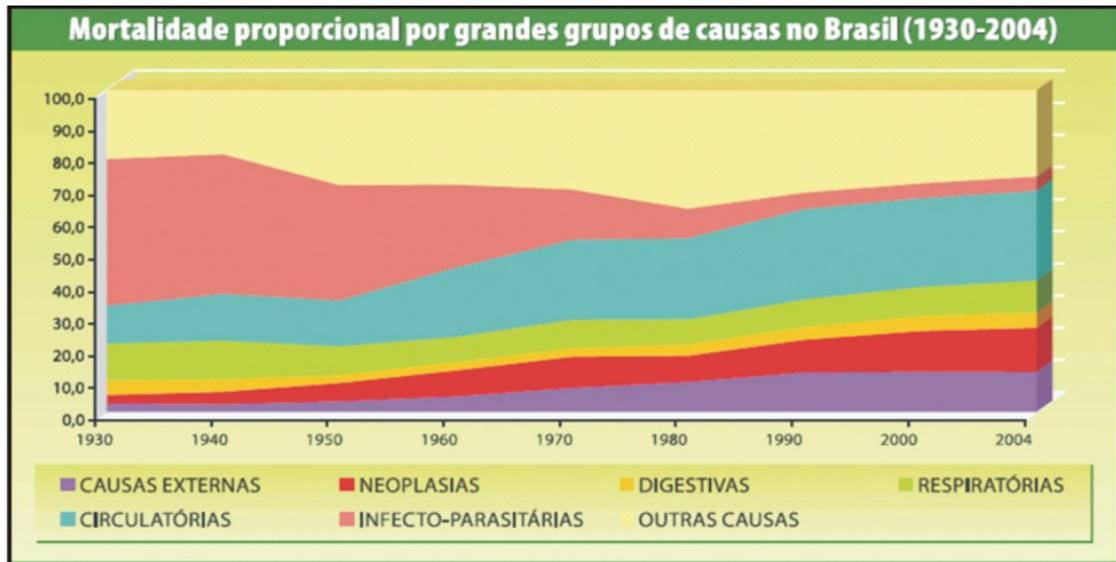


Ilustração 5. Gráfico: Mortalidade proporcional por grandes grupos de causas no Brasil (1930-2004)

Fonte: Mendonça, Noronha e Almeida (2006)



Ilustração 6. Gráfico: Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil (2004)

Fonte: Mendonça, Noronha e Almeida (2006)

Quanto à mortalidade, em 2004, o Brasil registrou 141 mil óbitos por neoplasia. Câncer de pulmão, próstata e estômago, foram as principais causas de morte por câncer em homens; mama, pulmão e intestino, as principais na mortalidade feminina por câncer (BRASIL, 2002a).

Na comparação com as mulheres, as taxas de mortalidade apontam para um maior risco entre os homens. Em ambos verifica-se uma tendência de crescimento na última década, o que pode estar refletindo um aumento real na incidência do câncer no país. Entretanto, no mesmo período, ocorreu uma melhora na qualidade das informações sobre mortalidade, o que se constata pela redução da mortalidade por causas mal definidas.

No Gráfico 7, a seguir, observa-se entre os homens um crescimento das taxas de mortalidade para câncer de pulmão, próstata e intestino e uma diminuição para o câncer de estômago.

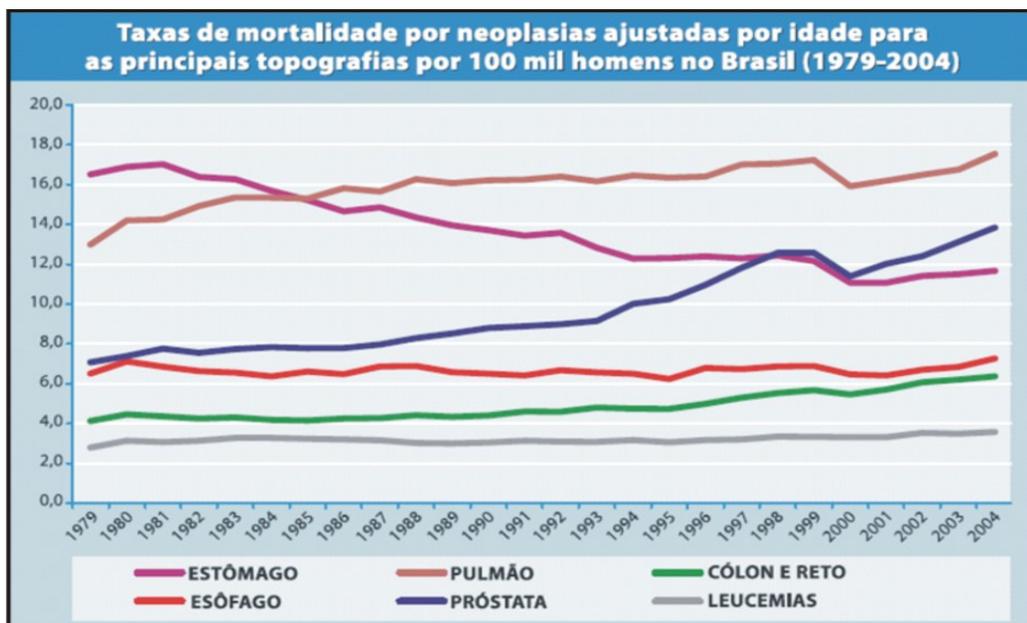


Ilustração 7. Gráfico: Taxas de mortalidade por neoplasias ajustadas por idade para as principais topografias por 100 mil homens no Brasil (1979-2004)

Fonte: Mendonça, Noronha e Almeida (2006)

1.3 Estadiamento do câncer de próstata

O estadiamento tem por objetivo avaliar a extensão da doença, identificando se o tumor está confinado a glândula prostática ou se já ultrapassou a mesma, se estendendo para cápsula e vesículas, ou produzindo metástases em linfonodos e à distância, usualmente os ossos.

Uma vez que todos os tratamentos com intenção curativa estão relacionados com complicações importantes, é fundamental selecionar os casos que tenham chance de cura, ou seja, àqueles com tumor restrito à próstata.

A avaliação diagnóstica pré-tratamento, no paciente portador de câncer de próstata, deve incluir no mínimo (EPSTEIN et al., 1994; D'AMICO et al., 2001):

- PSA sérico (Antígeno prostático específico: é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas e que se eleva nos casos de câncer da próstata e em algumas doenças benignas, como a hipertrofia prostática e a prostatite);
- Biópsia do tumor com informação sobre o tipo histológico e o score de Gleason (Uma indicação do grau de diferenciação histológica do tumor, os tumores são graduados de 1 a 5 baseado no grau de diferenciação glandular e estrutura arquitetural. O grau 1 representa a aparência mais bem diferenciada e o grau 5 o mais pobremente diferenciado. O score consiste no somatório dos dois tipos predominantes) (BRASIL, 2002b);
- Toque retal por médico experiente, para descartar achados compatíveis com doença localmente avançada (extensão extra prostática ou invasão de vesículas seminais).

Ressonância magnética endorectal, tomografia computadorizada de abdome e cintilografia óssea são usados em casos selecionados para avaliação de extensão extra-prostática, linfonodos pélvicos e implantes ósseos, quando há suspeita clínica.

O estadiamento TNM (BRASIL, 2004) é o método mais comum de se estadiar o câncer de próstata. A sigla que dá o nome ao sistema TNM representa os três grandes grupos que são avaliados no estadiamento: o tumor, os linfonodos e a metástase à distância (ANEXO A). Ele pode ser clínico, designado pela letra “c” ou patológico, designado pela letra “p”. O estadiamento clínico se baseia no toque retal e ultrassonografia trans-retal, enquanto que o patológico provém da avaliação da

peça operatória da prostatectomia radical. Um homem que tenha um nódulo palpável em um lado da glândula, mas cuja biópsia tenha encontrado câncer em ambos os lobos, permanece no estadiamento clínico T2, mesmo que a biópsia tenha demonstrado doença mais extensa. Lesões impalpáveis que são visíveis ao ultrassom, são melhor designadas como T2 do que T1c (AUGUSTIN et al., 2003).

Recentemente, uma revisão sobre esse sistema de estadiamento propôs a incorporação no mesmo do *score de Gleason* à biópsia e do PSA sérico pré tratamento (ROACH et al., 2007).

No momento, esses fatores são usados, em conjunto com o estadiamento clínico do tumor (estádio "T"), para a criação de modelos preditivos conhecidos como normogramas, capazes de prever, com intervalo de confiança de 95%, o estágio patológico. Os valores de cada uma das três variáveis (PSA, Gleason e estágio T) são combinados, por regressão logística, fornecendo probabilidades de ocorrência de cada um dos seguintes desfechos patológicos: câncer confinado ao órgão, extensão extra capsular, invasão de vesículas seminais e metástase para linfonodos (SANTOS, 2008).

O normograma mais utilizado na prática clínica é o de Partin (ANEXO B). As informações fornecidas por esses normogramas permitem a estratificação dos pacientes em grupos de risco para recorrência após prostatectomia ou radioterapia, através da combinação dos três fatores prognósticos, PSA, Gleason e estágio T, conforme descrito a seguir (D'AMICO et al., 1998):

- Baixo risco: estádios T1c ou T2a, PSA \leq 10ng/ml e Gleason \leq 6. Esses pacientes têm taxas acima de 85% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos;
- Risco intermediário: estágio T2b ou PSA entre 10 e 20ng/ml ou Gleason 7. Esse grupo tem 50% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos;
- Alto risco: estágio T2c ou PSA $>$ 20ng/ml ou Gleason \geq 8. Possuem 33% de sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos.

1.4 Opções terapêuticas no câncer de próstata localizado

As opções terapêuticas padronizadas para o câncer localizado da próstata são: a observação vigilante, a prostatectomia radical, a braquiterapia e a radioterapia externa. Não existem estudos clínicos randomizados que demonstrem a superioridade de algum desses métodos nesse espectro de pacientes (ALIBHAI; KLOTZ, 2004). Somente um estudo prospectivo randomizado comparou prostatectomia radical com a observação vigilante em homens com câncer de próstata clinicamente localizado, demonstrando um ganho na sobrevida global favorecendo os pacientes submetidos à cirurgia (HOLMBERG et al., 2002).

As questões mais importantes a serem consideradas na escolha do tratamento incluem:

- O estado geral do paciente, idade e comorbidades. Idade e comorbidades podem ser usadas para estimar a expectativa de vida em 10 anos, um ponto de referência amplamente citado para administrar um tratamento definitivo ao paciente com câncer localizado da próstata (WALZ et al., 2007);
- O grau histológico do tumor (score de Gleason) e o PSA sérico;
- O estadiamento clínico da doença e a probabilidade do tumor estar confinado à glândula prostática e, portanto, potencialmente curável (PARTIN et al., 1997);
- Os resultados esperados relacionados a cada forma de tratamento,
- Os efeitos colaterais relacionados a cada tratamento, incluindo os efeitos na qualidade de vida do paciente (SANDA et al., 2008).

1.4.1 Observação vigilante

A observação vigilante consiste no acompanhamento do paciente, mediante a realização de exames periódicos, e prevê a instituição de alguma forma de tratamento, em circunstâncias específicas, onde a progressão da doença fica evidente (WARLICK et al., 2006). Não há consenso sobre a melhor maneira de se

fazer o seguimento dos pacientes. Alguns especialistas recomendam o acompanhamento com anamnese, exame físico, toque retal, e dosagens periódicas do PSA (KLOTZ, 2005).

A principal vantagem dessa abordagem é a falta dos efeitos colaterais relacionados às outras opções terapêuticas, o que não quer dizer que esses pacientes não possam vir a sofrer de sintomas decorrentes da progressão local da doença que se assemelham a efeitos colaterais dos tratamentos, como por exemplo, impotência sexual e retenção urinária.

A indicação de observação vigilante no manuseio do paciente com câncer de próstata permanece indefinida. A intenção é a de selecionar casos muito favoráveis, de evolução muito lenta, que incidem numa faixa etária avançada em que, muito provavelmente, o paciente virá a falecer por outras causas. Em 2007, Thompson e colaboradores sugeriram, em conjunto com a American Urological Association, que essa seria uma das formas apropriadas de se tratar o paciente portador de câncer de próstata de risco baixo ou intermediário, independente da idade (THOMPSON et al., 2007). Entretanto eles também recomendaram que os pacientes fossem informados a respeito dos resultados dos estudos randomizados escandinavos, que demonstraram superioridade da prostatectomia radical quando comparada à observação, em termos de: risco de recidiva, morte relacionada ao câncer e sobrevida global.

Muitos consideram que pacientes com idade de 60, 65 anos ou mais, e que tenham comorbidades associadas que possam limitar sua expectativa de vida a menos de 10 anos, e homens saudáveis entre 65 e 70 anos que tenham um exame de toque retal normal, e alta probabilidade de ter doença clinicamente insignificante, sejam bons candidatos à observação vigilante. Eles devem ter um score de Gleason ≤ 6 , menos de três fragmentos comprometidos na biópsia com 50% ou menos de envolvimento tumoral em cada fragmento, e ascensão lenta do PSA sérico (EPSTEIN et al., 1994).

A orientação do National Comprehensive Cancer Network sugere que a conduta expectante é uma opção razoável para os pacientes de baixo risco, e aqueles de risco intermediário cuja expectativa de vida seja inferior a 10 anos (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2010).

Em pacientes mais jovens a conduta expectante deve ser evitada, uma vez que há o respaldo do estudo escandinavo.

Vale ressaltar que, dentre as opções de tratamento para o câncer de próstata localizado, a observação vigilante é a única que não tem intenção curativa.

1.4.2 Prostatectomia radical

A prostatectomia radical pode ser realizada por via retropúbica ou transperineal, laparoscopicamente ou com assistência robótica. Todas as estratégias devem prever uma linfadenectomia pélvica seletiva com o intuito de descartar a presença de metástase em linfonodos pélvicos não diagnosticados por nenhum método de imagem. O acesso mais frequentemente utilizado é o retropúbico. Em casos selecionados pode ser feita a preservação do feixe vaso-nervoso (*nerve-sparing*) com a intenção de preservar a potência e a continência.

Independente da técnica utilizada, a probabilidade de cura depende da experiência do cirurgião (VICKERS et al., 2007).

Essa forma de tratamento é mais utilizada em pacientes mais jovens, com bom estado geral e sem comorbidades importantes. Isso pode gerar um viés de seleção na comparação com os resultados da radioterapia, que tende a tratar pacientes mais idosos e com mais comorbidades, situação em que se quer evitar os riscos da anestesia e da laparotomia.

A seleção dos pacientes é de fundamental importância na avaliação dos resultados das séries cirúrgicas. Pacientes bem selecionados, com alta probabilidade de doença confinada à glândula prostática, têm sobrevida livre de recidiva bioquímica em torno de 85% em 10 anos, superior à pacientes com doença mais extensa. A Tabela 1 mostra uma compilação de resultados de prostatectomia, correlacionando com os achados histopatológicos de doença além da próstata. (ZINCKE et al., 1994; AMLING et al., 2000).

Tabela 1. Compilação de resultados da prostatectomia radical em 4 grandes centros e sua correlação com extensão patológica da doença

VARIÁVEIS	WASHINGTON UNIVERSITY (1)	BAYLOR (2)	JOHNS HOPKINS (3)	CLEVELAND CLINIC (4)
<i>Segmento em anos</i>	7	10	10	08
<i>Sobrevida livre de recidiva bioquímica, todos os pacientes no segmento</i>	81	73	68	76
<i>Estadiamento patológico</i>				
OC (EC-)	81	92	85	92
EC+, M-	76	–	–	77
EC+, M+	57	–	–	50
VS+	26	33	43	34
Linfonodo positivo	19	16*	0	0

Legenda: Taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica após prostatectomia radical por características patológicas: OC: confinada ao órgão, EC: extensão extracapsular, M: margens cirúrgicas, VS: vesícula seminal; * sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos; (1) Catalona, et al., 1998; (2) Eastham; Scardino, 1999; (3) Walsh et al., 1994; (4) Clark et al., 2001

A estratificação dos pacientes em grupos de risco, de acordo com estágio, score de Gleason e antígeno prostático específico (D'AMICO et al., 2001), permitiram uma melhor comparação entre os resultados dos tratamentos cirúrgico e radioterápico.

A definição de recidiva bioquímica após cirurgia também é importante. Como na prostatectomia radical todo tecido prostático é removido durante a cirurgia, qualquer PSA detectável no pós-operatório indica tecido prostático residual, que presumivelmente, representaria tumor residual (RAVERY, 1999). Se o PSA sérico nunca cai a níveis indetectáveis, ou se eleva rapidamente após a cirurgia, isso traduz possivelmente a presença de doença sistêmica (POUND et al., 1997). Em contraste, se os níveis permanecem indetectáveis por dois a quatro anos e depois se elevam gradualmente, a probabilidade de uma recorrência isolada no leito operatório prostático é maior (PARTIN et al., 1994).

O valor absoluto do PSA que indica doença residual ou recorrente varia amplamente na literatura. Alguns trabalhos consideram qualquer PSA detectável

após a cirurgia, outros um único valor maior que 0,4 ou 0,5 ng/ml e ainda outros, dois valores consecutivos maiores ou igual a 0,2 ng/ml (AMLING et al., 2001).

A cirurgia requer hospitalização por tempo variável e algum tempo de convalescença antes que o paciente possa retornar as suas atividades normais, o que pode ser um inconveniente para alguns pacientes.

Os efeitos adversos relacionados à prostatectomia radical de maior preocupação são aqueles decorrentes dos danos ao esfíncter urinário e nervos penianos e que resultarão em incontinência urinária (ANEXO C) e impotência sexual, respectivamente. Desse modo a cirurgia com técnica de “*nerve-sparing*” pode amenizar a intensidade de ambas as complicações (SANDA et al., 2008). No entanto, é oportuno considerar que a frequência dessas complicações depende também da habilidade do cirurgião.

De acordo com uma série da Johns Hopkins Hospital, as taxas de incontinência urinária foram da ordem de 8% (STEINER; MORTON; WALSH, 1991). No entanto, em outros hospitais da mesma comunidade, as taxas de incontinência urinária podem chegar a 22% (MURPHY et al., 1994). A taxa de preservação de potência sexual após a prostatectomia radical, de acordo com a experiência da Johns Hopkins, foi de 68%, sendo maior nos pacientes com idade inferior a 50 anos (91%), em comparação àqueles com idade entre 50 e 60 anos (75%), 60 e 70 anos (58%) e acima de 70 anos (25%) (STEINER; MORTON; WALSH, 1991).

A experiência com prostatectomia retropúbica assistida por robótica é crescente. Em uma das maiores séries da literatura com 2.766 pacientes operados e com seguimento de 22 meses, a taxa de recorrência por PSA foi de 7,3%. A perda sanguínea média foi de 100mL e 96,7% dos pacientes obtiveram alta hospitalar dentro das primeiras 24 horas da cirurgia (BADANI; KAUL; MENON, 2007). Quando o acesso cirúrgico é por via perineal, a incontinência fecal é um possível efeito adverso.

1.4.3 Radioterapia externa

A radioterapia externa é realizada por um equipamento chamado acelerador linear, que se movimenta ao redor do paciente emitindo raios gama direcionados à

glândula prostática, por diferentes ângulos. Não requer hospitalização e o paciente pode manter suas atividades normais durante o tratamento. É realizada diariamente, cinco vezes por semana, durante 7 a 8 semanas, o que constitui um inconveniente para muitos pacientes.

As técnicas de radioterapia evoluíram muito nas últimas duas décadas. Emergiram alguns conceitos que melhoraram de forma significativa os resultados com essa forma de tratamento.

Um deles foi o escalonamento da dose de radioterapia, possível devido ao surgimento de uma nova tecnologia: a radioterapia conformacional em 3 dimensões. A racionalidade dessa abordagem consiste no conceito de que aumentando a dose de radioterapia, aumenta-se também a probabilidade de controle local da doença, entretanto os tecidos normais próximos ao tumor, reto e bexiga, sofreriam com esse excesso de dose. Isso foi solucionado com a tecnologia de radioterapia conformacional em 3 dimensões, que permitiu um melhor direcionamento da radiação à próstata, pelo planejamento computadorizado utilizando a tomografia computadorizada.

O progresso em restringir e aplicar altas doses de radiação à próstata continuou com o surgimento de duas novas tecnologias: intensidade modulada de radioterapia (IMRT) e radioterapia guiada por imagem (IGRT) que possibilitaram aumentar ainda mais a dose de radioterapia por incorporar conceitos como o planejamento inverso e a correção dos movimentos da próstata durante o tratamento.

Vários estudos randomizados demonstram que doses mais elevadas de radioterapia, acima de 78Gy, resultam em claro aumento de sobrevida livre de recorrência bioquímica e em alguns estudos, de sobrevida global (PEETERS et al., 2006; VALICENTI et al., 2000; ZIETMAN et al., 2005). Em pacientes portadores de doença de baixo risco, as taxas de curabilidade entre as modalidades locais são superponíveis, e não existem evidências claras de que a prostatectomia radical seja superior à RT externa conformacional ou à braquiterapia, em grande parte pelo excelente prognóstico apresentado por este grupo de pacientes. Portanto, na escolha do tratamento local a ser realizado deve-se ponderar principalmente os efeitos colaterais de cada estratégia, seus custos e a preferência do paciente.

A radioterapia pode produzir sintomas relacionados à toxicidade aguda e/ou tardia. Os efeitos agudos são aqueles que surgem durante o tratamento e que

normalmente desaparecem após 4 a 8 semanas. Podem ser urinários (disúria, aumento da frequência urinária) ou intestinais (diarréia, tenesmo).

Os efeitos mais temidos são os tardios, que ocorrem de 6 meses a 2 anos após o término do tratamento e são graduados de 0 a 5 segundo sua intensidade pelo Radiation Therapy Oncology Group – RTOG (ANEXO D).

A toxicidade urinária tardia, que pode se manifestar como disúria e hematúria, é incomum, incluindo a incontinência que ocorre raramente (ANEXO D).

A toxicidade retal tardia, comumente chamada de retite actínica, tem incidência que se relaciona com a dose e o campo de radiação utilizados, portanto as taxas dessas complicações vêm reduzindo em função da possibilidade técnica de restringir o campo de radioterapia. Os sintomas incluem diarréia, tenesmo e presença de muco e sangue nas fezes, e em casos mais severos retorragia, úlcera ou estenose retal.

De um modo geral podemos dizer que, a prostatectomia radical produz maiores taxas de incontinência urinária (14 versus 4%) e disfunção erétil (79 versus 63%) quando comparada à radioterapia externa. Em contrapartida, pacientes tratados com radioterapia externa apresentam maiores taxas de alteração de hábito intestinal, dor e sangramento retal e hemorroidário (POTOSKY et al., 2004).

A disfunção erétil tende a se agravar com o tempo após a radioterapia, e a literatura sugere que se a dose de radiação ao bulbo peniano for restringida, o risco de impotência radio-induzida reduz significativamente (BUYOUNOUSKI et al., 2004). A disfunção erétil causada pela radioterapia responde melhor ao tratamento medicamentoso com sildenafil¹ e similares, quando comparado com a disfunção erétil em pacientes prostatectomizados (INCROCCI et al., 2001).

A radioterapia com feixe de prótons, nêutrons e íons de carbono, teria o benefício teórico de ionizar mais os tecidos e, portanto produzir melhor efeito radiobiológico, o que seria traduzido por melhor controle local e maior taxa de cura. Os trabalhos que estudam essa forma de radioterapia estão em andamento e no Brasil não dispomos desses equipamentos.

¹ Medicamento anti-impotência, inibidor da fosfodiesterase-5, que atua na disfunção erétil.

1.4.4 Braquiterapia

Braquiterapia (do grego braqui=curto e terapia=tratamento) é o nome dado a uma modalidade de radioterapia em que fonte radioativa é colocada próxima ou em contato direto com o tumor a curta distância. Existem essencialmente duas formas de braquiterapia no tratamento do câncer de próstata: os implantes intersticiais temporários e os permanentes.

Os implantes temporários são realizados mediante a introdução de cateteres na próstata, por via perineal, guiados por algum método de imagem, usualmente ultrasonografia transretal ou tomografia computadorizada. Após cálculo por sistema de planejamento computadorizado, esses cateteres são conectados a um equipamento que expõe uma fonte radioativa, o iridium 131, que irá percorrer os cateteres fazendo paradas por determinado tempo conforme indicado pelo sistema de planejamento. Após emitir a radiação prescrita, a fonte é recolhida para o interior do equipamento. Como todo o comando é por controle remoto, evita-se a exposição da equipe médica à radiação. Esse tratamento é chamado de braquiterapia de alta taxa de dose, porque deposita uma dose alta de radiação num curto período de tempo. Em função disso, para que se alcance o efeito radiobiológico desejado, ele precisa ser realizado em múltiplas frações, geralmente de 4 a 6 num período de dois a três dias. Neste período, o paciente tem que permanecer internado e imóvel, para não ocorrer deslocamento dos cateteres introduzidos no períneo. A principal indicação dessa forma de braquiterapia é como método de administrar dose de reforço após radioterapia externa em pacientes portadores de doença localmente avançada e, portanto não é alvo do nosso interesse nesse estudo.

Os implantes definitivos são também realizados mediante a introdução de agulhas na próstata por via perineal, guiadas por ultrasonografia transretal ou tomografia computadorizada. Posteriormente cerca de cem sementes radioativas de Iodo 125 ou Paládio 103 são introduzidas através dessas agulhas, que são então retiradas deixando as fontes radioativas definitivamente no interior da glândula prostática. Essas sementes, que medem cerca de 5mm de comprimento e 1mm de diâmetro, são de baixa taxa de dose e permanecerão emitindo radiação por aproximadamente 8 meses (no caso do Iodo 125) e após esse período se tornam inertes, mas permanecem no interior da glândula. O paládio se caracteriza por um decaimento mais rápido, e em 4 meses já emitiu quase a totalidade da dose. Em

função dessa característica, ele é o preferido para tratar tumores que se multiplicam mais rapidamente ou de alto grau.

Outra grande vantagem dessa forma de implante é a baixa energia média das sementes, o que traduz curta penetração da radiação e rápida queda da dose nas imediações da glândula, poupando os órgãos adjacentes como reto e bexiga além de não haver necessidade de medidas de rádio-proteção, como o isolamento do paciente.

O implante definitivo é realizado em centro cirúrgico, em uma única inserção, sob anestesia geral ou raquianestesia e demora cerca de 90 minutos. O tempo previsto de hospitalização é de 24 horas e em 1 semana o paciente já está apto a retornar a suas atividades normais.

Os resultados obtidos com a braquiterapia vêm melhorando com o decorrer do tempo, em função do refinamento da técnica, que permite maior precisão na colocação das sementes, evitando pontos de super e/ou subdosagem no interior da glândula; e também em função da seleção de pacientes pelo critério de estratificação de risco.

Pacientes com próstata muito volumosa (acima de 50 gramas), não são bons candidatos à braquiterapia, pois a interferência do arco pubiano não permite um bom acesso para a distribuição adequada das sementes no interior da glândula. Da mesma forma, pacientes com história progressiva de ressecção transuretral (RTU) da próstata, têm contra indicação relativa ao implante. Dependendo da extensão e tempo decorrido da RTU, a falta de tecido prostático próximo à uretra, pode causar um excesso de dose na mesma, aumentando o risco de incontinência urinária (NAG et al., 1999).

Embora a braquiterapia pareça ser um tratamento moderno, ela foi inicialmente descrita no início do século passado, por Barringer (1917), utilizando agulhas de radium. Na década de 70, o *Memorial Hospital* liderou uma técnica em que as sementes eram colocadas na próstata por via retropúbica e a mão livre, o que gerava uma distribuição inadequada das sementes na próstata e, por conseguinte, resultados ruins (WHITMORE JR; HILARIS; GRABSTALD, 1972). Na década de 80, com o surgimento da ultrasonografia transretal, foi possível implantar as sementes por via perineal sob visualização do ultrassom (HOLM et al., 1983). Desde então a precisão na colocação das sementes vem aumentando, pelo

desenvolvimento de equipamentos e softwares capazes de indicar com exatidão, o local mais adequado para a colocação das sementes.

Se por um lado, esse refinamento da técnica produziu melhora dos resultados, por outro tornou esse procedimento extremamente caro.

Embora não exista na literatura estudos randomizados comparando a braquiterapia com a cirurgia e a radioterapia externa no tratamento do câncer de próstata, estudos retrospectivos que comparam essas modalidades terapêuticas demonstram resultados semelhantes no paciente de baixo risco, com sobrevida livre de recidiva bioquímica em 12 e 15 anos girando em torno de 85%. (CROOK et al., 2001; D'AMICO et al., 1998; RAGDE et al., 2000)

Os efeitos adversos imediatos são decorrentes, num primeiro momento, da inflamação e edema da glândula causada pela introdução das agulhas, e num segundo momento, pelo efeito da radiação na próstata. Com isso a uretra é pressionada e surgem sintomas urinários irritativos e/ou obstrutivos. Esses sintomas, que se iniciam logo após o implante, são frequentes, podem durar 12 meses e na maioria das vezes, são bem controlados com o uso de alfa bloqueadores e anti inflamatórios (CESARETTI; STONE; STOCK, 2003; MERRICK et al., 2003).

O percentual de homens que, submetidos ao implante definitivo, evolui com retenção urinária e requerem cateterismo vesical é de 6%. Os pacientes mais propensos a fazer retenção são aqueles com próstata mais volumosa e já com sintomas urinários importantes antes do implante (MABJEESH et al., 2007). A ressecção transuretral para tratar a retenção urinária após a braquiterapia, deve ser evitada, até que a dose terapêutica de radiação tenha sido deliberada e também com o intuito de minimizar a possibilidade de incontinência urinária (NAG et al., 1999).

Os efeitos adversos tardios incluem sintomas irritativos urinários, que podem permanecer por 12 a 24 meses após implante e são os mais comumente observados. Já a incontinência ou retenção urinária, assim como a estenose de uretra, são raras. Os efeitos tardios sobre o intestino, descritos como a ulceração ou sangramento retal são raríssimos.

O impacto da braquiterapia de próstata na potência sexual tem sido avaliado em vários trabalhos. Uma metanálise sobre as taxas de disfunção erétil após tratamento do câncer localizado da próstata, concluiu ser a braquiterapia o

tratamento que produz melhores taxas de preservação da função erétil a curto prazo (ROBINSON; MORITZ; FUNG, 2002).

A função erétil é somente um componente do ciclo de resposta sexual masculino, o desejo sexual, a ejaculação e o orgasmo não foram avaliados nessa metanálise. Há relatos de hematospermia, ejaculação seca e dor à ejaculação após braquiterapia. (FINNEY et al., 2005).

A utilização da braquiterapia no tratamento do câncer localizado da próstata vem aumentando. Comparado com 1995, quando 4% dos homens americanos com câncer localizado faziam braquiterapia, em 1999 36% deles receberam a braquiterapia isolada ou conjunto com outros tratamentos (ZELEFSKY et al., 2004).

Embasados na literatura e em nossa experiência pessoal, concluímos que a braquiterapia com sementes de Iodo 125 é um método atraente para o tratamento dos pacientes com câncer de próstata de baixo risco, em função de ser um procedimento pouco invasivo, com morbidade baixa e não limitante, bem tolerada inclusive por pacientes idosos e em más condições clínicas, com resultados semelhantes aos da cirurgia e radioterapia externa e com elevadas taxas de preservação de potência.

O Brasil começou a fazer braquiterapia em junho de 1998, o primeiro implante foi realizado na cidade de São Paulo. Atualmente, existem 11 serviços que oferecem regularmente a braquiterapia como opção de tratamento para o câncer de próstata, e cinco serviços que a fazem esporadicamente. Dos que oferecem frequentemente, oito se localizam na região sudeste, sendo quatro em São Paulo, dois no Rio de Janeiro e dois em Minas Gerais.

Embora o Brasil já disponibilize a braquiterapia há 10 anos, em nossa pesquisa encontramos somente 2 publicações a respeito do assunto: Tese de doutorado da UFRJ em 2003 (PENNA, 2003) e Dissertação de mestrado da UFMG em 2003 (CARDOSO, 2003).

Em função do acima exposto, pretendemos comparar os resultados e efeitos colaterais da braquiterapia, com um tratamento padrão tradicional, a prostatectomia radical, numa coorte hospitalar de pacientes com câncer de próstata localizado.

1.5 Como avaliar os resultados

A seleção do desfecho a ser utilizado na comparação dos resultados entre as diversas modalidades terapêuticas é fonte de vieses. Os desfechos baseados no PSA, como sobrevida livre de recidiva bioquímica, pode enviesar os resultados a favor da radioterapia. Isso porque antes de um paciente ser considerado como falha à radioterapia, ele tem primeiro que alcançar o PSA nadir, nome que se dá ao PSA mais baixo após tratamento, o que pode demorar de um a dois anos. Contrariamente pacientes operados alcançam o PSA nadir em um a dois meses, portanto as falhas no PSA são mensuráveis mais precocemente (D'AMICO, 2002). Além disso, dependendo da definição adotada de falha bioquímica à radioterapia, a interpretação dos resultados pode ser alterada (KUPELIAN et al., 2006).

Existem duas definições mais usadas de falha a radioterapia: uma definida por consenso em 1996 pela *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), consiste em três elevações consecutivas do PSA após alcançar o PSA nadir, sendo a data da falha escolhida como a metade do tempo entre o PSA nadir e a primeira elevação do PSA, ou qualquer elevação grande o suficiente que justifique o início de algum tratamento (AMERICAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY CONSENSUS PANEL, 1997). Uma segunda conferência de consenso foi realizada em 2005 e resultou na definição de recidiva de Phoenix: qualquer elevação de 2ng/ml ou mais a partir do PSA nadir (ROACH et al., 2006). Finalmente, somente uma pequena parte dos pacientes que têm recidiva bioquímica morre em decorrência do câncer de próstata.

Isso leva à crença de que a sobrevida seria o único desfecho confiável para avaliar a superioridade de algum dos tratamentos na doença localizada (ABDALLA; BASU; HELLMAN, 2002). Por outro lado, o tempo de duplicação do PSA após o tratamento, é um parâmetro crescentemente validado para identificar os homens cuja falha bioquímica após tratamento, será traduzida em morte pelo câncer de próstata. Esse conceito já foi bem estudado no seguimento após cirurgia (FREEDLAND et al., 2007), porém menos validado após radioterapia externa (VALICENTI et al., 2006) e ainda não validado após braquiterapia (CIEZKI et al., 2006).

Uma possível explicação para o tempo de duplicação do PSA ter menor valor após radioterapia externa ou braquiterapia, se encontra no conceito de “PSA bounce” , ou quicar do PSA, fenômeno que pode ocorrer após esses tratamentos, e que consiste em pequenas elevações transitórias do PSA (BOGGS, 2006).

Outro fator que deve ser considerado na comparação se relaciona à seleção: pacientes mais jovens e com melhor saúde global predominam nas séries cirúrgicas, enquanto que pacientes mais idosos e com comorbidades associadas são preferencialmente indicados para radioterapia externa ou braquiterapia.

Em consonância com toda a literatura a respeito do assunto, utilizaremos como desfecho, a sobrevida livre de recidiva bioquímica para comparar prostatectomia radical com braquiterapia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Comparar duas modalidades terapêuticas: a prostatectomia radical e a braquiterapia no tratamento de pacientes com câncer de próstata, atendidos em Hospital da rede privada de Juiz de Fora-MG, no período compreendido entre Janeiro de 2002 e dezembro de 2005.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes da coorte em estudo;
- Determinar a sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos dos pacientes da coorte estudada, tratados com prostatectomia radical ou braquiterapia;
- Definir o tempo para alcançar o PSA nadir nos pacientes tratados com braquiterapia.

3 MÉTODOS

3.1 População de estudo

Foram avaliados todos os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata de riscos baixo, intermediário e alto submetidos à prostatectomia radical ou à braquiterapia em serviço de referência da rede privada, no município de Juiz de Fora- MG, no período compreendido entre janeiro de 2002 a dezembro de 2005.

Segundo a classificação de D'Amico, são considerados de baixo risco aqueles pacientes com: PSA \leq 10ng/ml, escore de *Gleason* \leq 6 e estadiamento \leq T2a, risco intermediário pacientes com estágio T2b ou PSA entre 10 e 20ng/ml ou *Gleason* 7 e alto risco os pacientes com PSA $>$ 20ng/ml, escore de *Gleason* $>$ 7 e estágio \geq T2c (D'AMICO et al, 1998).

Foram considerados critérios de exclusão para a braquiterapia, conforme recomendação da American Brachytherapy Society: próstatas volumosas \geq 50g em função da dificuldade de implantar as sementes por interferência do arco pubiano; ressecção trans-uretral (RTU) prévia, ampla e/ou recente devido ao maior risco de incontinência urinária; expectativa de vida menor que 10 anos, em especial naqueles com *Gleason* 2 a 4; estadiamento clínico T3 ou T4 ao exame digital, ultrasonografia ou ressonância magnética; *Gleason* entre 8 e 10ng/ml, PSA $>$ 20 ng/ml ou evidência de doença extra-prostática (NAG et al., 1999).

3.2 Área de realização do estudo

Juiz de Fora é hoje o segundo polo assistencial em Saúde do Estado de Minas Gerais e polariza uma população estimada em 1.500.000 habitantes da Macrorregião Sudeste de Minas Gerais. Além disso, pela proximidade geográfica com o Rio de Janeiro, atrai usuários daquele Estado em grande número, particularmente, para procedimentos de alta complexidade como cirurgia oncológica, quimio e radioterapia.

3.3 Coleta de dados e instrumentos

Os casos submetidos à cirurgia e à braquiterapia foram provenientes apenas de registros de serviço da rede privada do município, uma vez que a braquiterapia ainda não é oferecida pela rede pública no Brasil. Os dados foram colhidos do prontuário dos pacientes e foi feita uma reavaliação clínica com nova dosagem de PSA.

Foram coletados os seguintes dados desses pacientes:

- Referentes ao indivíduo: idade, naturalidade, local de residência, data de nascimento, uso ou não de hormonioterapia, presença ou não de RTU prévia, sintomas urinários e retais, potência sexual prévia ao tratamento;
- Referentes ao tumor: data do diagnóstico, tipo histológico, score de Gleason, um ou ambos os lobos positivos, n. de fragmentos comprometidos/total estudado na biópsia, percentual de tumor na amostra, presença ou não de invasão perineural e angiolinfática, PSA, estadiamento TNM clínico;
- Referentes à braquiterapia: data do tratamento, volume da próstata, n. de sementes planejadas, n° de sementes implantadas, dose prescrita;
- Referentes à cirurgia: data do tratamento, estadiamento patológico, tempo de internação;
- Referentes aos resultados da intervenção: os pacientes foram submetidos à reavaliação clínica. Foi solicitada atualização na dosagem de PSA.
- Os pacientes foram contatados através de correspondência ou telefonema para reavaliação clínica após termo de consentimento.

Os dados foram coletados e armazenados em banco de dados do programa EPI-INFO versão 3.4.3.

Para a proposta dessa análise adotou-se como conceito de falha bioquímica à braquiterapia, o definido por consenso em 1996 pela American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), que consiste em três elevações consecutivas do PSA após alcançar o PSA nadir, sendo a data da falha escolhida como a metade do tempo entre o PSA nadir e a primeira elevação do PSA, ou qualquer elevação grande o suficiente que justifique o início de algum outro

tratamento (AMERICAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY CONSENSUS PANEL, 1997).

Para os pacientes operados, adotou-se como conceito de falha bioquímica a obtenção de qualquer PSA maior ou igual 0,4 ng/ml (AMLING et al., 2001).

3.4 Tratamento e análise dos dados

As diferenças na distribuição das principais variáveis da população de estudo em relação ao tipo de modalidade terapêutica utilizada foram avaliadas por meio do teste “qui quadrado”, sendo consideradas significativas aquelas com $p < 0,05$.

Para análise de sobrevida, foi considerada, como evento, a recidiva bioquímica. O início do tempo de observação para cada indivíduo (t_0) foi definido como a data da intervenção (cirurgia ou braquiterapia). A data limite para introdução de pacientes no estudo foi dezembro de 2005 e os indivíduos foram avaliados considerando no mínimo 24 meses de seguimento.

Dos pacientes não localizados para a reavaliação clínica foram utilizados os dados do prontuário. Os pacientes em que os dados do prontuário não se apresentaram disponíveis, por perda de seguimento ou óbito, foram considerados como censura. A verificação do óbito se processou também por busca ativa no SIM.

As funções de sobrevida foram calculadas empregando-se o método de Kaplan-Meier agrupando-se os pacientes segundo a intervenção realizada. O teste de Log-rank foi empregado para comparação das funções de sobrevida para cada intervenção.

Fatores associados ao desfecho foram avaliados utilizando-se os *hazard ratios* (HR) com intervalos de confiança de 95%, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox.

3.5 Considerações éticas

O presente estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF e aprovado nos termos do parecer n. 049/2009 (ANEXO E). Todos os pacientes entrevistados assinaram, previamente, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todas as informações obtidas serão estritamente confidenciais e serão utilizadas apenas para a produção de conhecimento científico (APÊNDICE A).

4 RESULTADOS

Os resultados do estudo se apresentam na forma de 2 artigos, que serão submetidos à avaliação para publicação em periódicos:

- Artigo 1: IMPLANTE PERMANENTE DE SEMENTES DE IODO 125 E PROSTATECTOMIA RADICAL EM PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA: análise comparativa de uma coorte de base hospitalar.
- Artigo 2: IMPLANTE COM SEMENTES DE IODO 125 EM PORTADORES DE CÂNCER INICIAL DA PRÓSTATA: avaliação do controle bioquímico em 5 anos em uma coorte de base hospitalar.

Uma complementação dos resultados encontrados estão apresentados no Apêndice B.

**Artigo 1. IMPLANTE PERMANENTE DE SEMENTES DE IODO 125 E
PROSTATECTOMIA RADICAL EM PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA:
análise comparativa de uma coorte de base hospitalar.**

**PERMANENT SEED IMPLANTATION AND RADICAL PROSTATECTOMY IN
PATIENTS WITH PROSTATE CANCER: a comparative analysis of hospital-
based cohort.**

FERREIRA, Adriana SSF. Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital
Universitário, Serviço de Oncologia. Rua Catulo Breviglieri SN, Bairro Santa
Catarina, CEP 36036-110 - Juiz de Fora, MG- Brasil

TEIXEIRA, Maria Teresa B. Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de
Medicina, Departamento de Saúde Coletiva. Campus Universitário Martelos, CEP
36036-900 – Juiz de Fora, MG - Brasil.

GUERRA, Maximiliano R. Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de
Medicina, Departamento de Saúde Coletiva. Campus Universitário Martelos, CEP
36036-900 – Juiz de Fora, MG - Brasil.

LOPES, Humberto E. Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de
Medicina, Departamento de Cirurgia. Campus Universitário Martelos, CEP 36036-
900 – Juiz de Fora, MG - Brasil.

Endereço para correspondência:

Adriana de Souza Sérgio Ferreira
Rua São Sebastião 1590 – Bairro Santa Helena
Juiz de Fora – MG CEP 36015-410
Tel: (55) 32- 3217-6729
E-mail: adssf@uol.com.br

RESUMO

O câncer de próstata é a neoplasia mais incidente no homem brasileiro, desconsiderando-se os tumores de pele não melanoma. Com o advento do antígeno prostático específico (PSA), esses tumores vêm sendo diagnosticados em estágios cada vez mais iniciais. As modalidades terapêuticas, com intenção curativa, existentes para o câncer inicial da próstata são: a prostatectomia radical, a radioterapia externa e a braquiterapia. Embora amplamente disponível e popular nos Estados Unidos, no Brasil poucos serviços dispõem dessa forma de tratamento. Esse estudo representa a experiência de um hospital privado de Minas Gerais-Brasil com o Implante de sementes de Iodo 125 por via transperineal, em pacientes portadores de câncer de próstata. Os resultados são comparados com os de pacientes submetidos à prostatectomia radical no mesmo hospital. **Métodos:** A população estudada foi composta por 129 pacientes tratados em Hospital da rede privada de Minas Gerais, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2005. Sessenta e cinco (65) pacientes foram submetidos à braquiterapia e 74 à cirurgia. Todos os casos tiveram registro do antígeno prostático específico (iPSA), escores de *Gleason* à biópsia e estadiamento clínico anterior ao tratamento. O tempo médio de seguimento foi de 56,1 meses para os pacientes implantados e 26,6 meses para os pacientes operados. A recidiva bioquímica foi definida como níveis de $PSA > 0,4 \text{ ng/ml}$ para os casos de prostatectomia radical e três elevações consecutivas de PSA para os pacientes implantados (ASTRO). Para estudo do efeito do tratamento na sobrevida livre de recidiva bioquímica foram geradas curvas de *Kaplan-Meier*, e teste de *log-rank* foi usado para determinar diferenças entre as curvas. A influência de múltiplas variáveis na sobrevida livre de progressão de PSA, como *Gleason*, estadiamento, iPSA e idade foram estimados por regressão de *Cox*. **Resultados:** A sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRb) em 5 anos para toda a coorte foi de 69% (IC95%:58,18-77,45). Quando estratificada por tratamento, a sobrevida dos pacientes submetidos à braquiterapia (79,70%) foi superior à dos pacientes operados (44,30%) $p\text{-valor}=0,0056$. Na análise multivariada, os fatores preditores independentes de recorrência foram iPSA (HR=2,91; IC95%:1,32-6,42), escore de *Gleason* (HR=2,18; IC95%:1,00-4,81) e a modalidade de tratamento (HR=2,61; IC95%:1,18-5,75). **Conclusão:** No presente estudo, o risco de falha bioquímica foi maior nos pacientes submetidos à cirurgia, em relação aqueles que realizaram a

braquiterapia. Os níveis séricos de PSA inicial e o escore de *Gleason* à biópsia prostática foram fatores preditores independentes de recorrência. As elevadas taxas de falha bioquímica nos pacientes operados talvez se justifiquem pela discrepância entre o estadiamento clínico e o patológico.

Palavras chave: Câncer de próstata. Implante de sementes de Iodo 125. Prostatectomia radical

ABSTRACT

The prostate cancer is the malign neoplasia of highest incidence in the Brazilian man, with an estimate of approximately 52 thousand new cases for the year of 2010.. Due to the PSA screening, this neoplasia is being diagnosed in earlier stages than before, when the tumor is still confined to the prostatic gland and therefore, curable. The most effective treatment for the patient with prostate cancer is a reason for intense debate. The options include: vigilant observation, radical prostatectomy, external radiotherapy and brachytherapy. The choice is determined by a variety of factors which includes the experience of the institution, the doctor's opinion, the patient's preference and his general condition, the availability of resources and, finally, the results and side effects attributed to each treatment. Brachytherapy is a treatment which is gaining a growing adhesion by patients and doctors due to its comfort: it is a slight invasive method when compared to surgery, it does not need laparotomy and with fast return of the patient to his routine activities. Although widely available and popular in the United States, in Brazil the first brachytherapy was performed in June 1998, and currently there are only 11 services which offer this kind of treatment.

Objectives: To determine biochemical relapse-free survival in a hospital cohort of patients with prostate cancer, submitted to brachytherapy or radical prostatectomy.

Methods: the study population comprised 129 consecutive patients treated in a private hospital of the State of Minas Gerais-Brazil, between January 2002 to December 2005. Sixty-four patients were submitted to brachytherapy and 65 to surgery. All cases had register of the prostatic specific antigen (iPSA), Gleason score and clinic staging previous to the treatment. The biochemical relapse has been defined as PSA levels 0.4ng/ml or greater for the radical prostatectomy cases and three consecutive rising of PSA for the implanted patients (ASTRO). For the study of the effect of the treatment on biochemical relapse-free survival Kaplan-Meier curves

were generated, and log rank test was used to determine the differences among the curves. The influence of multiple variables in the biochemical relapse-free survival as age, initial PSA, Gleason score and staging, was estimated by Cox regression.

Results: The average follow-up time was 56.1 months for the implanted patients and 26.6 months for the operated patients. The survival period free from biochemical relapse in 5 years for the entire cohort was 69% (IC95%:58,18-77,45) being the survival period free from biochemical relapse in 5 years of 79,70% (IC95%: 66,87-87,99) for the implanted patients and 44,30 (IC95%: 23,28-63,47) for the operated patients ($p=0,0056$). The multivariate analysis, including all cases, showed the IPSA (HR=2,91,IC95%:1,32-6,42), gleason score (HR=2,18;IC95%:1,00-4,81), and the type of treatment (HR=2,61,IC95%:1,18-5,75) as independent recurrence predictors. The age and clinic stage were not independent predictors for the failure.

Conclusion: The rates of biochemical failure were higher among the patients submitted to radical prostatectomy for the prostate localized cancer. We found as an explanation for such fact the stage progression as well as histological progression when we compared the evaluation of the operatory piece with the clinic staging and biopsy.

Keywords: Prostate cancer. Brachytherapy. Biochemical relapse-free survival.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia mais incidente no homem brasileiro, desconsiderando-se os tumores de pele não melanoma. O aumento nas taxas de incidência dessa neoplasia no Brasil ao longo dos anos tem sido relacionado ao aumento da expectativa de vida da população, à evolução dos métodos diagnósticos e à melhoria da qualidade dos sistemas de informação do país.³ Em função do rastreamento com o Antígeno Prostático Específico (PSA), essa neoplasia vem sendo diagnosticada em estádios cada vez mais precoces, quando o tumor está confinado à glândula prostática e, portanto potencialmente curável.²³

As modalidades terapêuticas, com intenção curativa, existentes para o câncer inicial da próstata são: a prostatectomia radical, a radioterapia externa e a braquiterapia (implante). A incerteza sobre o melhor tratamento se reflete na falta de uma recomendação definitiva pela *American Urological Association* (AUA)³² e pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)²⁶ em qualquer categoria de risco do câncer de próstata. Estão sendo publicados diversos estudos que apontam para resultados semelhantes entre as três formas de tratamento, em portadores de câncer de próstata de baixo risco.^{13,14,22}

É nesse contexto que a braquiterapia tem emergido como uma opção atraente de tratamento nesse grupo de pacientes, uma vez que, é uma modalidade terapêutica minimamente invasiva e capaz de fornecer taxas de controle bioquímico semelhantes às da prostatectomia radical e radioterapia externa.²²

Embora amplamente disponível e popular nos Estados Unidos, a braquiterapia teve início em junho de 1998 no Brasil, sendo o primeiro implante realizado na cidade de São Paulo. Atualmente, existem no país apenas 11 serviços que oferecem regularmente a braquiterapia como opção de tratamento para o câncer de próstata, e cinco serviços que a fazem de forma esporádica. Entre os que oferecem freqüentemente, oito se localizam na região sudeste, sendo quatro no Estado de São Paulo, dois no município do Rio de Janeiro e dois no estado de Minas Gerais.

Embora o Brasil já disponibilize a braquiterapia há 12 anos, ainda são poucas as publicações sobre o tema. Essa série representa a experiência de um hospital privado de Minas Gerais com o Implante de sementes de Iodo 125 por via transperineal, guiado por ultrassonografia transretal para tratamento de pacientes

portadores de câncer de próstata. Os resultados obtidos foram comparados com os de pacientes submetidos à prostatectomia radical no mesmo hospital e período de estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte de base hospitalar não-concorrente.

Área de realização do estudo

Juiz de Fora é hoje o segundo pólo assistencial em Saúde do Estado de Minas Gerais e polariza uma população estimada em 1.500.000 habitantes da Macroregião Sudeste de Minas Gerais. Além disso, pela proximidade geográfica com o Rio de Janeiro, atrai usuários daquele Estado em grande número, particularmente, para procedimentos de alta complexidade como cirurgia oncológica, quimio e radioterapia.

Seleção dos pacientes

Foram avaliados os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, submetidos à braquiterapia ou à prostatectomia radical em serviço de referência da rede privada, em um município de Minas Gerais, no período compreendido entre janeiro de 2002 a dezembro de 2005.

A opção por um tipo de tratamento (braquiterapia *versus* cirurgia) foi uma decisão tomada pelo paciente e pelo médico, após esclarecimento para o paciente sobre ambos os procedimentos terapêuticos.

Para a braquiterapia, foram considerados critérios de exclusão, conforme recomendação da *American Brachytherapy Society*: próstatas volumosas $\geq 50g$ em função da dificuldade de implantar as sementes por interferência do arco pubiano, ressecção transuretral (RTU) prévia ampla e/ou recente, devido ao maior risco de incontinência urinária, estadiamento clínico T3 ou T4 ao exame digital, ultrassonografia ou ressonância magnética; Gleason entre 8 e 10ng/ml; PSA > 20 ng/ml ou evidência de doença extra-prostática.^{24,32}

Pacientes portadores de próstatas acima de 50g receberam inicialmente três meses de hormonioterapia (bloqueio LHRH) com o objetivo de reduzir o volume da

próstata e, posteriormente, foram submetidos ao implante.^{17,21} Pacientes com RTU prévias e consideradas antigas (há mais de um ano) e/ou pequenas (com pelo menos um centímetro de próstata periuretral) foram incluídos na análise.²⁴ Três pacientes com estágio clínico T3, que possuíam idade superior a 75 anos e elevado risco cirúrgico, se recusaram a realizar radioterapia externa e foram implantados após a realização de ressonância magnética endorectal que não demonstrou invasão extracapsular pela neoplasia.

Todos os pacientes foram avaliados por meio de anamnese, exame físico, toque retal e PSA sérico anterior ao tratamento (iPSA). O estadiamento clínico foi baseado no toque retal e, quando clinicamente indicado, acrescido de radiografia do tórax, cintilografia óssea, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética da pelve. Foi utilizada a 6ª edição do TNM 2002 para estadiamento dos pacientes.³

Considerações sobre procedimentos adotados segundo modalidade terapêutica

Braquiterapia

O pré-planejamento para a braquiterapia foi feito utilizando-se as dimensões da próstata obtidas por ultrassonografia transretal (USTR), a fim de determinar a atividade total requerida do isótopo para cada paciente. O implante foi realizado no centro cirúrgico do referido hospital, com o paciente em posição de litotomia dorsal, mediante raquianestesia. Antes da realização do implante, os pacientes foram submetidos à fixação da bolsa escrotal, cateterismo vesical e preparo intestinal.

O planejamento intra-operatório foi feito após a obtenção do volume prostático no momento do implante, obtido por imagens sequenciais da próstata, da base ao ápice, com intervalos de 5mm, adquiridas por USTR com sonda biplanar (*B&K, Naerum, Denmark*). A atividade total a ser implantada foi determinada por um normograma,³¹ em função do volume prostático. O número de sementes a serem implantadas foi calculado dividindo-se a atividade total requerida pela atividade de cada semente na data do implante.

As agulhas foram posicionadas de forma a depositar 75% da atividade na periferia da glândula e 25% no seu interior, para obter o padrão de carregamento periférico modificado, poupando-se assim, a uretra. O posicionamento das agulhas, com cerca de 1cm de intervalo, foi guiado pela USTR que permite a visualização da próstata nos planos transversal, longitudinal e oblíquo. Além disso, essas agulhas

podiam ser movidas pela próstata sob visualização constante permitindo a colocação precisa de sementes. As sementes foram implantadas na próstata com aplicador de *Mick (Mick Nuclear, the Bronx, New York)* sob visualização do USTR e em alguns casos com auxílio de fluoroscopia. A dose prescrita foi de 144Gy (*Task Group [TG] 43*).^{4,25} O radioisótopo utilizado em todos os pacientes foi o Iodo 125, *Oncoseed Model 6711* da Oncura. A atividade das sementes de Iodo 125 variou de 0,29 mCi a 0,465 mCi, sendo a atividade a média de 0,392 mCi. Nenhum paciente dessa série de casos recebeu radioterapia externa antes ou após a braquiterapia.

Cirurgia

Os pacientes submetidos à prostatectomia radical foram operados no mesmo hospital, conforme técnica descrita por Walsh.³⁵ Após incisão infraumbilical e acesso ao espaço retropúbico, foi realizada a dissecação dos linfonodos pélvicos (linfadenectomia). A seguir, após exposição da próstata, realizou-se a abertura da fáscia endopélvica com ligadura e secção do complexo venoso dorsal. Em seguida procedeu-se a dissecação da uretra e secção da mesma. A próstata então foi dissecada retrogradamente, preservando ou não o feixe vaso-nervoso conforme o estadiamento clínico-cirúrgico. Finalmente, foi realizada a secção do colovesical com a remoção da próstata e hemostasia. A anastomose vesicouretral foi realizada sob um cateter uretral que permaneceu por 10 a 12 dias. A duração média de hospitalização foi de três dias.

Seguimento

Os pacientes submetidos à braquiterapia foram acompanhados com exame físico e dosagens séricas de PSA, com intervalo de 3-6 meses nos três primeiros anos de seguimento e a cada 6-12 meses, a partir do quarto ano de seguimento. A média de dosagens de PSA nesse grupo foi de 8,5 por paciente. Com relação aos pacientes operados, por apresentarem um seguimento menos frequente, foram avaliados aqueles que apresentavam pelos menos uma dosagem anual de PSA no período de acompanhamento e, para esse grupo, o número médio de PSA's dosados foi de 2,8 por paciente. O número total de PSA's avaliados foi de 735.

O seguimento médio para os pacientes submetidos à braquiterapia foi de 56,1 meses e para aqueles submetidos à cirurgia foi de 26,6 meses.

Os dados referentes ao seguimento foram obtidos a partir dos prontuários médicos e complementados por meio de contato com o paciente ou seu médico de referência, quando necessário.

Tratamento e Análise dos dados

O desfecho estudado foi a sobrevida livre de recidiva bioquímica (falha).

Para a proposta dessa análise, foi adotado como conceito de falha bioquímica à braquiterapia, o definido por consenso em 1996 pela *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), que consiste em três elevações consecutivas do PSA após alcançar o PSA nadir (PSA mais baixo após o tratamento), sendo a data da falha considerada como a metade do tempo entre o PSA nadir e a primeira elevação do PSA, ou qualquer elevação grande o suficiente que justifique o início de algum outro tratamento.¹⁰

Para os pacientes submetidos à prostatectomia radical considerou-se como falha bioquímica a obtenção de qualquer PSA maior ou igual 0,4 ng/ml.² Os pacientes operados que necessitaram receber algum tratamento de resgate no decorrer do seguimento clínico, como radioterapia no leito cirúrgico ou hormonioterapia, também foram considerados como falha. Neste caso, a data da falha foi a data do início do tratamento de resgate.

No momento da falha bioquímica, foram realizados cintilografia óssea, toque retal, USTR, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética na tentativa de se diagnosticar falha local e/ou sistêmica.

Para todos os casos avaliados, não foram considerados os valores do PSA sérico subsequentes à documentação de falha, de forma que a privação androgênica apropriada para recorrência não influenciasse os PSA's subsequentes daqueles pacientes. O valor do PSA no momento da falha foi mantido como o último PSA de registro daquele paciente.

Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico. Os pacientes que foram a óbito por causa não relacionada ao câncer de próstata ou ao seu tratamento foram censurados na data do óbito.

Os casos foram estratificados segundo a classificação de risco proposta por D'Amico e outros (2001), sendo considerados: baixo risco aqueles pacientes com PSA ≤ 10 ng/ml, escore de *Gleason* ≤ 6 e estadiamento $\leq T2a$; risco intermediário os

pacientes com estágio T2b, ou PSA entre 10 e 20ng/ml, ou *Gleason* 7; e alto risco os pacientes com PSA >20ng/ml ou escore de *Gleason* ≥ 8 ou estágio $\geq T2c$.¹⁵

As diferenças observadas na distribuição das variáveis do estudo, segundo a modalidade de tratamento, foram avaliadas pelo teste do Qui quadrado (χ^2), e quando necessário pelo teste exato de Fisher, considerando-se estatisticamente significativas aquelas com valor de $p \leq 0,05$. As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método de Kaplan-Meier,²⁰ com estimativas de curva de sobrevida para os pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo: idade ao diagnóstico (<65, ≥ 65 anos), iPSA (≤ 10 e >10 ng/ml), escore de Gleason (≤ 6 e >6), estágio clínico (T1-T2a e $\geq T2b$), modalidade terapêutica (braquiterapia versus cirurgia), estratificação de risco (baixo e intermediário/alto) e hormonioterapia neoadjuvante(sim ou não).^{16,22,29,30} O teste de log-rank foi utilizado para determinar diferenças entre as curvas referentes a cada variável.

Para a avaliação dos fatores prognósticos, foi empregado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se *hazard ratios* (HR) e correspondentes intervalos de 95% de confiança (IC 95%).¹¹ Para o modelo multivariado, foram selecionadas as variáveis que apresentaram HR com nível de significância $\leq 0,05$ e aquelas que, mesmo não atingindo o critério anterior, são consideradas relevantes na literatura especializada. A significância dos parâmetros dos modelos reduzidos foi verificada através do teste de razão de verossimilhança, e a proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de *Schoenfeld*.⁹

Foi utilizado o programa Epi Info 2000 (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Estados Unidos) para entrada e análise descritiva dos dados e o programa STATA versão 9.0, para análise de sobrevida e dos fatores prognósticos.

O estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (Parecer n. 049/2009).

RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 139 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão para o estudo, sendo que 10 destes foram excluídos posteriormente devido à falta de seguimento.

As principais características do grupo do estudo analisado estão contidas na Tabela 1. Os pacientes submetidos à prostatectomia radical possuíam idade que variou de 48 a 74 anos, sendo a idade média de 62,3 anos (desvio padrão 6,5). Já os pacientes tratados com braquiterapia tinham idade entre 54 e 85 anos, com idade média de 71,9 anos (desvio padrão 6,2), sendo, portanto, uma década mais velhos do que os pacientes operados ($p=0,0001$). A distribuição dos pacientes segundo nível sérico de iPSA, escore de *Gleason* e estadiamento foi semelhante nos dois braços do estudo: cirurgia e braquiterapia. Aproximadamente 90% da população de estudo possuíam estágio clínico $\leq T2a$ ao toque retal e 75% desta população tinham escore de *Gleason* à biópsia prostática ≤ 6 . Setenta e quatro por cento (74%) dos pacientes da braquiterapia e 71% dos pacientes da cirurgia possuíam PSA ≤ 10 ng/ml. O valor do PSA variou de 1,0 a 16ng/ml entre os pacientes submetidos à braquiterapia e 2,8 a 37ng/ml entre os pacientes submetidos à cirurgia. Somente quatro pacientes operados possuíam valores de PSA acima de 20ng/ml. O valor médio do PSA dos pacientes implantados foi de 6,9ng/ml, sendo de 8,2ng/ml entre os pacientes operados, já o PSA mediano foi de 5,6 e 6,4ng/ml entre os pacientes submetidos à braquiterapia e implante respectivamente. Ressalte-se que, embora 20% dos pacientes submetidos à braquiterapia tinham história de cirurgia prostática prévia, ressecção trans-uretral (RTU) ou cirurgia aberta, em todos os casos tais intervenções cirúrgicas foram consideradas antigas e pequenas,²⁴ não prejudicando a qualidade do implante. A hormonioterapia neoadjuvante foi realizada em 17% dos pacientes submetidos à braquiterapia, sendo indicada em pacientes com próstata ≥ 50 gramas e *Gleason* ≥ 7 . Entre os pacientes submetidos à prostatectomia radical somente um paciente (1,5%) recebeu hormonioterapia neoadjuvante e sete pacientes (10,8%) tinham história pregressa de RTU da próstata.

Tabela 1. Principais Características clínicas dos pacientes, segundo tratamento instituído. Juiz de Fora - MG, Brasil, 2002-2005

Variáveis	Braquiterapia n (%)	Cirurgia n (%)	Total n (%)	P-valor
<i>Faixa etária</i>				
<65 anos	11 (17,2)	37 (56,9)	48 (37,2)	0,000
≥65 anos	53 (82,8)	28 (43,1)	81 (62,8)	
<i>Gleason[#]</i>				
2-6	48 (75)	48 (73,8)	96 (74,5)	0,798*
7	13 (20,4)	14 (21,6)	27 (20,9)	
8-9	1 (1,5)	3 (4,6)	4 (3,1)	
<i>Estádio[#]</i>				
T1c	26 (40,6)	21 (32,4)	47 (36,4)	0,813*
T2a	32 (50)	36 (55,3)	68 (52,8)	
T2b	2 (3,2)	1 (1,5)	3 (2,3)	
T2c	1 (1,6)	2 (3,1)	3 (2,3)	
T3	3 (4,6)	4 (6,1)	7 (5,4)	
<i>iPSA ng/ml[#]</i>				
0-4.0	14 (21,9)	12 (18,5)	26 (20,2)	0,914
4.1-10	33 (51,6)	34 (52,3)	67 (51,9)	
>10	17 (26,5)	15 (23,1)	32 (24,8)	
<i>Risco</i>				
Baixo	41 (64,1)	41 (63,1)	82 (63,6)	0,679*
Intermediário	19 (29,6)	17 (26,2)	36 (27,9)	
Alto	4 (6,3)	7 (10,7)	11 (8,5)	

Legenda: # O total (n) de cada variável difere devido à ocorrência de dados ignorados; *Teste exato de Fisher; n = número; % = percentual

Entre os pacientes excluídos por falta de seguimento, um pertencia ao grupo da braquiterapia e era de baixo risco e nove pacientes pertenciam ao grupo da cirurgia, destes sete eram de baixo risco e dois de risco intermediário, segundo critério de estratificação de risco de D'Amico.¹⁵

As características anátomo-patológicas dos espécimes cirúrgicos encontram-se discriminadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características anátomo-patológicas dos espécimes cirúrgicos na população de estudo. Juiz de Fora - MG, Brasil, 2002-2005

Variáveis	Cirurgia n (%)
<i>Estádio patológico</i> [#]	
Órgão confinado	50 (76,9)
Extensão extra capsular	07 (10,8)
Invasão de vesículas	07 (10,8)
<i>Linfonodos</i> [#]	
Positivos	01 (1,5)
Negativos	63 (97)
<i>Margens cirúrgicas</i>	
Positivas	19 (29,2)
Negativas	46 (70,8)
<i>Gleason</i> [#]	
2-6	34 (52,3)
7	25 (38,5)
8-9	4 (6,2)

Legenda: # O total (n) de cada variável difere devido à ocorrência de dados ignorados; n = número; % = percentual

No que se refere às características anatomopatológicas dos espécimes cirúrgicos, somente 77% dos pacientes tinham doença confinada à glândula prostática na avaliação da peça operatória, embora o estadiamento clínico apontasse para 94% de doenças em estádios T1 e T2. Com relação ao escore de *Gleason*, houve subestimação do mesmo na biópsia quando comparado com a peça cirúrgica, uma vez que somente 17 (26,2%) pacientes tinham *Gleason* ≥ 7 à biópsia, enquanto que 29 (44,7%) possuíam este mesmo escore na peça operatória (Tabela 2).

Dezessete pacientes (26,6%) submetidos à prostatectomia necessitaram receber algum tratamento de resgate após a cirurgia (Tabela 3). O intervalo de tempo entre a cirurgia e o início deste tratamento de resgate variou de três a 47 meses, sendo o tempo mediano de 30 meses (percentil 25%: 6 meses e 75%: 38 meses).

Tabela 3. Tratamento de resgate para os casos submetidos à cirurgia. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2002-2005

Tratamento adjuvante [#]	Pacientes n (%)
Hormonioterapia	8 (12,5)
Radioterapia	9 (14,1)
Nenhum	46 (71,8)

Legenda: # O total (n) difere devido à ocorrência de dados ignorados; n = número; % = percentual

Entre os pacientes implantados, foi observado o uso de hormonioterapia como tratamento de resgate em 11 pacientes (17,2%), sempre no momento da falha bioquímica. A Tabela 4 documenta a situação clínica de todos os pacientes no último seguimento.

Tabela 4. Situação clínica dos pacientes no último seguimento. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2002-2005

Situação clínica	Braquiterapia n (%)	Cirurgia n (%)	Total n (%)
<i>SED*</i>	42 (65,6)	47 (72,3)	89 (68,9)
<i>Falha</i>			
↑PSA*	11 (17,2)	06 (9,2)	17 (13,2)
Resgate***	–	12 (18,5)	12 (9,4)
<i>Óbito</i>	11 (17,2)	–	11 (8,5)
Total	64 (100)	65 (100)	129 (100)

Legenda: * SED: Sem evidência de doença; **↑PSA: elevação do PSA, sem tratamento de resgate; ***Resgate: tratamento de resgate pós-operatório (radio e/ou hormonioterapia); n = número; % = percentual.

A falha à braquiterapia ocorreu em 11 pacientes, segundo o conceito de falha da ASTRO,¹⁰ o que correspondeu a 17,2% dos pacientes implantados. Todos os pacientes que falharam estavam vivos e em uso hormonioterapia ao término do seguimento, exceto um paciente que foi submetido à prostatovesicuclectomia e, a análise da peça operatória demonstrou linfonodos e vesículas seminais livres de neoplasia, próstata pauciglandular impedindo diferenciar efeito da radiação de neoplasia e impossibilitando a avaliação das margens cirúrgicas. Entre os pacientes em hormonioterapia para falha bioquímica, somente um desenvolveu metástase

óssea sendo instituída a quimioterapia, e outro paciente deste grupo faleceu por causa não relacionada à neoplasia (Infarto Agudo do Miocárdio).

O valor médio do PSA nadir entre os pacientes da braquiterapia foi de 0,14 ng/ml e 0,01 ng/ml entre os pacientes operados. O tempo médio para atingi-lo foi de 37 e 12 meses para os pacientes implantados e operados respectivamente.

Entre os pacientes operados, a falha ocorreu em 18 pacientes, o que representou 27,7% desse grupo. Em seis destes pacientes, houve ascensão do PSA e em 12 pacientes a falha foi identificada pela realização de tratamento de resgate no decorrer do seguimento (radio e/ou hormonioterapia).

Na avaliação dos pacientes que falharam ao tratamento observou-se que, 77,8% das falhas entre os pacientes operados possuíam Gleason ≥ 7 , 61,1% possuíam estágio patológico pT3 e o valor médio do iPSA foi de 17,6 ng/ml. Entre as falhas à braquiterapia, 54,5% tinham Gleason ≥ 7 ; 72,7% eram estágio clínico T2a/b e o valor médio do PSA entre os pacientes que falharam à braquiterapia foi de 9,66 ng/ml.

Com relação aos óbitos ocorridos entre os pacientes implantados, a maioria foi em decorrência de doença cardiovascular (73%), os demais foram devido à complicações de uma segunda neoplasia primária. Entre os pacientes que faleceram de doença cardiovascular, três usaram hormonioterapia neoadjuvante e um utilizou hormonioterapia adjuvante. Entre os pacientes operados, não foi constatado nenhum óbito, devendo ser ressaltado que o tempo seguimento e a idade desses pacientes eram menores quando comparados aos pacientes implantados.

O surgimento de uma segunda neoplasia primária foi pesquisado somente nos pacientes submetidos ao implante, tendo ocorrido em seis pacientes, o que correspondeu a 9,2% dos pacientes submetidos à braquiterapia. Destes três tiveram câncer de intestino, um de rim, um de pênis e um de cérebro.

A sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRb) em cinco anos, obtida pela método de Kaplan-Meier, para toda a coorte (129 pacientes), foi de 68,93% (IC 95%: 58,18-77,45). Observou-se sobrevida superior nos pacientes tratados com braquiterapia ($p = 0,0056$), pacientes com níveis séricos de iPSA inferiores a 10ng/ml ($p = 0,0032$) e pacientes com escore de Gleason ≤ 6 à biópsia prostática ($p = 0,0002$). A sobrevida também foi significativamente superior nos pacientes classificados como de baixo risco ($p=0,0000$). Embora os pacientes com idade

inferior a 65 anos e em estádios mais iniciais (T1-T2a) tenham apresentado melhores taxas de sobrevida, as diferenças não foram significativas. Pacientes que utilizaram hormonioterapia neoadjuvante apresentaram sobrevida menor porem sem diferença significativa quando comparados aos pacientes que não receberam este tratamento. As principais funções de sobrevida livre de recidiva bioquímica para as variáveis do estudo são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Funções de Sobrevida livre de recidiva bioquímica para as variáveis do estudo. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2002-2005

Variáveis	Sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos (IC 95%)*	p-valor**
<i>Tratamento</i>		
Braquiterapia	79,70 (66,87-87,99)	0,0056
Cirurgia	44,30 (23,28-63,47)	
<i>Idade</i>		
<65 anos	73,25 (53,13-85,80)	0,6386
≥65 anos	67,00 (53,58-77,34)	
<i>iPSA (ng/ml)</i>		
0-4	95,83 (73,92-99,40)	0,0032
4,1-10	71,07 (54,43-82,55)	
>10	51,63 (32,15-68,04)	
<i>Gleason</i>		
≤6	79,72 (67,51-87,75)	0,0002
≥7	42,41 (23,09-60,53)	
<i>Estádio</i>		
T1-T2a	72,04 (60,02-81,01)	0,2369
≥T2b	52,87 (25,32-74,40)	
<i>Classificação de risco</i>		
Baixo	84,19 (71,16-91,67)	0,0000
Intermediário	56,05 (36,02-72,03)	
Alto	20,45 (3,18-48,19)	
<i>Hormonioterapia neoadjuvante</i>		
Sim	63,49 (28,87-84,70)	0,4933
Não	70,39 (58,89-79,23)	

Legenda: * IC 95%: Intervalo de confiança de 95% ; **Teste de Log-rank para cada variável

As curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo estão representadas na Figura 1.

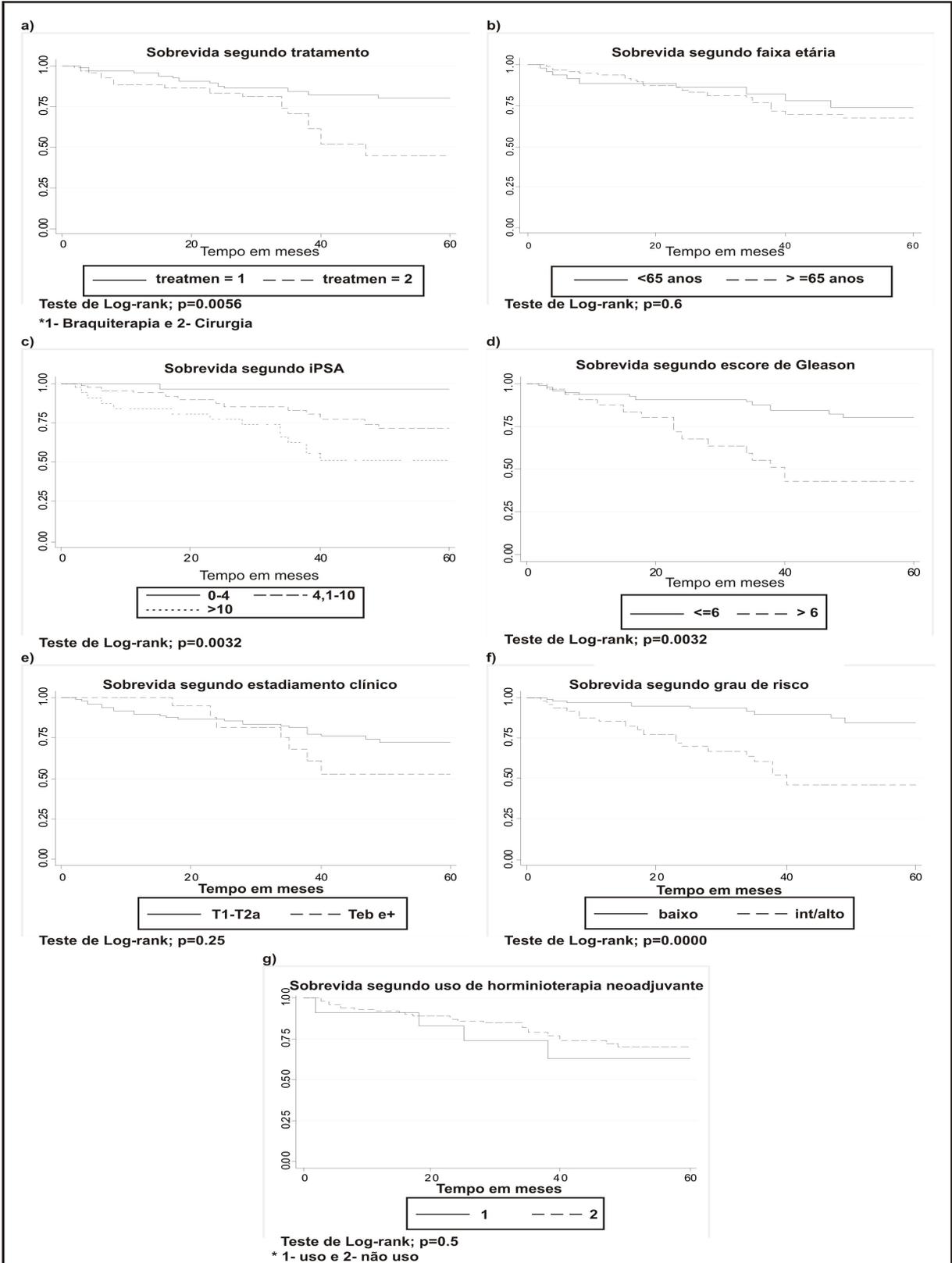


Figura 1. Curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo

Na análise multivariada, foram elaborados três modelos de riscos proporcionais de Cox, que são apresentados na Tabela 6. Para o processo de modelagem, foram selecionadas as variáveis consideradas relevantes e

significativas $p < 0,05$ (tratamento, iPSA, escore de *Gleason*, classificação do risco), as variáveis relevantes e com significância entre 0,05 e 0,2 (estádio) e àquelas apenas com relevância clínica (idade). A modalidade de tratamento foi fator prognóstico independente para a sobrevida livre de recidiva bioquímica nos três modelos considerados, sendo que também se apresentaram associados de forma independente ao desfecho em questão: a medida do iPSA nos modelos 1 e 2, e o grau de risco no modelo 3.

Tabela 6. Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2002-2005

Variáveis	HR Bruto (IC95%)	Modelo 1 HR Adj. (IC95%)	Modelo 2 HR Adj. (IC95%)	Modelo 3 HR Adj. (IC95%)
<i>Tratamento</i>				
Braquiterapia	1			
Cirurgia	2,78 (1,31– 5,89)	2,61 (1,18-5,75)	3,33 (1,41-7,88)	3,23 (1,41-7,38)
<i>Idade</i>				
<65 anos	1			
≥65 anos	1,21 (0,55-2,63)	–	1,91 (0,74-4,97)	1,80 (0,76-4,24)
<i>iPSA (ng/ml)</i>				
<10	1			
≥10	3,25 (1,55-6,84)	2,91 (1,32-6,42)	2,54 (1,11-5,78)	–
<i>Gleason</i>				
≤6	1			
>6	3,68 (1,77-7,66)	2,18 (1,00-4,81)	2,08 (0,93-4,65)	–
<i>Classificação de risco</i>				
Baixo	1			
Intermediário/alto	4,74 (2,16-10,38)	–	–	4,18 (1,89-9,23)

Legenda: * HR Bruto (IC 95%): *Hazard ratio* bruto (Intervalo de confiança de 95%) ; *HR Adj. (IC 95%): *Hazard ratio* ajustado (Intervalo de confiança de 95%)

Ressalte-se que todas as variáveis analisadas nos três modelos não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, segundo o resultado global do p-valor do teste de resíduos de *Schoenfeld*, e que o p-valor não foi estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis inseridas nos modelos considerados.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRb) em cinco anos para a população de estudo foi de 68,93% (IC95%: 58,18-77,45). A SLRb em cinco anos foi

significativamente superior ($p=0,0056$) para os pacientes tratados com braquiterapia 79,70% (IC95%: 66,87-87,99), quando comparada com àquela dos pacientes operados 44,30% (IC95%: 23,28-63,47). Na análise multivariada, o risco de falha bioquímica também se manteve maior nos pacientes submetidos à cirurgia, em comparação com aqueles que realizaram a braquiterapia, para todos os modelos considerados.

Esse resultado difere das publicações mais recentes da literatura especializada que, embora ainda não encontre respaldo em trabalhos prospectivos randomizados, sinaliza para resultados de SLRb em cinco, dez e quinze anos semelhantes entre a cirurgia, a radioterapia externa com doses superiores a 72Gy e a braquiterapia, em portadores de câncer de próstata de baixo risco.^{13,14,22} Estudos demonstram que, para os pacientes implantados, as taxas de SLRb são amplamente variáveis, de acordo com o critério de seleção utilizado, variando de 63% em 4 anos ($n=92$)³⁴ a 93% ($n=197$)⁵ em 5 anos. No que concerne aos pacientes operados, a SLRb também varia bastante em decorrência dos achados patológicos, sendo reportadas taxas globais de SLRb de 81% em 7 anos na *Washington University* (81% na doença órgão confinada, 76% e 57% quando há extensão extra capsular com margens cirúrgicas negativas e positivas respectivamente, 26% quando há invasão de vesículas seminais e 19% quando há comprometimento de linfonodos)⁶ e 76% em 8 anos na *Cleveland Clinic* (92% na doença órgão confinada, 77% e 50% quando há extensão extra capsular com margens cirúrgicas negativas e positivas respectivamente, 34% na invasão de vesículas seminais e 0% quando há comprometimento de linfonodos).⁸

Uma revisão sistemática sobre os efeitos da radioterapia no câncer de próstata realizada por *Sten Nilsson* e colaboradores em 2004 concluiu que não existem estudos randomizados que comparem os resultados da prostatectomia radical com a radioterapia externa e a braquiterapia em portadores de câncer de próstata de baixo risco. Entretanto, com o advento dos marcadores prognósticos amplamente aceitos para o câncer de próstata (PSA, escore de *Gleason* e estadió clínico-T) essas comparações se tornaram possíveis. Este autor concluiu que existe substancial documentação de grandes estudos uni e multi institucionais, para pacientes com categoria de baixo risco ($PSA < 10$, escore de *Gleason* ≤ 6 e estadió T $\leq T2b$), que mostram que o resultado da radioterapia externa e da braquiterapia é similar àquele da cirurgia.²⁷

Uma outra revisão sistemática realizada por *Juanita Crook* e colaboradores publicada em 2001, concluiu, da mesma forma que a pesquisa anteriormente mencionada, que as taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica, provenientes de estudos de coorte e série de casos, variaram consideravelmente de uma série para outra, dependendo do PSA, escore de *Gleason* e estágio T.¹³

Em nossa revisão da literatura, foi possível observar que, embora existam muitos trabalhos publicados, que analisam um grande número de casos, tais trabalhos são muito heterogêneos, uma vez que a técnica de braquiterapia empregada nos diversos centros é diferente, e a metodologia utilizada na comparação dos resultados entre cirurgia e braquiterapia também difere. Um bom exemplo disso é a exclusão ou não, na comparação de resultados, de pacientes operados que receberam tratamento adjuvante, uma vez que a inclusão de pacientes operados que receberam radio e/ou hormonioterapia pós-operatória pode enviesar os resultados a favor da cirurgia. Ressaltamos, então, a importância de se verificar a metodologia utilizada, antes de se falar em resultados obtidos.

Na tentativa de se encontrar uma possível justificativa para o resultado obtido, o qual favorece à braquiterapia, nos deparamos com o elevado escore de *Gleason* encontrado na peça operatória, quando comparado ao escore de *Gleason* encontrado à biópsia, no grupo de pacientes submetidos à cirurgia. Aproximadamente 26% dos pacientes operados apresentavam escore de *Gleason* ≥ 6 à biópsia prostática, enquanto que, na avaliação da peça operatória, cerca de 45% dos pacientes possuíam esse mesmo escore.

De acordo com a literatura, a evolução clínica de pacientes submetidos à prostatectomia radical é variável. O grau histológico de *Gleason* do adenocarcinoma prostático é um dos preditores mais fortes da agressividade biológica do câncer de próstata. Pacientes com escore de *Gleason* 5 a 6, mas com componente minoritário 4 ou 5, ou aqueles com escore de *Gleason* 7, mas com componente minoritário 5, apresentam maiores taxas de recorrência após prostatectomia radical.⁷

Analisando o escore de *Gleason* na peça operatória dos pacientes operados em nosso estudo, observamos que 46,1% apresentavam componente minoritário 4 ou 5 no escore de *Gleason*. Portanto uma maior agressividade histológica dos tumores entre os pacientes operados, talvez possa explicar os maiores índices de falha bioquímica ao tratamento cirúrgico.

Além do escore de *Gleason*, o prognóstico após a prostatectomia radical depende dos achados patológicos do tumor tais como: comprometimento de vesículas seminais e de linfonodos pela neoplasia, extensão extra-prostática e margens cirúrgicas.^{6,8} Neste estudo, as margens cirúrgicas estavam comprometidas em 29,2% dos casos, o que certamente também contribuiu para a maior falha bioquímica observada.

Esse estudo demonstrou que o valor do PSA inicial (antes do tratamento) e o escore de *Gleason* à biópsia prostática foram os principais fatores prognósticos independentes para sobrevida livre de recidiva bioquímica. De acordo com a literatura, o PSA inicial, o escore de *Gleason* e o estágio clínico T são considerados importantes fatores prognósticos.^{16,22,29} Destes, o nível de PSA é o mais objetivo e, atualmente, é considerado o determinante mais significativo do resultado.^{18,28,36} Embora o estágio clínico T seja descrito como importante fator prognóstico na literatura, este estudo não conseguiu demonstrar a relevância do estadiamento como determinante independente da sobrevida livre de recidiva. Tal fato possivelmente se justifica pelo pequeno tamanho da amostra e/ou pela subjetividade desta variável, cuja avaliação irá depender da experiência do médico examinador.

A idade média dos pacientes submetidos à braquiterapia neste estudo foi superior, 72 anos, quando comparada aos pacientes operados, 62 anos ($p=0,001$), colocando em evidência uma tendência que existe em nosso meio de indicar este tratamento somente para os pacientes mais idosos e que não podem ser operados. A idade do paciente é frequentemente considerada no momento da escolha do tratamento do paciente com câncer localizado da próstata.¹ Tanto este estudo quanto a literatura especializada têm demonstrado que a idade não impacta nos resultados da braquiterapia, que se mostra um tratamento com bons resultados em longo prazo, em pacientes com idade inferior a 60 anos.³⁰

Ocorreram 11 óbitos entre os pacientes da braquiterapia e nenhum óbito entre os pacientes operados. A idade média superior (71,9 *versus* 62,3 anos) e o tempo de seguimento maior (56,1 *versus* 26,6 meses) entre os pacientes submetidos à braquiterapia poderiam justificar tal achado. Destaca-se que nenhum paciente faleceu em decorrência da neoplasia, sendo que 73% dos óbitos foram em decorrência de doença cardiovascular, e os demais foram devidos a complicações de uma segunda neoplasia.

Todos os pacientes que falharam à braquiterapia estavam vivos e em uso de hormonioterapia (HMT) no último seguimento, sendo que somente um que exibia doença refratária à HMT desenvolveu metástase óssea e iniciou quimioterapia. Outro paciente desse grupo foi operado e não confirmou neoplasia na peça. Isso reforça a necessidade de um seguimento adequado ao relatar os resultados do PSA, para assegurar estimativas precisas da eficácia do tratamento e evitar intervenções desnecessárias.³³ Ao contrário da prostatectomia radical, em que o nível de PSA fica em geral indetectável pouco tempo após a cirurgia, após a radioterapia o nível de PSA cai lentamente, com tempo mediano para atingir o nadir de 27 meses.¹² Em aproximadamente 20% dos pacientes tratados com radioterapia (externa ou braquiterapia), o PSA pode se elevar temporariamente em cerca de 20 a 30% e depois cair, em um fenômeno chamado PSA *bounce* (rebote). A incidência do PSA *bounce* depende da definição, que varia desde uma elevação de pelo menos 0,1 ng/mL até 0,4 ng/mL. O conhecimento desse fenômeno é crítico para não levar ao erro de tratar o paciente como uma progressão de doença após radioterapia. Vale ressaltar que o fenômeno do PSA *bounce* não está associado a taxas inferiores de sobrevida.¹⁹

Um segundo tumor primário ocorreu em 9,2% dos pacientes implantados. Três tiveram câncer de intestino, 01 de rim, 01 de pênis e 01 de cérebro. A incidência de um segundo câncer, principalmente de bexiga ou reto, é uma preocupação potencial em pacientes submetidos à radioterapia para o câncer de próstata. Embora ambos, radioterapia externa e braquiterapia possam estar associados a um pequeno aumento na incidência de câncer, o risco de morrer de uma doença maligna secundária em 10 a 15 anos é muito pequeno e parece ser de uma magnitude semelhante à mortalidade peri-operatória associada à prostatectomia radical. O nível de risco foi demonstrado em uma série de 2.119 pacientes tratados com braquiterapia, em que apenas sete pacientes (0,3%) desenvolveram um câncer de reto ou bexiga.³⁰ Embora nesse estudo tenha se verificado uma elevada incidência de segundo tumor primário, na metade dos casos eles ocorreram em sítios distantes do local irradiado e, possivelmente, encontram-se mais relacionados com fatores genéticos, comportamentais e ambientais.

Respalado pelos resultados encontrados nesse estudo e na literatura especializada, concluímos que a braquiterapia se apresenta como um tratamento muito atrativo para os portadores de câncer de próstata de baixo risco, uma vez que

fornece excelente taxa de controle bioquímico da doença, sendo ao mesmo tempo menos invasivo e permitindo que o paciente retorne à suas atividades cotidianas mais rapidamente. No que se refere à menor taxa de falha bioquímica evidenciada nos pacientes tratados com braquiterapia nesta pesquisa, em relação aqueles submetidos à prostatectomia radical, tal constatação talvez possa se justificar, em parte, pelo critério de falha adotado neste estudo, uma vez que os critérios de falha considerados foram diferenciados segundo a modalidade de tratamento. Neste sentido, deve-se ressaltar que, no tocante à falha bioquímica considerada a partir da evidência de terapia de resgate nos pacientes operados, o intervalo de tempo entre a cirurgia e o início desta terapêutica foi superior a 12 semanas para todos os casos, com tempo mediano de 30 meses (percentil 25%: 6 meses; percentil 75%: 38 meses).

REFERÊNCIAS

1. Alibhai SM, Krahn MD, Cohen MM, Fleshner NE, Tomlinson GA, Naglie G. Is there age bias in the treatment of localized prostate carcinoma? *Cancer*. 2004 Jan 1;100(1):72-81.
2. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*. 2001 Apr;165(4):1146-51.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. *Estimativas 2010: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA;2009.
4. Beyer D, Nath R, Butler W, Merrick G, Blasko J, Nag S, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for clinical implementation of 1999 standards for (103) palladium brachytherapy. the clinical research Committee of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 47:273.
5. Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125Iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1995;154:1096-9.
6. Catalona, WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2428-34.

7. Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrlé R, et al. The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2911-7.
8. Clark PE, Levin HS, Kupelian PA, Reddy C, Zippe CD, Klein EA. Intermediate-term outcome with radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Prostate J* 2001; 3:118.
9. Cleves MA, Gould WW, Gutierrez RG. *Annn introduction to survival analysis using Stata*. College Station:Stata Press Corporation; 2002.
10. Consensus Statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37:1035.
11. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B*. 1972;34:187-189.
12. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, et al. Post-treatment PSA \leq 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology*. 1999 Dec;54(6):968-71.
13. Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M. Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ*. 2001 Apr 3;164(7):975-81.
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
15. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Aug;15(8):1049-59; discussion 1060-2, 1064-5, 1069-70,1073-5.
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *Urol*. 2001 Dec;166(6):2185-8.
17. Ebara S, Manabe D, Kobayashi Y, Tanimoto R, Saika T, Nasu Y, et al. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Acta Med Okayama*. 2007 Dec;61(6):335-40.
18. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate-specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy? *J Urol* 1993;149:516-8.
19. Horwitz EM, Levy LB, Thames HD, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, et al. Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific

- antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: a multiinstitutional pooled analysis. *Cancer*. 2006 Oct 1;107(7):1496-502.
20. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-500.
 21. Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A.. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2443-7.
 22. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):25-33.
 23. Lag R, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999*. National Cancer Institute. Bethesda; 2002.
 24. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 July 1;44(4):789-99.
 25. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group n^o 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys*, 1995;22:209.
 26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [cited 2010 April 05]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 27. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncologica* 2004;43(4):316-81.
 28. Pisansky TM, Cha SS, Earle JD, Durr ED, Kozelsky TF, Wieand HS, et al. Prostate-specific antigen as a pre-therapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 81. 1993;11:2158-66.
 29. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC, et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1997;80:442-53.
 30. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, Potters L. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1665-71; discussion 1671.

31. Stock RG, Stone NN, Wesson MF, DeWyngaert JK. A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three dimensional transperineal prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:219-25.
32. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007;177:2106.
33. Thompson A, Keyes M, Pickles T, Palma D, Moravan V, Spadinger I, et al. Evaluating the Phoenix definition of biochemical failure after (125)I prostate brachytherapy: Can PSA kinetics distinguish PSA failures from PSA bounces? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 2.
34. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:449-53.
35. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: Evolution of the surgical technique. *J Urol*, 1998;160:2418-24.
36. Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer: prostate-specific antigen and disease outcome. *Urology* 1995;45:476-83.

**IMPLANTE DE SEMENTES DE IODO 125 EM PORTADORES DE CÂNCER
INICIAL DA PRÓSTATA:
avaliação do controle bioquímico em 5 anos em uma coorte de base hospitalar**

**PERMANENT INTERSTITIAL SEED IMPLANTATION FOR PROSTATE CANCER:
FIVE YEAR BIOCHEMICAL RECURRENCE FREE SURVIVAL IN A HOSPITAL-
BASED COHORT**

FERREIRA, Adriana S.S.F. Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital Universitário, Serviço de Oncologia. Rua Catulo Breviglieri SN, Bairro Santa Catarina, CEP 36036-110 - Juiz de Fora, MG- Brasil

TEIXEIRA, Maria Teresa B. Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Coletiva. Campus Universitário Martelos, CEP 36036-900 – Juiz de Fora, MG - Brasil.

GUERRA, Maximiliano R. Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Coletiva. Campus Universitário Martelos, CEP 36036-900 – Juiz de Fora, MG - Brasil.

Endereço para correspondência:

Adriana de Souza Sérgio Ferreira
Rua São Sebastião 1590 – Bairro Santa Helena
Juiz de Fora – MG CEP 36015-410
Tel: (55) 32- 3217-6729
E-mail: adssf@uol.com.br

RESUMO

O câncer de próstata é a neoplasia visceral mais incidente no homem brasileiro. Com o advento do antígeno prostático específico (PSA), esses tumores vêm sendo diagnosticados em estágios cada vez mais iniciais. As modalidades terapêuticas, com intenção curativa, existentes para o câncer inicial da próstata são: a prostatectomia radical, a radioterapia externa e a braquiterapia. Embora amplamente disponível e popular nos Estados Unidos, a braquiterapia no Brasil teve início em junho de 1998, e atualmente existem 11 centros que a oferecem regularmente como opção de tratamento. Essa série representa a experiência de um hospital privado de Minas Gerais com o Implante de sementes de Iodo 125. Métodos: Foi incluído no estudo um total de 65 pacientes portadores de câncer localizado da próstata, submetidos à braquiterapia permanente e exclusiva, entre janeiro de 2002 a dezembro de 2005. Todos os pacientes tiveram registro dos escores de Gleason à biópsia, do antígeno prostático específico (iPSA) e do estadiamento clínico anterior ao tratamento. A recidiva bioquímica foi definida como três elevações consecutivas de PSA (ASTRO). Curvas de Kaplan Meier foram confeccionadas para calcular as taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica e teste de log rank aplicado para comparar a possível interferência de fatores clínico-patológicos na recorrência bioquímica. A influência de múltiplas variáveis na sobrevida livre de recidiva bioquímica, como PSA inicial, escore de Gleason, estágio e hormonioterapia neoadjuvante foram estimados por regressão de Cox. O tempo médio de follow-up foi de 56,1 meses. Resultados: A sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRb) em cinco anos para a população de estudo foi de 79,7% (IC 95%: 66,8 a 87,99). A SLRb em cinco anos foi significativamente superior ($p=0,0012$) para os pacientes do grupo de baixo risco 91,6% (IC 95%:75,92-97,24), quando comparada com àquela dos pacientes do grupo de risco intermediário/alto 59,19% (IC 95%:36,00-76,40). A SLRb também foi significativamente superior nos pacientes com iPSA ≤ 10 ng/ml ($p=0,0084$) e com escore de Gleason ≤ 6 à biópsia prostática ($p=0,0057$). Na análise multivariada, o risco de falha bioquímica também se manteve maior nos pacientes que pertenciam ao grupo de risco moderado/alto e para pacientes com iPSA superior a 10ng/ml. Conclusão: Os dados de SLRb em cinco anos para pacientes de risco baixo e intermediário desta análise foram comparáveis aos da literatura. Níveis

séricos de iPSA e grupo de risco foram os fatores prognósticos independentes para falha bioquímica.

Palavras chave: Câncer de próstata, Implante de sementes de Iodo 125. Controle bioquímico.

ABSTRACT

The prostate cancer is the malign neoplasia of highest incidence in the Brazilian man, with an estimate of approximately 52 thousand new cases for the year of 2010.. Due to the PSA screening, this neoplasia is being diagnosed in earlier stages than before, when the tumor is still confined to the prostatic gland and therefore, curable. The most effective treatment for the patient with prostate cancer is a reason for intense debate. The options include: vigilant observation, radical prostatectomy, external radiotherapy and brachytherapy. The choice is determined by a variety of factors which includes the experience of the institution, the doctor's opinion, the patient's preference and his general condition, the availability of resources and, finally, the results and side effects attributed to each treatment. Brachytherapy is a treatment which is gaining a growing adhesion by patients and doctors due to its comfort: it is a slight invasive method when compared to surgery, it does not need laparotomy and with fast return of the patient to his routine activities. Although widely available and popular in the United States, in Brazil the first brachytherapy was performed in June 1998, and currently there are only 11 services which offer this kind of treatment. Objectives: To determine biochemical relapse-free survival in a hospital cohort of patients with prostate cancer, submitted to brachytherapy. Methods: the study population comprised 65 consecutive patients treated in a private hospital of the State of Minas Gerais-Brasil, between January 2002 to December 2005. All cases had register of the prostatic specific antigen (iPSA), Gleason score and clinic staging previous to the treatment. The biochemical relapse has been defined as three consecutive rising of PSA (ASTRO). For the study of the effect of the treatment on biochemical relapse-free survival Kaplan-Meier curves were generated, and log rank test was used to determine the differences among the curves. The influence of multiple variables in the biochemical relapse-free survival as initial PSA, Gleason score and staging, was estimated by Cox regression. Results: The average follow-up time was 56.1 months. The survival period free from

biochemical relapse in 5 years for the entire cohort was 79,7% (IC 95%: 66,8 a 87,99) being the survival period free from biochemical relapse in 5 years of 91,6% (IC 95%:75,92-97,24) for the low risk patients and 59,19% (IC 95%:36,00-76,40) for the intermediary/high risk patients ($p=0,0012$). The multivariate analysis showed the IPSA (HR=3,89, IC95%:1,04-14,48) and the risk category (HR=6,62,IC95% :1,73-25,27) as independent recurrence predictors. The age and clinic stage were not independent predictors for the failure. Conclusion: Data from SLRb in five years for patients with low and intermediate risk of this analysis were comparable to literature. Serum IPSA and risk group were independent prognostic factors for biochemical failure.

Keywords: Prostate cancer. Brachytherapy,. Biochemical relapse-free survival.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia visceral mais incidente no homem brasileiro. O aumento nas taxas de incidência dessa neoplasia no Brasil ao longo dos anos tem sido relacionado ao aumento da expectativa de vida da população, da evolução dos métodos diagnósticos e da melhoria da qualidade dos sistemas de informação do país.⁷ Em função do rastreamento com o PSA (Antígeno Prostático Específico), essa neoplasia vem sendo diagnosticada em estádios cada vez mais precoces, quando o tumor está confinado à glândula prostática e, portanto potencialmente curável.²²

As opções de tratamento para o câncer localizado da próstata incluem a prostatectomia radical (aberta, laparoscópica ou robótica assistida), radioterapia externa (Conformada em 3D ou de Intensidade modulada [IMRT]), e a braquiterapia. Como a era da cirurgia mutilante gradulmente desvanece-se, o foco mudou para procedimentos minimamente invasivos e preservadores do órgão. Em quase todos os campos da medicina, abordagens mais elegantes ganharam popularidade por oferecer taxas semelhantes de controle do câncer com preservação do órgão acometido. A braquiterapia é uma abordagem de tratamento que está em acordo com esses princípios, uma vez que deposita doses de radioterapia especificamente no órgão de interesse, poupando as estruturas normais adjacentes ao tumor.

Embora amplamente disponível e popular nos Estados Unidos, a braquiterapia teve início no Brasil em junho de 1998, sendo o primeiro implante realizado na cidade de São Paulo. Atualmente, existem 11 centros que oferecem regularmente a braquiterapia como opção de tratamento para o câncer de próstata, e cinco serviços que a fazem esporadicamente. Dos que oferecem freqüentemente, oito se localizam na região sudeste, sendo quatro no estado de São Paulo, dois no município do Rio de Janeiro e dois no estado de Minas Gerais.

Embora o Brasil já disponibilize a braquiterapia há 12 anos, ainda são poucas as publicações sobre o tema. Essa série representa a experiência de um hospital privado de Minas Gerais com o Implante de sementes de Iodo 125 por via transperineal, guiado por ultrassonografia transretal em pacientes portadores de câncer de próstata.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte de base hospitalar não concorrente.

Área de realização do estudo

Juiz de Fora é hoje o segundo pólo assistencial em Saúde do Estado de Minas Gerais e polariza uma população estimada em 1.500.000 habitantes da Macroregião Sudeste de Minas Gerais. Além disso, pela proximidade geográfica com o Rio de Janeiro, atrai usuários daquele Estado em grande número, particularmente, para procedimentos de alta complexidade como cirurgia oncológica, quimio e radioterapia.

Seleção dos pacientes

Foram avaliados os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata submetidos à braquiterapia em serviço de referência da rede privada, no município de Juiz de Fora - Minas Gerais, no período compreendido entre Janeiro de 2002 a Dezembro de 2005.

Foram considerados critérios de exclusão, conforme recomendação da American Brachytherapy Society: pacientes com próstatas volumosas $\geq 50g$ em função da dificuldade de implantar as sementes por interferência do arco pubiano, ressecção transuretral (RTU) prévia ampla e/ou recente, devido ao maior risco de incontinência urinária, estadiamento clínico T3 ou T4 ao exame digital, ultrassonografia ou ressonância magnética, Gleason entre 8 e 10ng/ml, PSA > 20 ng/ml ou evidência de doença extra-prostática.²³

Pacientes portadores de próstatas acima de 50g receberam inicialmente três meses de hormonioterapia (bloqueio LHRH) com o objetivo de reduzir o volume da próstata e, posteriormente, foram submetidos ao implante.^{18,20} Pacientes com RTU prévias e consideradas antigas (há mais de um ano) e/ou pequenas (com pelo menos um centímetro de próstata periuretral) foram incluídos na análise após criteriosa avaliação com ultrassonografia transretal.²³ Três pacientes com estágio clínico T3, que possuíam idade superior a 75 anos e elevado risco cirúrgico, se recusaram à realizar radioterapia externa e foram implantados após a realização de

ressonância magnética endorectal que não demonstrou invasão extracapsular pela neoplasia.

Todos os pacientes foram avaliados com anamnese, exame físico, toque retal e PSA sérico inicial (iPSA). O estadiamento clínico foi baseado no exame físico e, quando clinicamente indicado, acrescido de cintilografia óssea, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética da pelve. Foi utilizado a 6ª edição do TNM de 2002 para estadiar os pacientes.⁶

Tratamento

Braquiterapia

O pré-planejamento para a braquiterapia foi feito utilizando-se as dimensões da próstata obtidas por ultrassonografia transretal (USTR) a fim de determinar a atividade total requerida do isótopo para cada paciente. O implante foi realizado no centro cirúrgico do referido hospital, com o paciente em posição de litotomia dorsal, mediante raquianestesia. Antes do implante os pacientes foram submetidos à fixação da bolsa escrotal, cateterismo vesical e preparo intestinal.

O planejamento intra-operatório foi feito após a obtenção do volume prostático no momento do implante, obtido por imagens sequenciais da próstata, da base ao ápice, com intervalos de 5mm, adquiridas por USTR com sonda biplanar (*B&K, Naerum, Denmark*). A atividade total a ser implantada foi determinada por um normograma,³⁰ em função do volume prostático. O número de sementes a serem implantadas foi calculado dividindo-se a atividade total requerida pela atividade de cada semente na data do implante.

As agulhas foram posicionadas de forma a depositar 75% da atividade na periferia da glândula e 25% no seu interior para obter o padrão de carregamento periférico modificado poupando assim a uretra. O posicionamento das agulhas, com cerca de 1 cm de intervalo, foi guiado pela USTR que permite a visualização da próstata nos planos transversal, longitudinal e oblíquo. Além disso, essas agulhas podem ser movidas pela próstata sob visualização constante, permitindo a colocação precisa das sementes. As sementes foram implantadas na próstata com aplicador de *Mick*, sob visualização do USTR e em alguns casos com auxílio de fluoroscopia. A dose prescrita foi de 144Gy (Task Group[TG]43).^{4,24} O radioisótopo utilizado em todos os pacientes foi o Iodo 125, Oncoseed Model 6711 da Oncura.

A atividade das sementes de Iodo 125 variou de 0,29 mCi a 0,465 mCi, sendo a atividade a média de 0,392 mCi. Nenhum paciente dessa série recebeu radioterapia externa antes ou após a braquiterapia.

Seguimento

Os pacientes submetidos à braquiterapia foram acompanhados com exame físico e dosagens séricas de PSA, com intervalo de 3-6 meses nos três primeiros anos de seguimento e, a cada 6-12 meses, a partir do quarto ano de seguimento. A média de dosagens de PSA foi de 8,5 por paciente. O número total de PSA avaliados foi de 551. O seguimento médio dos pacientes foi de 56,1 meses.

Cintilografia óssea, toque retal, USTR, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética foram realizadas no momento da falha, na tentativa de diagnosticar falha local, sistêmica ou somente recorrência bioquímica (quando não havia evidências de recidiva local ou sistêmica).

Tratamento e análise dos dados

O desfecho estudado foi a sobrevida livre de recidiva bioquímica.

Para a proposta dessa análise adotamos como conceito de falha bioquímica à braquiterapia, o definido por consenso em 1996 pela American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ASTRO, que consiste em três elevações consecutivas do PSA após alcançar o PSA nadir, sendo a data da falha escolhida como a metade do tempo entre o PSA nadir e a primeira elevação do PSA, ou qualquer elevação grande o suficiente que justifique o início de algum tratamento (Consensus statement, 1997).¹⁰

Para todos os casos avaliados, não foram considerados os valores do PSA sérico subsequentes à documentação de falha, de forma que a privação androgênica apropriada para recorrência não influenciasse os PSA subsequentes daqueles pacientes. O valor do PSA no momento da falha foi mantido como o último PSA de registro daquele paciente.

Os casos confirmados como perda de seguimento foram censurados na data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico. Os pacientes que foram a óbito por causa não relacionada ao câncer de próstata ou ao seu tratamento foram censurados na data do óbito.

Os casos foram estratificados segundo a classificação de risco proposta por D'Amico e outros (2001), sendo considerados: baixo risco aqueles pacientes com PSA ≤ 10 ng/ml, escore de *Gleason* ≤ 6 e estadiamento $\leq T2a$; risco intermediário os pacientes com estágio T2b, ou PSA entre 10 e 20ng/ml, ou *Gleason* 7; e alto risco os pacientes com PSA > 20 ng/ml ou escore de *Gleason* ≥ 8 ou estágio $\geq T2c$.¹⁴

As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método de *Kaplan-Meier*,¹⁹ com estimativas de curva de sobrevida para os pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo: iPSA (≤ 10 e > 10 ng/ml), escore de *Gleason* (≤ 6 e > 6), estágio clínico (T1-T2a e $\geq T2b$), estratificação de risco (baixo e intermediário/alto) e hormonioterapia neoadjuvante(sim ou não).^{17,21,26,27} O teste de *log-rank* foi utilizado para determinar diferenças entre as curvas referentes a cada variável.

Para a avaliação dos fatores prognósticos, foi empregado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se hazard ratios (HR) e correspondentes intervalos de 95% de confiança (IC 95%).¹² Para o modelo multivariado foram selecionadas as variáveis que apresentaram HR com nível de significância $\leq 0,05$ e aquelas que, mesmo não atingindo o critério anterior, são consideradas relevantes na literatura. A significância dos parâmetros dos modelos reduzidos foi verificada através do teste de razão de verossimilhança, e a proporcionalidade dos modelos de Cox foi verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de *Schoenfeld*.⁹

Foi utilizado o programa Epi Info 2000 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos) para entrada e análise descritiva dos dados e o programa STATA versão 9.0, para análise de sobrevida e dos fatores prognósticos.

O estudo foi submetido e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (Parecer 049/2009).

RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 65 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão para o estudo, sendo um paciente excluído devido à falta de seguimento.

As principais características do grupo de estudo analisado estão contidas na Tabela 1. A idade dos pacientes variou de 54 a 85 anos, sendo a idade média de 71,9 anos (desvio padrão 6,2). Aproximadamente 90% da população de estudo

possuía estágio clínico \leq T2a ao toque retal e 75% tinha escore de *Gleason* à biópsia prostática \leq 6. Em setenta e quatro por cento (74%) dos pacientes o valor do PSA era \leq 10ng/ml. O valor do PSA variou de 1,0 a 16ng/ml sendo o valor médio e mediano de 6,9 e 5,6ng/ml respectivamente.

Tabela 1. Principais Características clínicas dos pacientes submetidos a braquiterapia. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2002-2005

Variáveis	n (%)
<i>Faixa etária</i>	
< 65 anos	11 (17,2)
\geq 65 anos	53 (82,8)
<i>Gleason#</i>	
2-6	48 (75,0)
7	13 (20,4)
8-9	1 (1,5)
<i>Estádio</i>	
T1c	26 (40,6)
T2a	32 (50,0)
T2b	2 (3,2)
T2c	1 (1,6)
T3	3 (4,6)
<i>iPSA ng/ml</i>	
0-4.0	14 (21,9)
4.1-10	33 (51,6)
>10	17 (26,5)
<i>Risco</i>	
Baixo	41 (64,1)
Intermediário	19 (29,6)
Alto	4 (6,3)

Legenda: #O total (n) de cada variável difere devido à ocorrência de dados ignorados; n = número; % = percentual

Ressalte-se que, embora 20% dos pacientes submetidos à braquiterapia tinham história de cirurgia prostática prévia, ressecção trans-uretral (13,8% RTU) ou cirurgia aberta (8,2%), em todos os casos tais intervenções cirúrgicas foram consideradas antigas e pequenas,²³ não prejudicando a qualidade do implante. A hormonioterapia neoadjuvante foi realizada em 17% dos pacientes submetidos à braquiterapia, sendo indicada nos pacientes com próstata \geq 50 gramas e *Gleason* \geq 7.

O volume da próstata variou de 12 a 65,7 gramas à USTR no pré planejamento, sendo os valores médio e mediano de 30,5 e 28 gramas respectivamente. No momento do implante o volume prostático variou de 10 a 41 gramas, sendo os volumes médio e mediano de 25,5 e 26 gramas respectivamente. A neoadjuvância hormonal, realizada em 17% dos pacientes, foi a responsável pela diferença entre o volume prostático na data do implante e ao pré planejamento.

A Tabela 2 documenta a situação clínica de todos os pacientes no último seguimento:

Tabela 2. Situação clínica dos pacientes no último seguimento. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2002-2005

Situação clínica	Braquiterapia n (%)
SED*	42 (65,6)
Falha bioquímica	11 (17,2)
Óbito	11 (17,2)

Legenda: *SED: Sem evidência de doença; n = número; % = percentual

Foram identificados, ao final do seguimento, 65,6% dos pacientes sem evidência de doença. O valor mediano do PSA nadir foi de 0,14 ng/ml e o tempo necessário para alcançá-lo foi em média 37 meses (erro padrão 3,08).

A falha à braquiterapia ocorreu em 11 pacientes, segundo o conceito de falha da ASTRO,¹⁰ o que correspondeu a 17,2% dos pacientes implantados. Destes pacientes, 54,5% tinham Gleason ≥ 7 , 72,7% possuíam estágio clínico T2a/b e o valor médio do PSA foi de 9,66 ng/ml.

Todos os pacientes que falharam estavam vivos e em uso hormonioterapia ao término do seguimento, exceto um paciente que foi submetido à prostatovesicuclectomia e, a análise da peça operatória demonstrou linfonodos e vesículas seminais livres de neoplasia, próstata pauciglandular impedindo diferenciar efeito da radiação e impossibilitando a avaliação das margens cirúrgicas. Entre os pacientes em hormonioterapia para falha bioquímica, somente um desenvolveu metástase óssea sendo instituída a quimioterapia, e outro paciente deste grupo faleceu por causa não relacionada à neoplasia (Infarto Agudo do Miocárdio).

Com relação aos óbitos, a maioria foi em decorrência de doença cardiovascular (73%), os demais foram devido às complicações de uma segunda neoplasia primária. Entre os pacientes que faleceram de doença cardiovascular, três usaram hormonioterapia neoadjuvante e um utilizou hormonioterapia adjuvante.

O surgimento de uma segunda neoplasia ocorreu em seis pacientes, o que correspondeu a 9,2% dos pacientes submetidos à braquiterapia. Destes três tiveram câncer de intestino, um de rim, um de pênis e um de cérebro.

A sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRb) em 5 anos, obtida pelo método de *Kaplan-Meier*, para toda coorte foi de 79,7% (IC 95%: 66,8 a 87,99). Quando estratificamos os pacientes por grupo de risco, observa-se uma SLRb em 5 anos de 91,6% para os pacientes de baixo risco (IC 95%:75,92-97,24) e 59,19% (IC 95%:36,00-76,40) para os pacientes de risco intermediário/alto. Essa diferença se mostrou significativa ao teste de *log rank* (0,0012). A SLRb também foi significativamente superior ($p=0,0084$) nos pacientes com iPSA ≤ 10 ng/ml (87,70%;IC95%:72,73-94,74) quando comparada aos pacientes com PSA >10 ng/ml (61,11%; IC95%:35,32-79,21). Pacientes com escore de *Gleason* à biópsia prostática ≤ 6 apresentaram SLRb de 88,25% (IC95%:73,85-94,97), significativamente superior ($p=0,0057$) do que os pacientes com escore de *Gleason* >6 à biópsia (57,27%; IC95%: 28,12-78,28). Embora pacientes com estádios clínicos iniciais (T1-T2a) tenham apresentado sobrevida superior aos pacientes com estádios mais avançados ($\geq T2b$), essa diferença não foi significativa ($p=0,1328$). De forma semelhante ao estádio, a utilização ou não de hormonioterapia neoadjuvante, não influenciou de forma significativa a sobrevida dos pacientes ($p=0,4249$). Com relação à faixa etária, não se observou falha entre os pacientes com idade inferior a 65 anos. As principais funções de sobrevida livre de recidiva bioquímica para as variáveis do estudo são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Funções de Sobrevida livre de recidiva bioquímica para as variáveis do estudo. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2002-2005

Variáveis	Sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos (IC 95%)*	p-valor**
<i>iPSA (ng/ml)</i>		
≤10	87,70 (72,73-94,74)	0,0084
>10	61,11 (35,32-79,21)	
<i>Gleason</i>		
≤6	88,25 (73,85-94,97)	0,0057
≥7	57,27 (28,12-78,28)	
<i>Estádio</i>		
T1-T2a	82,52 (67,84-90,93)	0,1328
≥T2b	60,61 (25,80-83,10)	
<i>Classificação de risco</i>		
Baixo	91,59 (75,92-97,24)	0,0035
Intermediário	62,35 (36,74-80,02)	
Alto	33,33 (0,9-77,41)	
<i>Hormonioterapia neoadjuvante</i>		
Sim	69,26 (31,19-89,07)	0,4249
Não	81,79 (67,80-90,13)	

Legenda: *IC 95% : Intervalo de confiança de 95%; **Teste de Log-rank para cada variável

As curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo estão representadas na Figura 1.

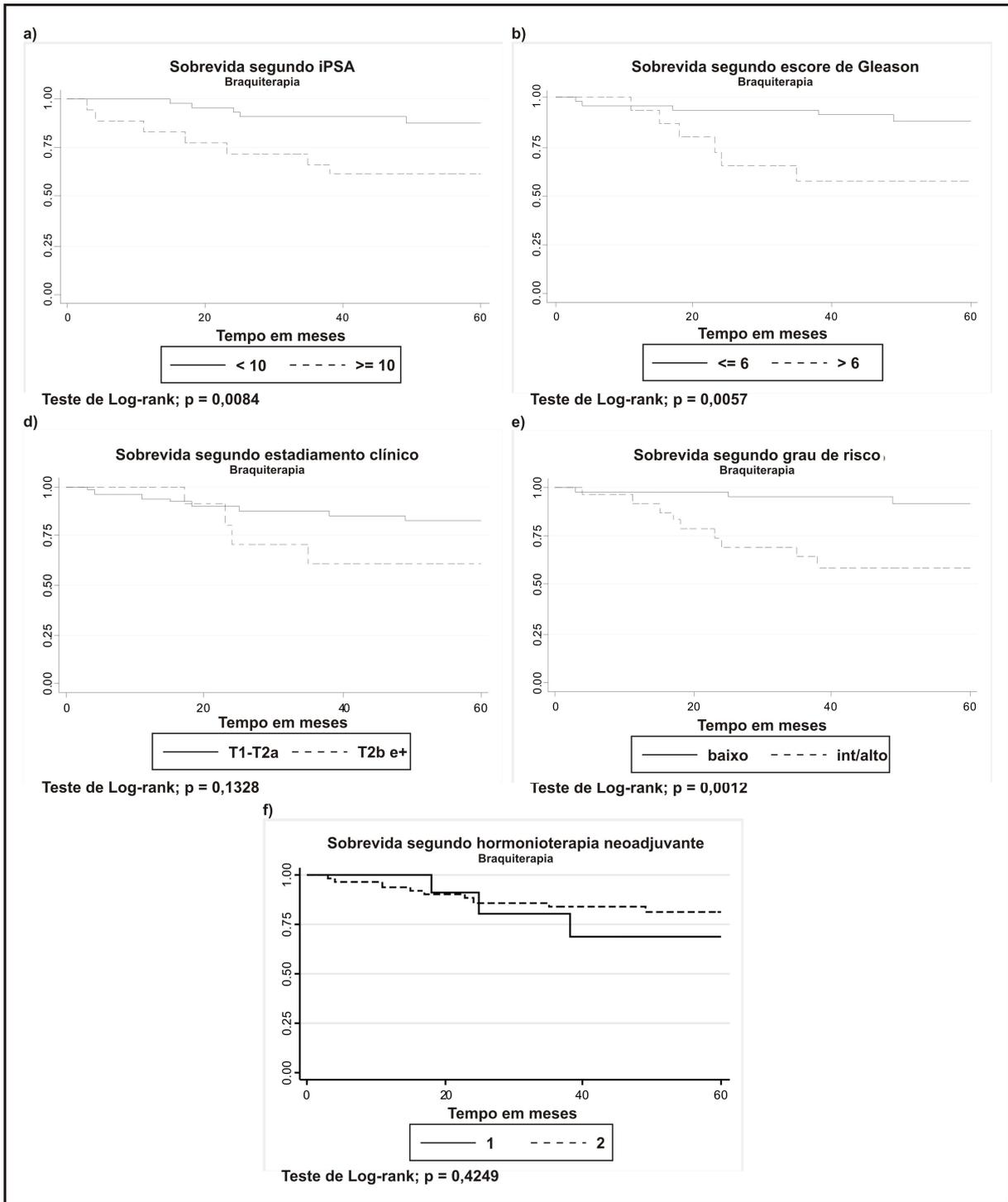


Figura 1. Curvas de sobrevida estratificadas para as principais variáveis do estudo

Na análise multivariada, foram elaborados dois modelos de riscos proporcionais de Cox, que são apresentados na Tabela 4. Para o processo de modelagem, foram selecionadas as variáveis consideradas relevantes e significativas $p < 0,05$ (iPSA, escore de *Gleason*, classificação do risco), e àquelas apenas com relevância clínica (hormonioterapia neoadjuvante). O valor do iPSA e a

classificação do risco foram fatores prognósticos independentes para a sobrevida livre de recidiva bioquímica nos modelos considerados.

Ressalte-se que todas as variáveis analisadas nos dois modelos não violaram o princípio de proporcionalidade de riscos, com resultado global do p-valor do teste de resíduos de *Schoenfeld*, com valores não estatisticamente significativos para nenhuma das variáveis inseridas nos modelos considerados.

Tabela 4. Hazard ratios (HR) bruta e ajustada das variáveis que permaneceram no modelo final de Cox. Juiz de Fora-MG, Brasil, 2002-2005

Variáveis	HR Bruto* (IC 95%)	Modelo 1 HR Adj.** (IC 95%)	Modelo 2 HR Adj. (IC 95%)
<i>i</i> PSA (ng/ml)			
<10	1		
≥10	4,15 (1,32–13,12)	3,89 (1,04–14,48)	–
<i>Gleason</i>			
≤6	1		
>6	4,68 (1,41–15,57)	2,90 (0,81–10,39)	–
<i>Estádio</i>			
T1-T2a	1		
≥T2b	2,44 (0,73–8,14)	–	–
<i>Classificação de risco</i>			
Baixo	1		
Intermediário/alto	6,59 (1,77–24,51)	–	6,62 (1,73–25,27)
<i>HMT neoadjuvante</i>			
Sim	1		
Não	0,59 (0,158–2,19)	–	1,01 (0,26–3,90)

Legenda: *HR Bruto (IC 95%): Hazard ratio bruto (Intervalo de confiança de 95%); *HR Adj. (IC 95%): Hazard ratio ajustado (Intervalo de confiança de 95%)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRb) em cinco anos, para a população de estudo, foi de 79,7% (IC 95%: 66,8 a 87,99), tendo sido significativamente superior ($p=0,0012$) para os pacientes do grupo de baixo risco 91,6% (IC 95%:75,92-97,24), quando comparada com àquela dos pacientes do grupo de risco intermediário/alto 59,19% (IC 95%:36,00-76,40). A SLRb também foi significativamente superior nos pacientes com *i*PSA ≤ 10ng/ml ($p=0,0084$) e com escore de Gleason ≤6 à biópsia prostática ($p=0,0057$). Na análise multivariada, o

risco de falha bioquímica também se manteve maior nos pacientes que pertenciam ao grupo de risco moderado/alto e para pacientes com iPSA superior a 10ng/ml.

Os resultados encontrados neste estudo estão em acordo com os resultados da literatura, que demonstram taxas de SLRb em 5 anos que variam de 63% a 93%, dependendo dos critérios de seleção, conforme demonstrado por *Crook* e colaboradores¹³ em uma revisão sistemática sobre a braquiterapia Tabela 5.

Tabela 5. Trabalhos sobre braquiterapia isolada que reportam taxas de sobrevida livre de recidiva bioquímica

Trabalho	Nº Casos	Estádio	Gleason	Seguimento médio, meses	bSED %*
<i>D'Amico et al</i> ¹⁶	68	T1-T2a	2-4: 06 5-6: 47 7-10: 13	60	5 anos: 88
<i>Ragde et al</i> ²⁶	126	T1a: 5 T1b: 4 T1c: 19 T2a: 76 T2b: 17 T2c: 1	2-4: 61 5-6: 61	69	7 anos: 89
<i>Beyer and Priestley</i> ³	489	T1a: 64 T2a: 260 T2b: 117	2-4: 106 5-6: 306 7-10: 61	34 (3-70)	5anos: Gleason 2-4: 86 Gleason 5-6: 63 Gleason 7-10: 32
<i>Stokes et al</i> ³¹	142	T1b: 13 T1c: 8 T2a: 63 T2b: 46 T2c: 12	≤7: 142	30 (12-72)	5 anos: 76
<i>Blasko et al</i> ⁶	197	T1b: 5 T1c: 33 T2a: 139 T2b: 21	2-4: 105 5-6: 87	36 (12-84)	5 anos: 93 T1b:100 T1c:92 T2a:95 T2b:81
<i>Stock et al</i> ²⁹	97	T1b: 4 T1c: 9 T2a: 22 T2b: 52 T2c: 10	2-4: 31 5-6: 49 ≥7: 17	18 (6-51)	2 anos: 76 T1b-T2a: 91 T2b/c: 69
<i>Wallner et al</i> ³²	92	T1: 34 T2: 58	2-4: 27 5-7: 64	36 (12-84)	4 anos: 63

Fonte: Adaptado de Crook et al. (2001)

Legenda: *bSED: sem evidência bioquímica de doença (sem ascensão do PSA)

Nessa revisão sistemática observa-se que, Beyer and Priestley³ relataram a maior série de casos e elucidaram os principais fatores prognósticos para sobrevida livre de recidiva bioquímica. Destacaram, em conformidade com outros autores, a diminuição da SLRb em 5 anos segundo o aumento do escore de *Gleason*,²⁵ maior nível sérico de PSA pré tratamento^{3,32} e estágio clínico mais avançado.³

Segundo a literatura, pacientes com iPSA ≤ 4 ng/ml apresentam SLRb que varia de 93 a 100%, já àqueles com iPSA entre 4 e 10ng/ml apresentam SLRb de 70 a 86% e finalmente, pacientes com iPSA >10 ng/ml têm SLRb de 39 e 49%.^{3,29} Tais resultados estiveram em consonância aos do presente estudo que apontou o valor do PSA pré tratamento como um fator prognóstico independente para a SLRb nos pacientes estudados.

D'Amico e colaboradores, avaliando pacientes submetidos ao implante permanente, combinaram os fatores prognósticos já conhecidos (iPSA, score de *Gleason* e estágio) para criar categorias de risco: baixo, intermediário e alto. Para os pacientes do grupo de baixo risco a SLRb em 5 anos foi de 88% segundo D'Amico e 92% neste estudo; para os pacientes que pertenciam ao grupo de risco intermediário a SLRb caiu para 33% para D'Amico e 62% neste estudo e, finalmente para os pacientes pertencentes ao grupo de alto risco a SLRb foi de 0% e 32% em 3 anos com braquiterapia exclusiva, conforme D'Amico¹⁶ e neste estudo respectivamente.

No que se refere à seleção dos pacientes para o implante, nota-se no presente estudo que, aproximadamente 1/3 dos pacientes implantados pertenciam ao grupo de risco intermediário sendo que parte deles se enquadravam no chamado subgrupo de pacientes com risco intermediário de melhor prognóstico, isto é aqueles com PSA entre 10 e 15 ng/ml ou *Gleason* ≤ 7 , um critério de seleção um pouco mais liberal que permite tratar esses pacientes com braquiterapia exclusiva.¹¹ Provavelmente isso justifique a SLRb de 62%, elevada quando comparada à de D'Amico para pacientes de risco intermediário.

O RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) está conduzindo um estudo fase II, RTOG 0232, examinando o efeito do implante permanente em associação ou não à radioterapia externa, em pacientes com risco intermediário.

Na revisão sistemática sobre braquiterapia no câncer localizado da próstata realizada por *Crook* e colaboradores,¹³ concluiu-se que existe documentação substancial proveniente de grandes séries uni e multi-institucionais com pacientes na categoria de baixo risco mostrando que os resultados da radioterapia externa e da

braquiterapia são semelhantes ao da cirurgia nesse subgrupo de pacientes. Já para pacientes portadores de câncer localizado da próstata de risco intermediário e alto, muitas vezes não adequados para cirurgia, há evidências razoavelmente fortes de que se beneficiam por doses de radioterapia maiores que as convencionais. O escalonamento da dose para esses pacientes pode ser feito com Radioterapia conformada em 3D acrescida de reforço com braquiterapia de alta ou baixa taxa de dose.¹³

Portanto, pacientes portadores de câncer de próstata de risco intermediário ou alto não deveriam receber implante permanente de forma exclusiva, mas sempre associado à radioterapia externa com ou sem HMT.

Estudos randomizados demonstraram que a adição de HMT (neoadjuvante, concomitante e adjuvante) à radioterapia externa podem melhorar os resultados de sobrevida global em portadores de câncer de próstata de alto risco ou com tumor localmente avançado.⁸ Não existem estudos clínicos randomizados que avaliem a adição de HMT à braquiterapia isolada ou em associação à radioterapia externa em portadores de câncer de próstata de alto risco ou localmente avançado. O maior estudo observacional é proveniente de um estudo multicêntrico que avaliou 1342 homens tratados com braquiterapia exclusiva, ou braquiterapia + HMT, ou braquiterapia + radioterapia externa ou braquiterapia + radioterapia externa + HMT.¹⁵ Todos possuíam doença de alto risco (PSA > 20ng/ml, escore de *Gleason* de 8 a 10, estágio clínico T3 ou T4) e receberam, em média, 4 meses de hormonioterapia neoadjuvante à braquiterapia. A modalidade combinada de tratamento foi usada mais frequentemente em pacientes com múltiplos fatores prognósticos negativos e esses pacientes apresentaram maior mortalidade. Entretanto uma análise multivariada englobando todos esses fatores demonstrou que, a mortalidade câncer-específica, foi significativamente menor nos pacientes tratados com braquiterapia associada a radioterapia externa e braquiterapia (HR 0,32 IC 95%: 0,14-0,73). A diferença na mortalidade específica por câncer de próstata, no grupo que recebeu braquiterapia+radioterapia externa sem HMT ou braquiterapia+HMT sem radioterapia externa, *não* foi significativamente menor do que o grupo que recebeu braquiterapia isolada.

Maiores doses de radioterapia são associadas com um aumento do controle local do tumor e com menores taxas de recidiva bioquímica. Ainda não foi esclarecido se a radioterapia externa associada à braquiterapia fornece resultados

superiores à radioterapia externa isolada com doses $\geq 72\text{Gy}$, em portadores de câncer de próstata estágio clínico T3. Apesar da limitada evidência nesse cenário, a braquiterapia associada à radioterapia e HMT nesses pacientes, está se tornando cada vez mais comum na prática clínica.²⁸

A idade média dos pacientes submetidos à braquiterapia neste estudo é elevada, 72 anos, mostrando com isso uma tendência que existe em nosso meio em indicar esse tratamento somente para os pacientes que não podem ser operados. A idade do paciente é frequentemente considerada no momento da escolha do tratamento do paciente com câncer localizado da próstata.² Tanto esse estudo quanto a literatura, demonstram que a idade não impacta nos resultados da braquiterapia, que se mostra um tratamento com bons resultados em longo prazo, em pacientes com idade inferior a 60 anos.²⁷

Vinte por cento dos pacientes desse estudo tinham história pregressa de RTU. Embora elas tenham sido consideradas antigas e pequenas, seria necessária uma investigação sobre a toxicidade urinária apresentada pela coorte, uma vez que, segundo as orientações da American Brachytherapy Society (ABS), a RTU é uma contra indicação relativa à braquiterapia levando à um maior risco de incontinência urinária.²³

A incidência de um segundo câncer, principalmente de bexiga ou reto são uma preocupação potencial em pacientes submetidos à Radioterapia para o câncer de próstata.¹ O nível de risco foi demonstrado em uma série de 2.119 pacientes tratados com braquiterapia, em que sete pacientes (0,3 por cento) desenvolveram um câncer de reto ou bexiga.²⁷ Nesse estudo um segundo tumor primário ocorreu em 9,2% dos pacientes implantados. Três tiveram câncer de intestino, 01 de rim, 01 de pênis e 01 de cérebro. Embora tenha se verificado uma elevada incidência de segundo tumor primário, na metade dos casos eles ocorreram em sítios distantes do local irradiado e possivelmente se relacionam mais com fatores genéticos, comportamentais e ambientais.

Os dados de SLRb em cinco anos para pacientes desta análise foram comparáveis aos da literatura. Pacientes portadores de câncer de próstata de baixo risco, alcançaram sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos de 91,6%, resultado comparável às melhores séries cirúrgicas, demonstrando assim que a braquiterapia é uma opção terapêutica bastante atraente neste grupo de pacientes.

Níveis séricos de iPSA e grupo de risco foram os fatores prognósticos independentes para falha bioquímica.

REFERÊNCIAS

1. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer--a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Sep 1;72(1):58-68.
2. Alibhai SM, Krahn MD, Cohen MM, Fleshner NE, Tomlinson GA, Naglie G. Is there age bias in the treatment of localized prostate carcinoma? *Cancer.* 2004 Jan 1;100(1):72-81.
3. Beyer DC, Priestley JB. Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:559-63.
4. Beyer D, Nath R, Butler W, Merrick G, Blasko J, Nag S, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for clinical implementation of nist-1999 standards for (103) palladium brachytherapy. the clinical research Committee of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:273.
5. Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125Iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1995;154:1096-9.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária Nacional de Assintência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *TNM: classificação de tumores malignos.* 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. *Estimativas 2010: Incidência de câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: INCA; 2009.
8. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-Analysis of Randomized Trials. *Cancer.* 2009 Aug 1;115(15):3446-56.
9. Cleves MA, Gould WW, Gutierrez RG. *Annn introduction to survival analysis using Stata.* College Sation: Stata Press Corporation; 2002.
10. Consensus Statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37:1035.
11. Cosset JM, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald JC, Asselain B, et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the

experience of the paris institut curie/cochin hospital/necker hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1042-8.

12. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B*. 1972;34:187-189.
13. Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M. Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ*. 2001 Apr 3;164(7):975-81.
14. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Aug;15(8):1049-59; discussion 1060-2, 1064-5, 1069-70,1073-5.
15. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 20;27(24):3923-8.
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *Urol*. 2001 Dec;166(6):2185-8.
18. Ebara S, Manabe D, Kobayashi Y, Tanimoto R, Saika T, Nasu Y, et al. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Acta Med Okayama*. 2007 Dec;61(6):335-40.
19. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-500.
20. Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A.. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2443-7.
21. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):25-33
22. Lag R, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999*. National Cancer Institute. Bethesda; 2002.

23. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 July 1;44(4):789-99.
24. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group n° 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys*, 1995;22:209.
25. Peterson RO. *Urologic pathology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1986.
26. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC, et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1997;80:442-53.
27. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, Potters L. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1665-71; discussion 1671.
28. Stock RG, Cahlon O, Cesaretti JA, Kollmeier MA, Stone NN. Combined modality treatment in the management of high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Aug 1;59(5):1352-9.
29. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, Lavagnini P, Unger PD. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer*. 1996;77:2386-92.
30. Stock RG, Stone NN, Wesson MF, DeWyngaert JK. A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three dimensional transperineal prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:219-25.
31. Stokes SH, Real JD, Adams PW, Clements JC, Wuertzer S, Kan W. Transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation for organ-confined carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:337-41.
32. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:449-53.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRb) em cinco anos para a população de estudo, pacientes operados e implantados, foi de 68,93% (IC95%: 58,18-77,45). A SLRb em cinco anos foi significativamente superior ($p=0,0056$) para os pacientes tratados com braquiterapia 79,70% (IC95%: 66,87-87,99), quando comparada com àquela dos pacientes operados 44,30% (IC95%: 23,28-63,47). Na análise multivariada, o risco de falha bioquímica também se manteve maior nos pacientes submetidos à cirurgia, em comparação com aqueles que realizaram a braquiterapia.

Esse resultado difere das publicações mais recentes da literatura especializada que, embora ainda não encontre respaldo em trabalhos prospectivos randomizados, sinaliza para resultados de SLRb em cinco, dez e quinze anos semelhantes entre a cirurgia, a radioterapia externa com doses superiores a 72Gy e a braquiterapia, em portadores de câncer de próstata de baixo risco.

No que concerne aos pacientes operados, a literatura demonstra que a SLRb varia bastante em decorrência dos achados patológicos, sendo reportadas taxas globais de SLRb de 81% em 7 anos (81% na doença órgão confinada, 76% e 57% quando há extensão extra capsular com margens cirúrgicas negativas e positivas respectivamente, 26% quando há invasão de vesículas seminais e 19% quando há comprometimento de linfonodos) a 76% em 8 anos na (92% na doença órgão confinada, 77% e 50% quando há extensão extra capsular com margens cirúrgicas negativas e positivas respectivamente, 34% na invasão de vesículas seminais e 0% quando há comprometimento de linfonodos). Neste estudo 76,7% dos pacientes tinham doença órgão confinada, 10,8% tinham extensão extra-capsular, 10,8% apresentavam invasão de vesículas seminais, 1,5% apresentava metástase em linfonodos e as margens cirúrgicas estavam comprometidas em quase 30% dos pacientes operados. Além desses achados, o elevado escore de *Gleason* encontrado na peça operatória, quando comparado ao escore de *Gleason* encontrado à biópsia, no grupo de pacientes submetidos à cirurgia, poderia ter contribuído para esse resultado. Aproximadamente 26% dos pacientes operados apresentavam escore de *Gleason* ≥ 6 à biópsia prostática, enquanto que, na avaliação da peça operatória, cerca de 45% dos pacientes possuíam esse mesmo

escore. Segundo a literatura, o grau histológico de *Gleason* do adenocarcinoma prostático é um dos preditores mais fortes da agressividade biológica do câncer de próstata. Além do escore final, pacientes com componente minoritário de *Gleason* 4 ou 5, apresentam maiores taxas de recorrência após prostatectomia radical. Neste estudo 46,1% dos pacientes operados, apresentavam componente minoritário 4 ou 5 no escore de *Gleason*.

No que se refere à menor taxa de falha bioquímica evidenciada nos pacientes tratados com braquiterapia nesta pesquisa, em relação aqueles submetidos à prostatectomia radical, tal constatação talvez possa se justificar, em parte, pelo critério de falha adotado neste estudo, uma vez que os critérios de falha considerados foram diferenciados segundo a modalidade de tratamento. Neste sentido, deve-se ressaltar que, no tocante à falha bioquímica considerada a partir da evidência de terapia de resgate nos pacientes operados, o intervalo de tempo entre a cirurgia e o início desta terapêutica foi superior a 12 semanas para todos os casos, com tempo mediano de 30 meses (percentil 25%: 6 meses; percentil 75%: 38 meses).

Entre os pacientes tratados com braquiterapia, a sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRb) em cinco anos, foi de 79,7% (IC 95%: 66,8 a 87,99), tendo sido significativamente superior ($p=0,0012$) para os pacientes do grupo de baixo risco 91,6% (IC 95%:75,92-97,24), quando comparada com àquela dos pacientes do grupo de risco intermediário/alto 59,19% (IC 95%:36,00-76,40). A SLRb também foi significativamente superior nos pacientes com iPSA ≤ 10 ng/ml ($p=0,0084$) e com escore de Gleason ≤ 6 à biópsia prostática ($p=0,0057$). Com relação à braquiterapia, os resultados encontrados neste estudo estão em acordo com os resultados da literatura, que demonstram taxas de SLRb em 5 anos que variam de 63% a 93%, dependendo dos critérios de seleção.

Respalado pelos resultados encontrados nesse estudo e na literatura especializada, concluímos que a braquiterapia se apresenta como um tratamento muito atrativo para os portadores de câncer de próstata de baixo risco, uma vez que fornece excelente taxa de controle bioquímico da doença, sendo ao mesmo tempo menos invasivo e permitindo que o paciente retorne à suas atividades cotidianas mais rapidamente.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, I.; BASU, A.; HELLMAN, S. An evidence-based analysis of the management of localized prostate cancer. **Cancer journal**, Sudbury, v.8, n.1, p.40-46, Jan./Feb. 2002.
- ALIBHAI, S.M.; KLOTZ, L.H. A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer. **The Canadian journal of urology**, Quebec, v.11, n.1, p.2110-2117, Feb. 2004.
- AMERICAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY CONSENSUS PANEL. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.37, n.5, p.1035-1041, Mar. 1997.
- AMLING, C.L. et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. **The Journal of urology**, Baltimore, v.164, n.1, p.101-105, July 2000.
- AMLING C.L. et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? **The Journal of urology**, Baltimore, v.165, n.4, p.1146-1151, Apr. 2001.
- AUGUSTIN, H. et al. Prognostic significance of visible lesions on transrectal ultrasound in impalpable prostate cancers: implications for staging. **Journal of clinical oncology**, New York, v.21, n.15, p.2860-2868, Aug. 2003.
- BADANI, K.K.; KAUL, S.; MENON, M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. **Cancer**, New York, v.110, n.9, p.1951-1958, Nov. 2007.
- BARRINGER, B.S. Radium in the treatment of carcinoma of the prostate. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.68, n.17, p.1227-1230, Apr. 1917.
- BOGGS, W. PSA bounce after radiation for prostate cancer does not predict clinical failure. **Cancer**, New York, v.107, n.7, p.1496-1502, Oct. 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999**. Rio de Janeiro: INCA; 2002a

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Câncer da próstata: consenso**. Rio de Janeiro: INCA, 2002b. 20p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos**. Tradução de Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6.ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

BRENNER, H.; ARNDT, V. Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. **Journal of clinical oncology**, New York, v.23, n.3, p.441-447, Jan. 2005.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas de análise de sobrevida. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, n.3, jun. 2002.

BUYOUNOUSKI, M.K. et al. Intensity-modulated radiotherapy with MRI simulation to reduce doses received by erectile tissue during prostate cancer treatment. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.58, n.3, p.743-749, Mar. 2004.

CARDOSO, I.C.R.A. Avaliações da radioterapia de megavoltagem, braquiterapia por implante de sementes de Iodo 125, e/ou associações, através de monitoração de parâmetros preditivos e de antígeno prostático específico (PSA) de pacientes portadores de câncer de próstata. 2003. 105f. Dissertação (Mestrado em Ciências e Técnicas Nucleares)– Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

CESARETTI, J.A.; STONE, N.N.; STOCK, R.G. Urinary symptom flare following I-125 prostate brachytherapy. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.56, n.4, p.1085-1092, July 2003.

CIEZKI, J.P. et al. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.64, n.2, p.512-517, Feb. 2006.

CROOK J. et al. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. **CMAJ : Canadian Medical Association journal**, Ottawa, v.164, n.7, p.975-981, Apr. 2001.

D'AMICO, A.V. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.280, n.11, p.969-974, Sep. 1998.

D'AMICO, A.V. et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. **The Journal of urology**, Baltimore, v.166, n.6, p.2185-2188, Dec. 2001.

D'AMICO, A.V. How to compare results after surgery or radiation for localized prostate carcinoma. **Cancer**, New York, v. 95, n.10, p.2041-2043, Nov. 2002.

DORR, V.J.; WILLIAMSON, S.K.; STEPHENS, R.L. An evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. **Archives of internal medicine**, Chicago, v.153, n.22, p.2529-2537, Nov. 1993.

EPSTEIN, J.I. et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.271, n.5, p.368-374, Feb. 1994.

FARKAS, A. et al. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. **Urology**, Ridgewood, v.52, n.3, p.444-448, Sep. 1998.

FERLAY, J.; PARKIN, D M.; PISANI, P. International Agency for Research on Cancer, 1998. Prostate Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. **Journal of clinical pathology**, London, v.53, n. 2, p.164, Feb. 2000.

FINNEY, G. et al. Cross-sectional analysis of sexual function after prostate brachytherapy. **Urology**, Ridgewood, v.66, n.2, p.377-381, Aug. 2005.

FREEDLAND, S.J. et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. **Journal of clinical oncology**, New York, v.25, n.13, p.1765-1771, May 2007.

GRÖNBERG, H. Prostate cancer epidemiology. **Lancet**, London, v.361, n.9360, p.859-864, Mar. 2003.

HAN, M. et al. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. **The Journal of urology**, Baltimore, v.166, n.2, p.416-419, Aug. 2001.

HANKEY, B.F. et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v.91, n.12, p.1017-1024, June, 1999.

HOLM, H.H. et al. Transperineal 125 iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. **The Journal of urology**, Baltimore, v.130, n.2, p.283-286, Aug. 1983.

HOLMBERG, L. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. **The New England journal of medicine**, Boston, v.347, n.11, p.781-789. Sep. 2002.

INCROCCI, L. et al. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.51, n.5, p.1190-1195, Dec. 2001.

JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2008. **CA: a cancer journal for clinicians**, New York, v.58, n.2, p.71-96, Mar./Apr. 2008.

KLOTZ, L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? **Journal of clinical oncology**, New York, v.23, n.32, p.8165-8169, Nov. 2005.

KUPELIAN, P.A. et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. **Urology**, Ridgewood, v.68, n.3, p.593-598, Sep. 2006.

LAG, R. et al. (eds). **SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999**. Bethesda: National Cancer Institute, 2002.

LU-YAO, G.L.; GREENBERG, E.R. Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA. **Lancet**, London, v.343, n.8892, p.251-254, Jan. 1994.

MABJEESH, N.J. et al. Preimplant predictive factors of urinary retention after iodine 125 prostate brachytherapy. **Urology**, Ridgewood, v.70, n.3, p.548-553, Sep. 2007.

MENDONÇA, G. A. S.; NORONHA, C. P.; ALMEIDA, L. M. (Orgs.). **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

MERRICK, G.S. et al. Dysuria after permanent prostate brachytherapy. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.55, n.4, p.979-985, Mar. 2003.

MURPHY, G.P. et al. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. **The Journal of urology**, Baltimore, v.152, n.5, p.1817-1879, Nov. 1994. Parte 2.

NAG, S. et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.44, n.4, p.789-799, July 1999.

NARDI, A.C. et al. **Perfil do câncer de próstata no Estado de São Paulo: estudo epidemiológico, setembro de 2004 a setembro de 2005.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia, 2005.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.** Prostate Cancer.2010. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp>. Acesso em: 24 mar.2010.

PARKIN, D.M., BRAY, F.I., DEVESA, S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **European journal of cancer**, Oxford, v.37, p.4-66, Oct. 2001. Suplemento 8.

PARTIN, A.W. et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. **Urology**, Ridgewood, v.43, n.5, p.649-659, May 1994.

PARTIN, A.W. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.277, n.18, p.1445-1451, May 1997.

PARTIN, A.W., et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. **Urology**, Belle Mead, v.58, n.6, p.843-848, 2001.

PEETERS, S.T. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. **Journal of clinical oncology**, New York, v.24, n.13, p.1990-1996, May 2006.

PENNA, A.B.R.C. **A braquiterapia permanente com sementes de Iodo 125 no tratamento do câncer de próstata: técnica, resultados e complicações preliminares.** 2003.149f. Tese (Doutorado em Medicina - Radiologia)– Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

POTOSKY, A. L. et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v.96, n.18, p.1358-1367, Sep. 2004.

POUND, C.R. et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. **The Urologic clinics of North America**, Philadelphia, v.24, n.2, p.395-406, May 1997.

RAGDE, H. et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. **Cancer**, New York, v.89, n.1, p.135-141, July 2000.

RAVERY, V. The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy: benign versus malignant sources. **Seminars in urologic oncology**, Philadelphia, v.17, n.3, p.127-129, Aug. 1999.

ROACH, M. 3rd. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.65, n.4, p.965-974, July 2006.

ROACH, M. 3rd. et al. Staging for prostate cancer: time to incorporate pretreatment prostate-specific antigen and Gleason score? **Cancer**, New York, v.109, n.2, p.213-220, Jan. 2007.

ROBINSON, J.W.; MORITZ, S.; FUNG, T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.54, n.4, p.1063-1068, Nov. 2002.

RUBIN, P. Late effects of normal tissues consensus conference, including RTOG/EORTC SOMA scales. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.31, n.5, p.1035-1036, Mar. 1995. Editor's note.

SANDA, M.G. et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. **The New England journal of medicine**, Boston, v.358, n.12, p.1250-1261, Mar. 2008.

SANTOS, A.M.R. **Sobrevida e fatores prognósticos em uma coorte hospitalar de pacientes com câncer de próstata localizado**. 2008. 108f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)– Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

STANFORD, J.L. et al. **Prostate Cancer Trends 1973-1995**. Bethesda: National Cancer Institute, 1999.

STEINER, M.S.; MORTON, R.A.; WALSH, P.C. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. **The Journal of urology**, Baltimore, v.145, n.3, p.512-515, Mar. 1991.

THOMPSON, I. et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. **The Journal of urology**, Baltimore, v.177, n.6, p.2106-21031, June 2007.

UNG, J.O. et al. Evolution of the presentation and pathologic and biochemical outcomes after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer diagnosed during the PSA era. **Urology**, Ridgewood, v.60, n.3, p.458-463, Sep. 2002.

VALICENTI, R. et al. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. **Journal of clinical oncology**, New York, v.18, n.14, p.2740-2746, July 2000.

VALICENTI, R.K. et al. Posttreatment prostatic-specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer-specific survival: An analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.66, n.4, p.1064-1071, Nov. 2006.

VICKERS, A.J. et al. The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v.99, n.15, p.1171-1177, Aug. 2007.

WALZ, J. et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. **Journal of clinical oncology**, New York, v.25, n.24, p.3576-3581, Aug. 2007.

WARLICK, C. et al. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v.98, n.5, p.355-357, Mar. 2006.

WHITMORE JR, W.F.; HILARIS, B.; GRABSTALD, H. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. **The Journal of urology**, Baltimore, v.108, p.918-920, 1972.

WHITMORE JR, W.F. Natural history of low-stage prostatic cancer and the impact of early detection. **The Urologic clinics of North America**, Philadelphia, v.17, n.4, p.689-697, Nov. 1990.

ZELEFSKY, M.J. et al. Changing trends in national practice for external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: 1999 Patterns of Care survey for prostate cancer. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, Elmsford, v.59, n.4, p.1053-1061, July 2004.

ZIETMAN, A.L. et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.94, n.10, p.1233-1239, Sep. 2005.

ZINCKE, H. et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. **The Journal of urology**, Baltimore, v.152, n.5, p.1850-1857, Nov. 1994. Parte 2.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Prezado(a) Sr.(a) : _____

Você está sendo convidada a participar da pesquisa intitulada “Prostatectomia radical e braquiterapia em portadores de câncer de próstata de baixo risco: uma análise comparativa.” Trata-se de uma pesquisa para dissertação de Mestrado em Saúde Coletiva, pela Universidade Federal de Juiz de Fora, e que está sendo orientada pela Professora Doutora Maria Teresa Bustamante Teixeira. Este estudo tem como objetivos: definir qual tratamento produziu menores taxas de recidiva e menores efeitos colaterais sobre o intestino, a bexiga e a potência sexual.

Sua participação consistirá em responder as questões formuladas pela pesquisadora, relacionadas a sintomas urinários, retais e de função sexual antes e após o tratamento, assim como realizar uma nova dosagem sanguínea de PSA.

Para aceitar participar desta pesquisa é necessário que primeiramente você esteja ciente dos seguintes procedimentos que serão adotados:

1. A participação é voluntária e o participante tem a liberdade para desistir durante o processo de coleta de dados, caso venha desejar, sem risco de qualquer penalização, prejuízo ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador;
2. Será garantido o direito de, durante as entrevistas, recusar a responder as perguntas ou falar de assuntos que possam causar qualquer tipo de desconforto, sentimentos desagradáveis ou constrangimento;
3. Será garantido o anonimato por ocasião da divulgação dos resultados e, caso o participante desejar, será disponibilizado cópia do texto elaborado da entrevista para conferência e a garantia de que nada será publicado sem autorização;
4. Serão garantidos o sigilo e a privacidade, sendo reservado ao participante o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometer-lo;
5. Os dados obtidos serão utilizados para fins científicos e divulgados em eventos e revistas;
6. Os encontros serão agendados de acordo com disponibilidade do entrevistado e pesquisador, em local previamente definido entre ambos;
7. Os questionários e dosagens do PSA serão arquivados juntamente com o prontuário, a fim de assegurar a fidedignidade das informações,
8. O participante não terá nenhum custo com a pesquisa, bem como não receberá nenhuma forma de pagamento para participar do estudo;
9. Este termo será assinado pelo entrevistado e pelo pesquisador em duas vias, ficando uma com o referido pesquisador e outra com o participante, enquanto sujeito do estudo;
10. Os resultados da pesquisa estarão à disposição dos participantes quando finalizada, seja diretamente com as pesquisadoras ou através de divulgação em meio científico;
11. Caso necessite de esclarecimento poderá entrar em contato com a pesquisadora, de segunda à sexta-feira das 08:00 às 17:00 horas, através dos telefones: (32) 9977 4599 Dra. Adriana de Souza Sérgio Ferreira.

Agradeço a sua colaboração e solicito o seu acordo neste documento.

Atenciosamente,

Adriana de Souza Sérgio Ferreira

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu, _____, portadora do RG n° _____ fui informada dos objetivos do estudo “Prostatectomia radical e braquiterapia em portadores de câncer de próstata de baixo risco: uma análise comparativa”. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido, e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 2009.

Nome	Assinatura participante	Data
Nome	Assinatura pesquisador	Data
Nome	Assinatura testemunha	Data

*Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o
 CEP – Comitê de Ética em Pesquisa/UFJF
 Campus Universitário da UFJF
 Pró-Reitoria de Pesquisa
 CEP: 36036-900
 Telefone: (32) 3229-3788*

APÊNDICE B – Complementação dos resultados obtidos

A seguir são apresentados alguns resultados que, apesar de não estarem incluídos nos artigos, são de igual importância para a conclusão da pesquisa.

Tabela 1. Cirurgia prostática e/ou hormonioterapia prévia ao tratamento, segundo modalidade terapêutica. Juiz de Fora/MG, Brasil, 2002-2005

	Braquiterapia n (%)	Cirurgia n (%)	Total n (%)	P-valor*
<i>Tipo de cirurgia</i>				
RTU	09 (14,1)	07 (10,8)	16 (12,4)	0,09
Cirurgia aberta	04 (6,2)	–	04 (3,1)	
Nenhuma	51 (79,7)	58 (89,2)	109 (84,5)	
<i>Hormonioterapia</i>				
Sim	11 (17,2)	01 (1,5)	12 (9,3)	0,002
Não	53 (82,8)	64 (98,5)	117 (90,7)	

Notas: *Teste exato de Fisher

Tabela 2. Tratamento de resgate para os pacientes submetidos à cirurgia. Juiz de Fora/MG, Brasil, 2002-2005

Tratamento adjuvante	Pacientes n (%)
Hormonioterapia	8 (12,5)
Radioterapia	9 (14,1)
Nenhum	46 (71,8)
Ignorado	1 (1,6)

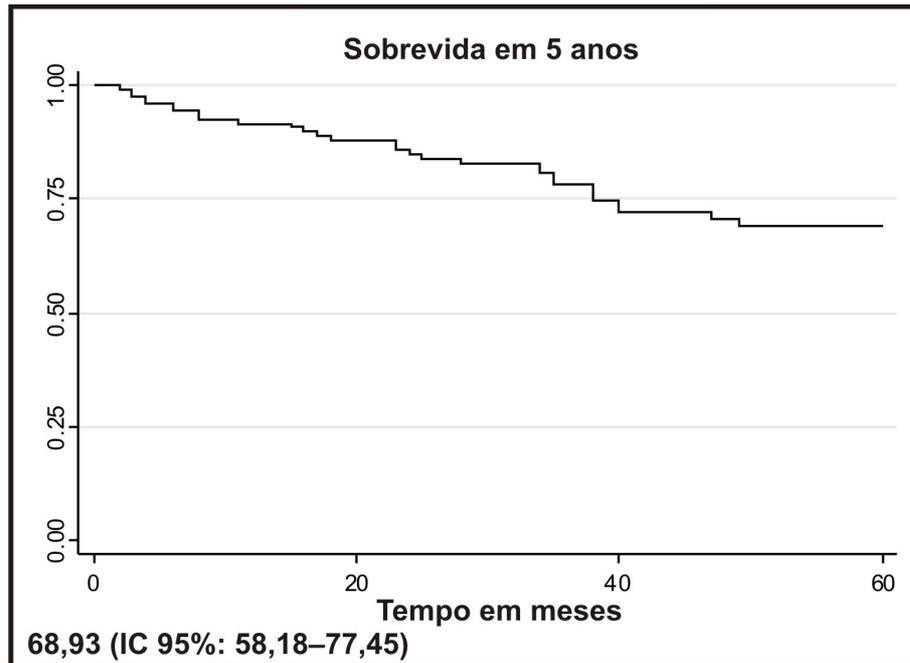


Gráfico 1. SLRb em cinco anos para toda coorte Cirurgia + Braquiterapia: 68,93 (IC 95%: 58,18-77,45)

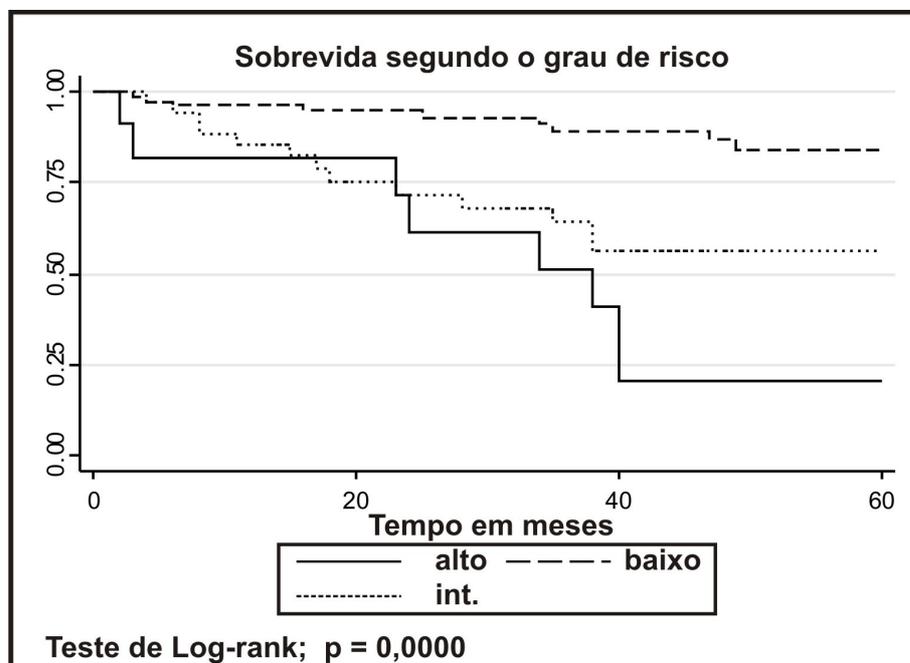


Gráfico 2. SLRb em cinco anos segundo classificação de risco Cirurgia + Braquiterapia

Notas: Baixo: 84,19 (IC 71,16-91,67)
Intermediário: 56,05 (IC 36,02-72,03)
Alto: 20,45 (IC 3,18-48,19)

Tabela 3. Sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos de acordo com a modalidade de tratamento e classificação do risco

Risco	SLRb 5anos Braquiterapia (erro padrão)	SLRb 5anos Cirurgia (erro padrão)	P*
Baixo	91,6% (75,92-97,24)	64,4% (30,98-85,27)	0,029
Intermediário	62,3% (36,74-80,02)	43,5% (12,21-71,96)	0,4
Alto	33,3% (0,9-77,41)	14,3% (0,71-46,49)	0,454

Legenda: *Teste de log rank

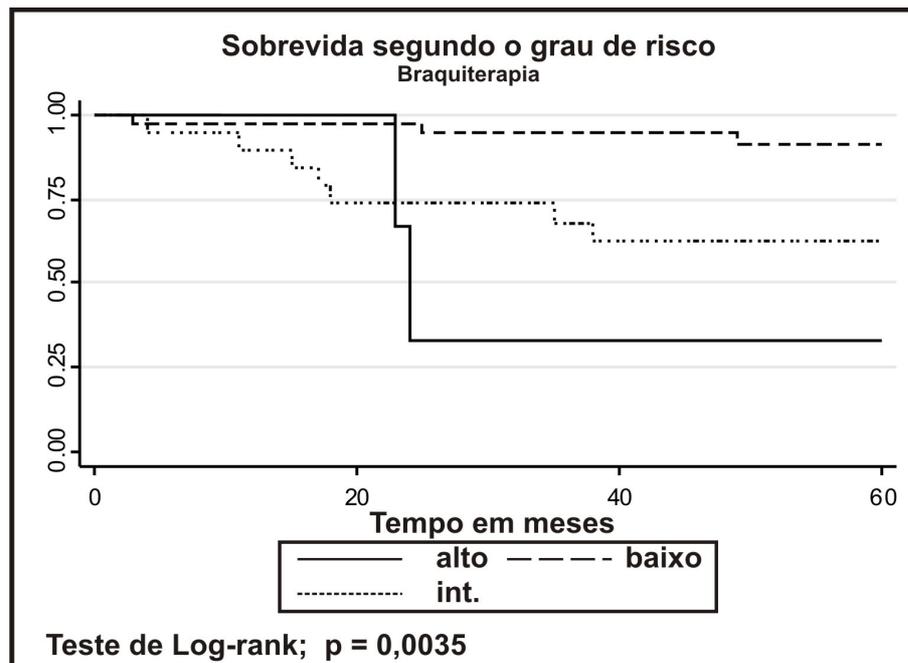


Gráfico 3. SLRb BRAQUITERAPIA
Sobrevida segundo classificação de risco

Notas: Baixo: 91,59 (75,92-97,24)
Intermediário: 62,35 (36,74-80,02)
Alto: 33,33 (0,9-77,41)

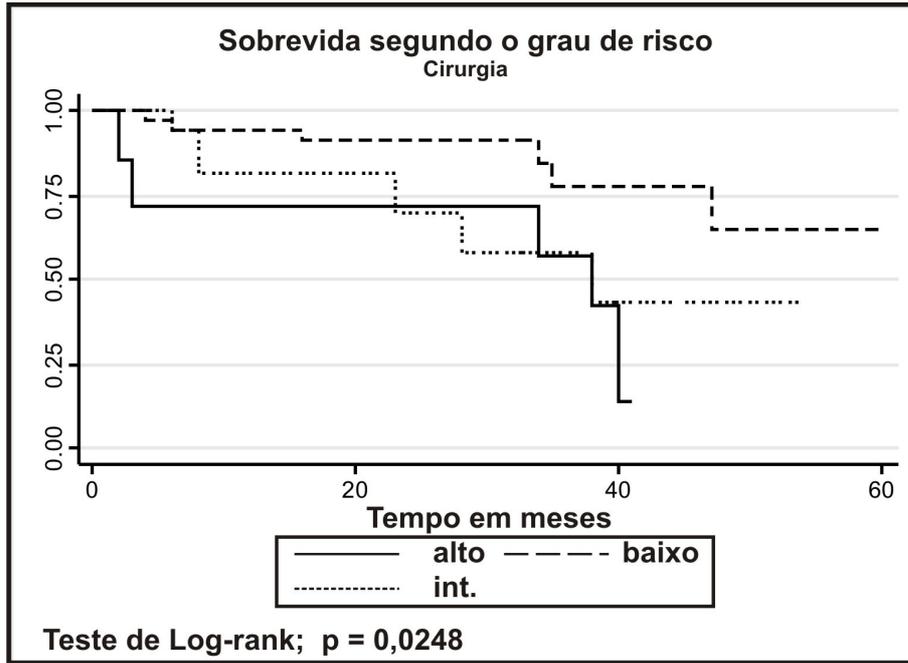


Gráfico 4. SLRb CIRURGIA
Sobrevida segundo classificação de risco
Notas: Baixo: 64,92 (30,98-85,27)
Intermediário: 43,53 (12,21-71,96)
Alto: 14,29 (0,71-46,49)

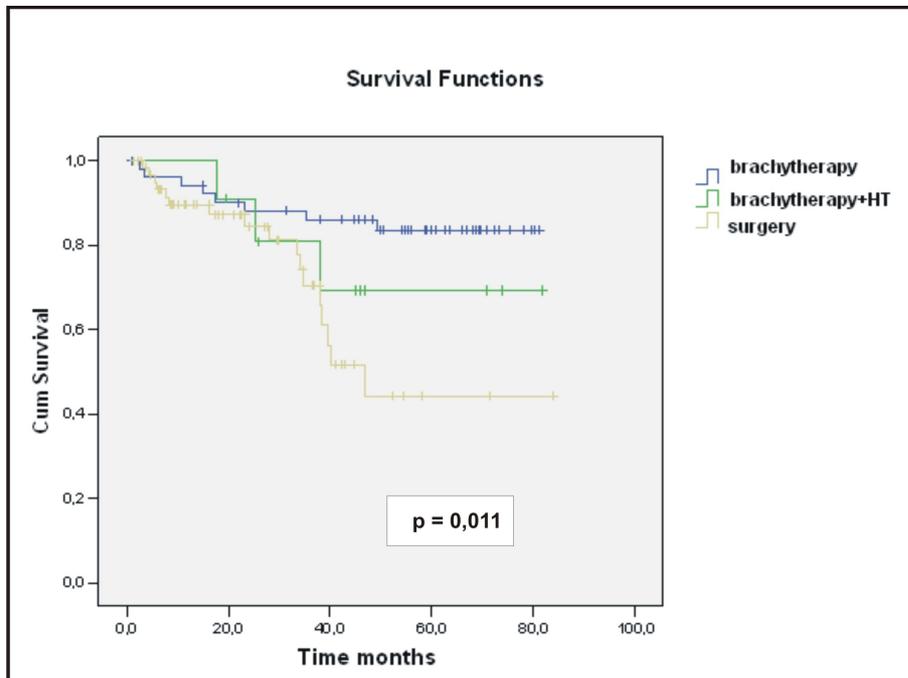


Gráfico 5. SLRb em cinco anos comparando Cirurgia X Braquiterapia X Hormonioterapia neoadjuvante + Braquiterapia

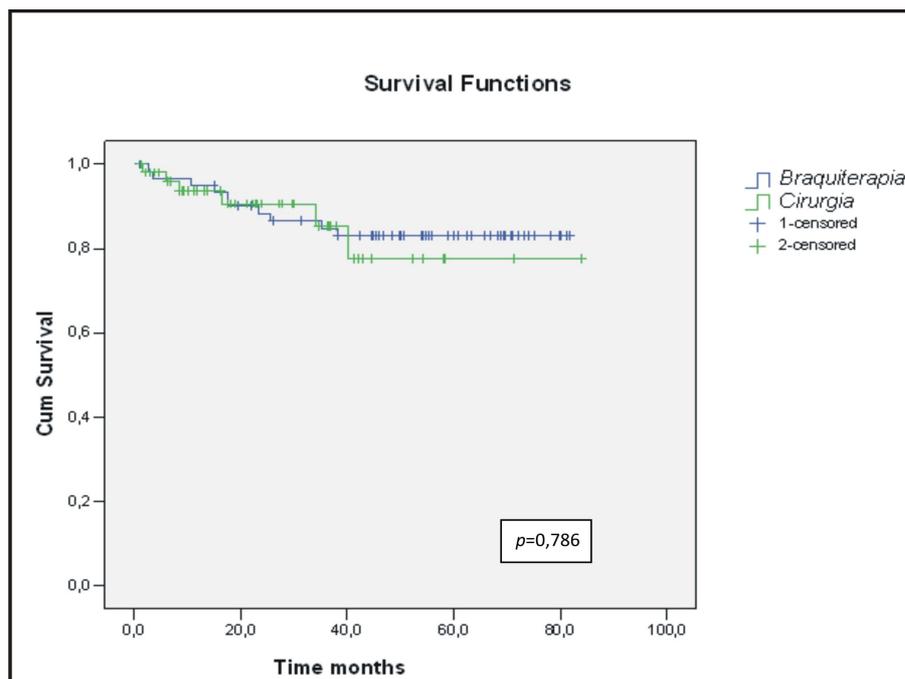


Gráfico 6. Sobrevida livre de recidiva bioquímica Braquiterapia X Cirurgia (excluindo os pacientes operados que receberam tratamento de resgate 65-12=53)

Tabela 4. Análise univariada de Cox BRAQUITERAPIA X CIRURGIA

Variáveis	HR Bruto (IC95%)	p-valor	Sobrevida livre de recidiva bioquímica em 5 anos (IC 95%)*	p-valor**
<i>Tratamento</i>				
Braquiterapia	1		79,70 (66,87-87,99)	0,0056
Cirurgia	2,78 (1,31– 5,89)	0,008	44,30 (23,28-63,47)	
<i>Idade</i>				
<65 anos	1		73,25 (53,13-85,80)	0,6386
≥65 anos	1,21 (0,55-2,63)	0,641	67,00 (53,58-77,34)	
<i>iPSA (ng/ml)</i>				
0-4	1		95,83 (73,92-99,40)	0,0032
4,1-10	6,02 (0,79-46,05)	0,084	71,07 (54,43-82,55)	
>10	12,91 (1,70-98,28)	0,013	51,63 (32,15-68,04)	
<i>iPSA (ng/ml)</i>				
<10	1		–	–
≥10	3,25 (1,55-6,84)	0,002	–	
<i>Gleason</i>				
≤6	1		79,72 (67,51-87,75)	0,0002
>6	3,68 (1,77-7,66)	0,000	42,41 (23,09-60,53)	
<i>Estádio</i>				
T1-T2a	1		72,04 (60,02-81,01)	0,2369
≥T2b	1,66 (0,71-3,89)	0,244	52,87 (25,32-74,40)	
<i>Classificação de risco</i>				
Baixo	1		84,19 (71,16-91,67)	p=0,0000
Intermediário	3,81 (1,63-8,95)	0,002	56,05 (36,02-72,03)	
Alto	7,89 (3,02-20,60)	0,000	20,45 (3,18-48,19)	
<i>Classificação de risco</i>				
Baixo	1		–	–
Intermediário/alto	4,74 (2,16-10,38)	0,000	–	
<i>Hormonioterapia neoadjuvante</i>				
Sim	1		63,49 (28,87-84,70)	0,4933
Não	0,69 (0,24-2,00)	0,498	70,39 (58,89-79,23)	

Legenda: * IC 95% : Intervalo de confiança de 95%; ** Teste de Log-rank para cada variável

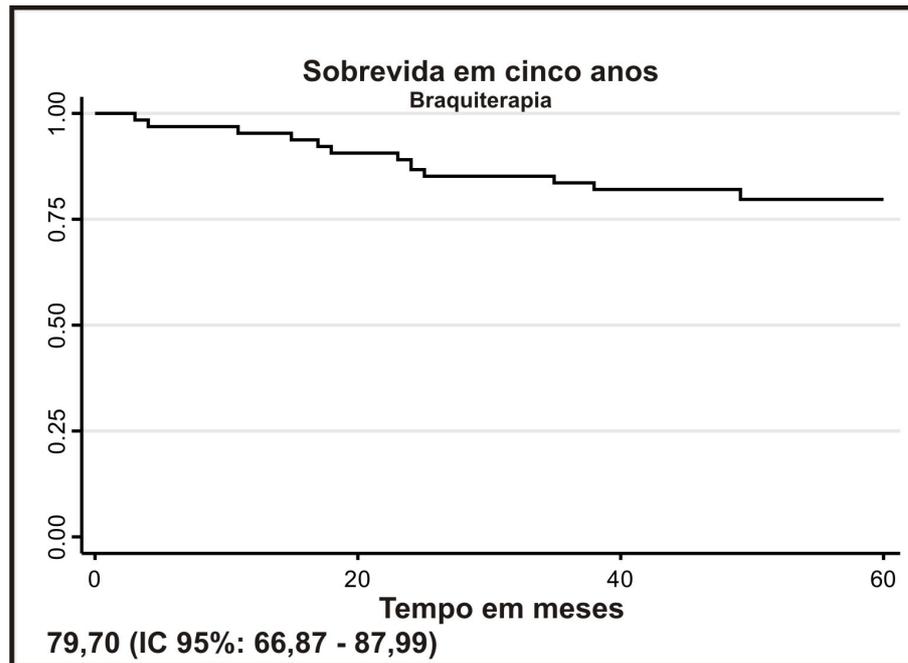


Gráfico 7: SLRb em cinco anos nos pacientes tratados com braquiterapia

Tabela 5. Análise univariada de Cox para os pacientes submetidos à braquiterapia

Variáveis	HR Bruto (IC 95%)	p-valor
<i>iPSA (ng/ml)</i>		
<10	1	
≥10	4,15 (1,32–13,12)	0,015
<i>Gleason</i>		
≤6	1	
>6	4,68 (1,41–15,57)	0,012
<i>Estadio</i>		
T1-T2a	1	
≥T2b	2,44 (0,73–8,14)	0,15
<i>Classificação de risco</i>		
Baixo	1	
Intermediário/alto	6,59 (1,77–24,51)	0,005
<i>HMT neoadjuvante</i>		
Sim	1	
Não	0,59 (0,158–2,19)	0,43

Tabela 6. Análise multivariada de Cox para os pacientes submetidos à braquiterapia

Variáveis	Modelo 1 HR Adj. (IC 95%)	p- valor	Modelo 2 HR Adj. (IC 95%)	p- valor	Modelo 3 HR Adj. (IC 95%)	p- valor
<i>iPSA (ng/ml)</i>						
<10						
≥10	3,89 (1,04-14,48)	0,043	–	–	3,60 (0,93-13,85)	0,06
<i>Gleason</i>						
≤6						
>6	2,90 (0,81-10,39)	0,102	–	–	2,77 (0,74-10,36)	0,12
<i>Estádio</i>						
T1-T2a						
≥T2b	–	–	–	–	2,14 (0,61-7,52)	0,23
<i>Classificação de risco</i>						
Baixo						
Intermediário/alto	–	–	6,62 (1,73-25,27)	0,006	–	–
<i>HMT neoadjuvante</i>						
Sim						
Não	–	–	1,01 (0,26-3,90)	0,972	–	–

ANEXOS

ANEXO A – Quadro do Estadiamento do câncer de próstata

Estádio Clínico do tumor (cT)	
Estádio cT1	Tumor clínico não aparente: não palpável ou visível por imagem
T1a	Achado histológico incidental após cirurgia – 5% ou menos do tecido obtido
T1b	Achado histológico incidental após cirurgia – mais de 5% do tecido obtido
T1c	Tumor identificado por biópsia (por exemplo, devido a PSA elevado)
Estádio cT2*	Tumor confinado a próstata
T2a	Tumor envolvendo metade de um lobo ou menos
T2b	Tumor envolvendo mais da metade de um lobo
T2c	Tumor em ambos os lobos
Estádio cT3	Tumor se estende além da cápsula prostática
T3a	Extensão Extracapsular (uni ou bilateral)
T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal (is)
Estádio cT4	Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes exceto vesículas seminais: bexiga, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus ou parede pélvica
Estádio Patológico do Tumor	
Estádio pT2	Confinado ao órgão
pT2a	Unilateral, até metade de um lobo
pT2b	Unilateral, mais da metade de um lobo
pT2c	Bilateral
Estádio pT3	Extensão extraprostática
pT3a	Extensão extraprostática
pT3b	Invasão de vesícula(s) seminal(ais)
Estádio pT4	Invasão de bexiga e reto
Linfonodos regionais	
NX	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase para linfonodos
N1	Metástases para linfonodos regionais
Metástases à distância	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Osso(s)
M1c	Outro(s) sítio(s)

Fonte: Adaptado de Brasil (2004)

- Notas:
- Achado de tumor em um ou ambos os lobos por biópsia por agulha, porém com tumor não palpável ou visível por imagem, é classificado como T1c.
 - Invasão para o ápice prostático ou para (mas não além) da cápsula prostática não é classificado como T3, mas como T2.

Estádio I	T1a	N0	M0	G1*
Estádio II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b	N0	M0	qq G
	T1c	N0	M0	qq G
	T1	N0	M0	qq G
	T2	N0	M0	qq G
Estádio III	T3	N0	M0	qqG
Estádio IV	T4	N0	M0	QQg
	qq T	N1	M0	qq G
	qq T	qq N	M1	qq G

Fonte: Adaptado de Brasil (2004)

Notas: * G: Grau do tumor:

G1: Bem diferenciado (discreta anaplasia), Gleason 2-4

G2: Moderadamente diferenciado (moderada anaplasia) Gleason 5-6

G3-4 Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia) Gleason 7-10.

ANEXO B – Normograma de Partin para prever câncer de próstata confinado a glândula

Tabelas de Partin para prever câncer de próstata confinado à glândula

Gleason score	Estádio Clínico T1c	Estádio Clínico T2a	Estádio Clínico T2b	Estádio Clínico T2c
Probabilidade de predição de doença confinada a glandula:*				
PSA = 0.0-2.5 ng/mL				
2 - 4	95 (89-99)	91 (79-98)	88 (73-97)	86 (71-97)
5 - 6	90 (88-93)	81 (77-85)	75 (69-81)	73 (63-81)
3 + 4 = 7	79 (74-85)	64 (56-71)	54 (46-63)	51 (38-63)
4 + 3 = 7	71 (62-79)	53 (43-63)	43 (33-54)	39 (26-54)
8 - 10	66 (54-76)	47 (35-59)	37 (26-49)	34 (21-48)
PSA = 2.6-4.0 ng/mL				
2 - 4	92 (82-98)	85 (69-96)	80 (61-95)	78 (58-94)
5 - 6	84 (81-86)	71 (66-75)	63 (57-69)	61 (50-70)
3 + 4 = 7	68 (62-74)	50 (43-57)	41 (33-48)	38 (27-50)
4 + 3 = 7	58 (48-67)	39 (30-48)	30 (22-39)	27 (18-40)
8 - 10	52 (41-63)	33 (24-44)	25 (17-34)	23 (14-34)
PSA = 4.1-6.0 ng/mL				
2 - 4	90 (78-98)	81 (63-95)	75 (55-93)	73 (52-93)
5 - 6	80 (78-83)	66 (62-70)	57 (52-63)	55 (44-64)
3 + 4 = 7	63 (58-68)	44 (39-50)	35 (29-40)	31 (23-41)
4 + 3 = 7	52 (43-60)	33 (25-41)	25 (18-32)	21 (14-31)
8 - 10	46 (36-56)	28 (20-37)	21 (14-29)	18 (11-28)
PSA 6.1-10 ng/mL				
2 - 4	87 (73-97)	76 (56-94)	69 (47-91)	67 (45-91)
5 - 6	75 (72-77)	58 (54-61)	49 (43-54)	46 (36-56)
3 + 4 = 7	54 (49-59)	35 (30-40)	26 (22-31)	24 (17-32)
4 + 3 = 7	43 (35-51)	25 (19-32)	19 (14-25)	16 (10-24)
8 - 10	37 (28-46)	21 (15-28)	15 (10-21)	13 (8-20)
PSA >10 ng/mL				
2 - 4	80 (61-95)	65 (43-89)	57 (35-86)	54 (32-85)
5 - 6	62 (58-64)	42 (38-46)	33 (28-38)	30 (21-38)
3 + 4 = 7	37 (32-42)	20 (17-24)	14 (11-17)	11 (7-17)
4 + 3 = 7	27 (21-34)	14 (10-18)	9 (6-13)	7 (4-12)
8 - 10	22 (16-30)	11 (7-15)	7 (4-10)	6 (3-10)

Fonte: Adaptado de Partin et al. (2001)

Legenda: PSA: Antígeno prostático específico

Notas: * Todos os números representam probabilidades preditivas percentuais (95% de intervalo de confiança)

ANEXO C – Função urinária antes e após prostatectomia radical

Função urinária antes e após prostatectomia radical

	Basal a	24 meses
Nível de controle urinário		
Controle total		
Perda ocasional		
Perda frequente		
Sem controle		
Frequência da incontinência		
Nenhuma		
≈2 vezes por dia		
>2 vezes por dia		
Uso de protetores para incontinência		
Nenhum		
1 a 2 por dia		
≈3 por dia		
Qual “tamanho” do problema da incontinência?		
Nenhum problema		
Pequeno problema		
Moderado a grande		

Fonte: Adaptado de Stanford (2000)

ANEXO D – Critério Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) de toxicidade tardia a tecido normal

Sintomas	
Diarréia	Movimentos intestinais frequentes sem irritação retal associada
Proctite	Irritação retal ou urgência, e presença de muco ou sangue nas fezes, com ou sem cólicas intestinais.
Cistite	Sintomas irritativos urinários frequentes como: disúria, hematúria.
Graduação	
Grade 0	Sem sintomas
Grau 1	Sintomas menores que não requerem tratamento
Grau 2	Sintomas que respondem a tratamentos ambulatoriais simples e não afetam o estilo de vida
Grau 3	Sintomas importantes que afetam o estilo de vida, podem requerer internação ou procedimentos cirúrgicos pequenos (ex. dilatação uretral)
Grau 4	Necessidade de intervenção cirurgica maior ou longo tempo de permanência hospitalar (laparotomia, colostomia, cistectomia)
Grau 5	Complicações fatais

Fonte: Adaptado de Rubin (1995)

ANEXO E – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36025960- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 049/2009

Protocolo CEP-UFJF: «1694.038.2009» **FR:** «249878» **CAAE:** 0886.0.000.180-09

Projeto de Pesquisa: "Prostatectomia radical e braquiterapia em portadores de câncer de próstata de baixo risco: uma análise comparativa"

Área Temática: Grupo III

Pesquisador Responsável: Adriana de Souza Sérgio Ferreira

Pesquisador Participante: Maria Teresa Bustamante Teixeira

TCLE: «01/04/2009»

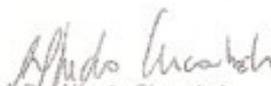
Instituição: Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – UFJF

Sumário/comentários do protocolo:

- O estudo apresenta justificativas científicas e sociais suficientes. Dentre elas, destaca-se que "(...) o câncer de próstata é a sexta neoplasia mais comum no mundo (...)".
- Estabeleceu-se como objetivo geral "comparar duas modalidades terapêuticas: a prostatectomia radical e a braquiterapia no tratamento de pacientes com câncer de próstata de baixo risco, atendidos no Hospital Monte Sinai em Juiz de Fora, no período compreendido entre Janeiro de 2002 a dezembro de 2005". Especificamente, propuseram-se, como objetivos: "descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes da coorte em estudo; determinar a sobrevida livre de recidiva bioquímica dos pacientes da coorte estudada, tratados com prostatectomia radical ou braquiterapia; definir o tempo para alcançar o PSA nadir nos pacientes tratados com braquiterapia; avaliar a toxicidade retal, urinária e sobre a potência sexual, relacionada a cada uma das modalidades terapêuticas utilizadas".
- A revisão de literatura efetuada é suficiente para sustentar os objetivos propostos, sendo que as citações e referências foram apresentadas paradigmaticamente.
- Quanto aos aspectos metodológicos, propõe-se um estudo que avaliará "todos os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata de baixo risco submetidos à prostatectomia radical ou à braquiterapia em serviço de referência da rede privada, Hospital Monte Sinai, no município de Juiz de Fora- Minas Gerais, no período compreendido entre Janeiro de 2002 a Dezembro de 2005". "Os dados serão colhidos do prontuário dos pacientes e será feita uma reavaliação clínica com dosagem de PSA e aplicação de questionários". Os procedimentos foram descritos suficientemente, bem como os critérios de inclusão e exclusão. Eles não apresentam problemas éticos.
- O orçamento detalhado e o responsável pelo financiamento da pesquisa e pela remuneração dos pesquisadores foram apresentados.
- O cronograma prevê que a pesquisa tem duração 22 meses. Iniciou-se em março de 2008 e será concluída em dezembro de 2009, sendo que a coleta de dados deverá ocorrer no segundo ano.
- O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE está de acordo com o estabelecido na Resolução 196/96.
- Os pesquisadores possuem qualificação suficiente para realizar a investigação.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Projeto Aprovado
Juiz de Fora, 18 de junho de 2009


Prof. Dr. Alfredo Chaoubah
Coordenador em Exercício – CEP/UFJF

RECEBI
DATA: ____/____/2009
ASS: _____