

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Flávio Lobo Heldwein

**Câncer de próstata indolente
diagnosticado em um único
fragmento na biópsia em uma série
contemporânea de prostatectomia
radical laparoscópica.**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2013**

Flávio Lobo Heldwein

**Câncer de próstata indolente
diagnosticado em um único
fragmento na biópsia em uma série
contemporânea de prostatectomia
radical laparoscópica.**

Tese submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Doutor

Orientador: Dr. Antônio Atalíbio Hartmann

Porto Alegre
2013

Catálogo na Publicação

Heldwein, Flavio Lobo

Câncer de próstata indolente diagnosticado em um único fragmento na biópsia em uma série contemporânea de prostatectomia radical laparoscópica. / Flavio Lobo Heldwein. -- 2013.

164 f. : 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2013.

Orientador(a): Antônio Atalábio Hartmann.

1. Câncer de próstata (prostate cancer). 2. Antígeno prostático específico (prostatic specific antigen). 3. Prostatectomia (prostatectomy) . 4. Estadiamento neoplásico (neoplasm staging). 5. Seleção de pacientes (patient selection). I. Título.

Agradecimentos e dedicatórias

As primeiras pessoas a quem eu gostaria de agradecer, são aquelas a quem possa ter me esquecido de citar. Peço também seu perdão. Foram tantas as pessoas que me ajudaram nesta caminhada que tenho certeza de esquecer de citar alguma.

Ao meu orientador Doutor, Professor Antônio Atalíbio Hartmann que com sua simplicidade e sabedoria, soube me entender, respeitando meus avanços e retrocessos, estimulando-me com seu exemplo, competência, voluntariedade e afeto, a minha gratidão.

Aos Professores, Funcionários e Colegas do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) que com seu entusiasmo e solidariedade, tornaram possível a concretização de mais uma vitória, o meu muito obrigado. Aos Professores deste programa, em especial aos Professores: Cláudio Teloken, Túlio Meyer Graziottin, Giorgio Adriano Paskulin, Renam Rangel Bonamigo, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Marilda da Cruz Fernandes e Adriana Vial Roehe, que com seu entusiasmo e apoio fizeram com que eu me interessasse ainda mais pela patologia. A Sra. Maristela Pasin, pela prestimosidade e alegria em ajudar-me em todas as oportunidades solicitadas.

Aos Professores, Preceptores e Colegas da Urologia da Santa Casa de Porto Alegre pelo ensino desta gratificante especialidade. Professores Carlos Ary Vargas Souto, Paulo Roberto Sogari, Ernani Luís Rhoden, Giovani Thomaz Pioner, Dante Sica Filho, Rafael Maffessoni, Carlos Teodosio Da Ros, José Francisco Flores Lisboa, Alexandre Fornari, Marcelo Duarte Bicca, José Carlos Stumpf Souto. Aos amigos: Nazareno, Mastalir, Caio, Gilberto, Márcio, Nelson e Daniel, por ajudar a tornar a residência um período mais agradável.

Aos Professores, Preceptores e Colegas do Programa de especialização (clinical fellowship) do Institute Mutualiste Montsouris (Paris/França) e da Université de Paris 5 – René Descartes (Paris/França) pelo exemplo profissional, acadêmico, científico e de amizade. Professores Guy Vallancien, Xavier Cathelineau, Eric Barret, François Rozet, Marc Galiano. Aos amigos Rafael, Casey, Ali e Gordon, tornaram esta etapa agradável e proveitosa. À Cité Internationale Universitaire de Paris, pela acolhida.

Ao Professor Mestre e amigo Reginaldo Pereira Oliveira, pelas inestimáveis contribuições urológicas. Ao Dr. Rodolfo, Prof. Rogério e amigos do Hospital Regional de São José, pela compreensão durante este período.

Aos outros bons e fiéis amigos: Gilles, Deda, Trauer, Osvaldo, Daniel e Conrado, representam todos os grandes amigos, que amenizam as dificuldades e alegram ainda mais a vida.

A todos os Professores e mestres, a quem tive a honra de ser aluno, porque sem eles jamais teria chegado até aqui.

À minha família. À memória dos meus avós: Lourdes, Honório, Max e Natália. Aos meus tios e tias: Iris, Paulo, Ana, Honório, Luis Carlos e Ilse, todos meus professores. Aos meus primos: Paulinho, Luciane, Paulinho, Juliana e Guilherme. À família Feldens Pedotte.

Aos pacientes brasileiros, estrangeiros e seus familiares que tanto me ensinaram, quero expressar a minha profunda gratidão. A todo o povo do Brasil, que contribui com seu trabalho diário para o crescimento do nosso país e que merece ser cuidado com respeito, humanização e resolutividade.

Aos meus alunos da Unisul e residentes, grande estímulo para o ensino.

Agradecimento especial

À minha querida família Lobo Heldwein. À minha mãe Amélia (*in memoriam*). Ao meu pai Armando (*in memoriam*). Ao meu irmão Marcelo, sua esposa Lisa e ao sobrinho Thiago. Que com seu carinho desde o início, suporte e respeito tornaram possível todas as realizações da minha vida.

À minha Alice, meu orgulho e meu muito obrigado pela paciência, pelo teu amor e pela tua dedicação.

A vocês meu sincero reconhecimento, meu amor, minhas saudades e meu desejo para que vocês estejam certos.

Flávio Lobo Heldwein

Sumário

I. Agradecimentos e dedicatórias	II
II. Lista de abreviaturas	VII
III. Resumo da tese	X
1. Introdução	12
1.1. Câncer de próstata	12
1.1.1. Epidemiologia	12
1.1.2. História	18
1.1.3. Estagiamento	24
1.1.4. Classificações e nomogramas	26
1.1.4.1. Escore de Gleason	26
1.1.4.2. Classificação de D'Amico	28
1.1.4.3. Tabelas de Partin	29
1.1.4.4. Nomogramas	30
1.1.4.5. Redes neurais artificiais	31
1.1.4.6. Calculadoras	31
1.1.5. Detecção precoce e rastreamento (screening)	33
1.1.6. Tratamentos	43
1.2. Câncer de próstata indolente	58
1.2.1. Anatomia patológica	69
1.2.2. Exames de imagem	69
1.2.3. Aspectos moleculares	71
1.3. Referências bibliográficas	77
2. Objetivos	99

2.1. Objetivo principal	99
2.2. Objetivo secundário	99
3. Artigo científico em inglês	100
4. Artigo científico redigido em português	120
5. Considerações finais	153
6. Anexos	154

Lista de abreviaturas

ACS – *American Cancer Society*

AHRQ – *Agency for Healthcare Research and Quality*

AJCC – *American Joint Commission on Cancer*

AMACR – *racemase (alpha-methylacyl CoA racemase)*

ASTRO – *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*

BAUS – *British Association of Urological Surgeons*

CaP – *câncer de próstata*

CaPMBR – *câncer de próstata de muito baixo risco*

DALY – *anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (disability-adjusted life years)*

DMT – *diâmetro máximo do tumor*

EAU – *European Association of Urology*

EEC – *extensão extra-capsular*

EUA – *Estados Unidos da América*

ERSPC – *European Randomized Study of Screening of Prostate Cancer*

FDA – *Food and Drugs Administration*

FISH – *teste de hibridação fluorescente in situ (fluorescence in situ hybridization)*

HMWCK – *citoqueratina de alto-peso molecular (high-molecular weight cytokeratin)*

KLK-3 – *calicreína-3 humana*

IARC - *International Agency of Research on Cancer*

INCA – *Instituto Nacional do Câncer*

ISUP - *International Society of Urological Pathology*

IVS – *invasão da vesícula seminal*

JHU – *Jonhs Hopkins University*

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NCI – *National Cancer Institute*

PCR – reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain-reaction*)

PINAG – neoplasia intra-epitelial de alto grau

NNS – Número necessário para rastrear (*number need to screen*)

NNT – Número necessário para tratar (*number need to treat*)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCPT – *Prostate Cancer Prevention Trial*

PCA3 – *Prostate Cancer Antigen 3*

PIVOT – *Prostate Cancer Intervention versus Observation trial*

PLCO – *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*

PRIAS – *Prostate Cancer Research International: active surveillance*

PSA – antígeno prostático específico

PSAD – PSA densidade

PSADT – tempo de duplicação do PSA (*PSA doubling time*)

QALY – ano de vida ajustado pela qualidade (*quality-adjusted life-years*)

PRL – prostatectomia radical laparoscópica

RNA – ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*)

RTU-P – ressecção trans-uretral da próstata

RNM – ressonância nuclear magnética

SA – Seguimento ativo

SBU – Sociedade Brasileira de Urologia

SEER – *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*

SUS – Sistema Único de Saúde

TMPRSS2 – protease transmembrana serina-2

UCLA-CAPRA – *University of California Los Angeles - Cancer of the Prostate Risk Assessment*

UCSF – *University of California San Francisco*

UFCSPA – *Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre*

UICC - *International Union for Cancer Control*

VACURG – *Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group*

YLD – anos vividos com a incapacidade (*years lived with disability*)

YLL – anos de vida perdidos por morte prematura (*years of life lost*)

Resumo da tese

Introdução: Os critérios contemporâneos de Epstein são os parâmetros atuais mais aceitos para predição de um câncer de próstata indolente. O seguimento ativo (SA) tornou-se um tratamento adequado para câncer de próstata de muito-baixo-risco (CaPMBR). Entretanto, é incerto quais seriam os critérios de inclusão ideais para a seleção de candidatos para SA.

Objetivos: Este estudo tem como objetivo investigar o papel prognóstico do cT2a em homens com CaPMBR submetidos a prostatectomia radical laparoscópica (PRL).

Material e Métodos: Este é um estudo retrospectivo de coorte contemporânea utilizando um banco de dados coletado prospectivamente. Departamento de Urologia, Instituto Montsouris, Paris/França. Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Foram adotados como critérios de inclusão: o estadió clínico T1c ou T2a, o PSA ≤ 10 ng/mL, o PSA densidade $\leq 0,15$ ng/mL/cm³, o escore de Gleason ≤ 6 e apenas um único fragmento positivo na biópsia invadido por câncer em menos que 50%. Os pacientes foram submetidos à RPL.

Resultados: Entre 1998 e 2010, foram encontrados 910 pacientes diagnosticados com um CaP de baixo-risco diagnosticado por um único fragmento positivo. Dos quais, 504 preencheram os critérios de Epstein para CaPMBR. Quando comparado ao cT1c, cT2a foi preditor de características patológicas adversas, tais como: infra-classificação do Gleason (40%/27.9%, $p = 0,05$), presença de margens positivas (12,6%/6.4%, $p = 0,038$) e menor taxa de doença órgão-confinada (86%/94%, $p = 0,02$). No entanto, a previsão de tumores indolentes e a recorrência bioquímica foram similares. Na análise multivariável, visando a predição de infra-estadiamento, o estadió clínico não demonstrou diferença estatística ($p = 0,07$).

Conclusões: Em uma série de CaPMBR, o estadiamento clínico T2a foi associado com características patológicas adversas em espécimes de prostatectomia. Os critérios de Epstein predizem melhor câncer de baixo-risco confinado ao órgão do que tumores indolentes.

1. Introdução

1.1. Câncer de próstata

1.1.1. Epidemiologia

Com o aumento da população global, melhoria dos cuidados em saúde e, por consequência, o aumento da expectativa de vida, as doenças relacionadas ao envelhecimento tendem a ser mais prevalentes. Neste contexto, atualmente, o câncer tornou-se a segunda causa de óbito, impactando a saúde pública global, a sociedade e, finalmente, o paciente e seus familiares. Tem sido estimado que 1 a cada 2 homens será diagnosticado com um câncer durante a vida, sendo que 1 em cada 7 com câncer de próstata (INCA, 2012).

Considerando a população masculina, o câncer de próstata (CaP) é um dos principais problemas mundiais de saúde pública. Tipicamente relacionado ao envelhecimento masculino, excetuando os tumores cutâneos não melanomatosos, o adenocarcinoma de próstata é a neoplasia maligna mais incidente em homens dos países desenvolvidos (taxa de incidência idade-ajustada de 61,7/100.000 habitantes/ano e estimativa de 648.400 novos casos/ano) e o segundo mais incidente globalmente (taxa de incidência idade-ajustada de 27,9/100.000 habitantes/ano e estimativa de 903.500 novos casos/ano), precedido apenas pelo câncer de pulmão. Representando 13,6% de todos os novos casos de câncer (Ferlay e cols., 2010; Jemal e cols., 2011). A expectativa é que, em 2030, serão diagnosticados 1,7 milhão de novos casos/ano e cerca de 499.000 óbitos/ano (Ferlay e cols., 2010).

Múltiplos fatores contribuem para esta variação internacional. Desde registros nacionais de países em desenvolvimento, por vezes restritos e regionais, limitados em estrutura e qualidade, heterogenicidade na adoção de políticas de detecção, disponibilidade de tratamentos locais (viés de diagnóstico), a culturas, etnias, estilos e expectativa de vida desiguais. A *International Agency of Research on Cancer* (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que os registros de câncer atuais abrangem 1%, 4% e 6% das populações respectivas da África, Ásia e América Latina (Bray e cols., 2012). Obstante das discrepâncias em incidências de câncer em países desenvolvidos e em desenvolvimento, a taxa de incidência anual idade-ajustada de câncer em homens em países economicamente desenvolvidos é praticamente o dobro da observada em países em desenvolvimento (300,1 *versus* 160,3/100.000 habitantes/ano). Entretanto, a taxa de mortalidade geral, em oncologia, difere apenas 21% na população masculina, fato que provoca questionamentos sobre as políticas públicas de rastreamento atuais e a influência dos tratamentos propostos. Os países desenvolvidos representam menos de 20% da população mundial. Porém, são responsáveis por 71% dos novos casos de CaP reportados globalmente (Ferlay e cols., 2010). Ademais, é marcante o contraste quando considerado o CaP isoladamente, a taxa de mortalidade/incidência idade-ajustadas por 100.000 habitantes/ano, em áreas mais desenvolvidas é de 10,6/62,0 (17,1%) enquanto nos países em desenvolvimento é estimada em 5,6/12,0 (46,6%) (Jemal e cols., 2011). Além disso, atualmente, em países desenvolvidos cerca de 4% dos pacientes são diagnosticados com doença metastática inicial (Howlader e cols., 2013) enquanto em países em desenvolvimento o diagnóstico de doença à distância ainda é comum (10%-41%) (Kabore e cols., 2011; Nardi e cols., 2012). Nestes casos, a sobrevida-relativa em 5 anos é menor

que 30% enquanto em casos localizados e localmente avançados a sobrevida em 5 anos ultrapassa 99%. Apesar da história natural singular dentre os cânceres e da evolução lenta, o CaP permanece sendo a segunda causa de mortalidade por câncer em homens em países desenvolvidos (Siegel e cols., 2013) e a sexta globalmente (Jemal e cols., 2011).

Na União Européia, são estimados 323.790 novos casos/ano (69,5 casos/100.000/ano), abrangendo cerca de 10,2% (12,1 óbitos/100.000/ano) das mortes por câncer (Ferlay e cols., 2010).

As maiores taxas de incidência são relatadas na América do Norte, Oceânia e Caribe. Nos Estados Unidos da América (EUA) a incidência de novos casos vem declinando na última década e foi estimada em 238.590 casos/ano e a taxa de mortalidade de 29.720 óbitos/ano. Desde 1993, a mortalidade vem decrescendo nos EUA, em parte devido a adoção disseminada do rastreamento com antígeno prostático-específico (PSA) (Etzioni e cols., 2008). O *National Cancer Institute - Surveillance, Epidemiology and End Results Program (NCI/SEER)* dos EUA, publicou uma taxa de incidência anual idade-ajustada de 145,2/100.000/ano e de mortalidade de 21,81 óbitos/100.000/ano. Estratificando por faixa etária e etnia, o CaP é tão incidente quanto 744 novos casos/100.000/ano em homens acima dos 65 anos. Quando considerado apenas os homens negros com mais de 65 anos a taxa incidência sobe para 1.050 e a taxa de mortalidade para 350 óbitos/100.000/ano (Howlader e cols., 2013).

No Brasil, de acordo com o censo de 2010, são 93,4 milhões de homens. Nos últimos trinta anos, a expectativa de vida masculina cresceu de 59,6 anos (1980) para os atuais 69,7 (2010). A estimativa é que, em 2050, a expectativa de vida do brasileiro ultrapasse 78 anos (IBGE, 2010). A incidência anual estimada do câncer de próstata é de

aproximadamente 60.180 casos correspondendo a 62 casos novos/100.000/ano. O CaP é a causa mortis estimada de 14.420 homens/ano (Howlader e cols., 2013). Também no Brasil o CaP é o câncer mais incidente e o segundo câncer em mortalidade. No território nacional, não obstante, a taxa de incidência apresenta grande variação regional. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) através do Registro de Câncer de Base Populacional confirmou que, em 2008, Porto Alegre (Sul) apresentava a maior taxa de incidência do país com estimativa de 104,4 novos casos/100.000/ano, seguida de Salvador, Palmas, Goiânia e São Paulo (102,9; 101,1; 96,0; 84,3 respectivamente). Em contrapartida, os registros de Belém, Manaus e João Pessoa reportaram as menores taxas de incidência nacional, variando de 16,7 a 46,1 novos casos (Felipe e cols., 2008; INCA, 2012). A taxa de mortalidade idade-ajustada é estimada pelo INCA em 13,25 óbitos/100.000/ano, sendo maior nos estados do Sul e Sudeste onde a expectativa de vida igualmente é maior (INCA 2013). A diversidade dos registros, além do padrão econômico, socio-cultural e étnico podem ser fatores implicados nestas discrepâncias entre as regiões brasileiras.

Também utilizada como um indicador de saúde, a *DALY (disability-adjusted life years)* ou anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, é a soma dos anos de vida perdidos por morte prematura (*YLL – years of life lost*) mais os anos vividos com a incapacidade (*YLD – years lived with disability*), sendo que a palavra "incapacidade" sendo presumida como qualquer perda de saúde a curto ou longo-prazo, excetuando-se a morte. Da mesma forma, o CaP representa um fardo, sendo o segundo câncer com maior DALY na América Latina e nos EUA, o terceiro no Brasil e na União Européia e o sexto no mundo (Ferlay e cols., 2010; Murray e cols., 2012).

O câncer é a segunda principal causa de morte nos países desenvolvidos bem como no Brasil. O impacto econômico deve somar os gastos diretos com o cuidados básicos, diagnóstico precoce, tratamento hospitalar e medicamentos, recuperação, além dos gastos indiretos, como: perda de produtividade, gastos familiares, morte prematura. Nos EUA, a *American Cancer Society* (ACS), estima que sejam gastos 201 bilhões de dólares anuais com o câncer, sendo US\$ 77,4 bilhões com recursos gastos diretamente em oncologia, sendo estimado um custo de US\$ 9,8 bilhões com o CaP (Roehrborn e Black, 2011; ACS, 2013). Na Europa, cerca de € 124 bilhões de euros são gastos anualmente em oncologia, cerca de 4% do orçamento total em saúde da União Européia. A um custo *per capita* de € 244 euros considerando a população dos 27 países (EU-27) 507 milhões de europeus, sendo a Lituânia o país apresenta menor custo *per capita* 32 euros. No continente europeu, o câncer de próstata representa 6% deste gasto (Leal e cols., 2012). No Brasil, o impacto econômico total do câncer é incerto. Em 2010, os investimentos públicos (47%) continuam a ser superados pelos investimentos privados (53%) no gasto total com saúde no país (OMS, 2013). Em dezembro de 2012, 9,6% dos brasileiros eram beneficiários de algum plano de saúde complementar, o que torna os números acima ainda mais fatídicos. Segunda a Organização Mundial da Saúde, o governo brasileiro gasta 10,7% do seu orçamento total em saúde, porcentagem inferior aos governos dos países vizinhos: Argentina (17,7%), Chile (15,8%), Colômbia (17,8%), Uruguai (18,8%) e dos países desenvolvidos, como por exemplo: Alemanha (18,3%), França (15,6%), Canadá (15,5%) e Estados Unidos (19,9%) (OMS, 2013). No ano de 2011, o governo federal investiu meramente 2,2 bilhões de reais em assistência oncológica pública no Sistema Único de Saúde, o SUS (Saúde, 2011).

O aumento da expectativa de vida associada a métodos diagnósticos mais sensíveis e amplamente disponíveis, refletiu basicamente em dois fenômenos: o aumento da incidência e o aumento do diagnóstico de CaP em estágios iniciais (Amin e cols., 2005). Entretanto, a heterogenicidade do câncer de próstata é evidente quando a evolução natural da doença é estudada.(Amin e cols., 2005)

Comparado com os outros tumores sólidos, o câncer de próstata é bastante singular no que se concerne às características epidemiológicas e ao seu potencial de progressão.

1.1.2. História

Claramente, a complexidade do homem é inquietadora, tanto considerando seus aspectos psicológicos quanto biológicos em particular. Poucos tumores refletem tão bem a heterogenicidade masculina quanto o câncer de próstata. A saúde do homem é impactada negativamente pela sua percepção psico-cultural na sociedade. Apesar de avanços recentes na atenção integral à saúde masculina, em geral, o homem ainda considera-se o arquétipo do herói, o guardião, com imensa capacidade de suportar as adversidades, que não precisa e não considera disponibilizar seu tempo para a saúde. Frequentemente, expõe-se às situações de acidentes de trabalho, trânsito, violência, tabagismo, etilismo, menor procura de assistência médica, não enfrenta os sabidos fatores de risco para as doenças mais incidentes nesta população. Em suma, o homem tem mais agravos à saúde e menor expectativa de vida à mulher, aumentando os gastos na saúde pública com tratamentos e programas de reabilitação.

Historicamente, a primeira descrição de tumores em seres humanos data do Egito antigo, conhecido como *Edwin Smith papyrus* (3000 A.C.). Posteriormente, na Grécia, Hipócrates de Cos (460 A.C. - 377 A.C.), considerado o pai de medicina, utilizou a palavra grega “*carcinos*” (carangueijo em grego) para descrever tumorações que acometiam pacientes e que lembravam o corpo de um carangueijo pela neovascularização e limites imprecisos da lesão tumoral. Celsius (25 A.C. – 50 D.C.) traduziu “*carcinos*” o latim “*cancer*”, adicionando o sufixo “*omas*” (palavra grega para tumefação), formando a palavra carcinoma, descrevendo os tumores malignos e a palavra “*oncos*” os tumores benignos.

Inicialmente, a gênese tumoral era creditada à vontade dos deuses. Antigamente, a interpretação de um distúrbio na teoria humoral dos líquidos corporais foi implicada. Com a evolução da pesquisa científica, o conhecimento da fisiologia do corpo humano e da biologia tumoral vem sendo esclarecido. O estudo contemporâneo das células e da genética guiam as novas investigações em oncologia.

O organismo apresenta um alto grau de organização celular e múltiplos mecanismos moleculares interagem extraordinariamente, coordenando os funções normais do organismo. O câncer surge quando uma célula desenvolve mutações capazes de permitir sua divisão celular, evasão da morte celular programada (apoptose) e da resposta imune, além de exibir crescimento e metabolismo distintos, não mais regulados pela ordem biológica, a homeostase. Através da produção de fatores de crescimento e interações célula-célula e célula-extracelular, as células tumorais recrutam células normais inflamatórias do organismo e estabelecem a configuração da angiogênese, a invasão tecidual e as metástases. As chamadas células-tronco tumorais podem desenvolver milhões, bilhões de cópias até um câncer ser clinicamente evidenciado. Assim, o câncer é um grupo de doenças caracterizadas por crescimento desregulado, invasão de tecidos adjacentes e com capacidade de originar metástases a distância.

A próstata foi, primeiramente, descrita em 1536 pelo anatomista italiano Niccolò Massa em seu livro *Anatomiae Libri Introductorius*. Em 1853, J. Adams, cirurgião no *The London Hospital*, relatou o primeiro caso de câncer de próstata, comentando em seu relato que esta doença era muito rara “... *a very rare disease*.” (Adams, 1853; Denmeade e Isaacs, 2002). Em 1905, Hugh Hampton Young da *Jonhs Hopkins* utilizou a via de acesso perineal, previamente executada por George Goodfellow para doenças benignas da

próstata, e descreveu o primeiro tratamento cirúrgico para o câncer de próstata, a prostatectomia radical perineal (Young, 1905; Young, 1911). Por cerca de 40 anos, o tratamento cirúrgico tinha intuito paliativo e a via perineal foi considerada a abordagem padrão de tratamento dos quadros obstrutivos das doenças prostáticas até ser substituída pelas ressecções trans-uretrais endoscópicas, devido as consideráveis complicações pos-operatórias decorrentes da cirurgia aberta. Em 1945, Terrence Millin, urologista irlandês, foi o pioneiro na abordagem retropúbica de cirurgias prostáticas e, em 1947, o primeiro a descrever esta via de acesso para a cirurgia radical (Millin, 1945; Millin, 1947). Entretanto, apenas no início da década de 1980, a técnica da prostatectomia radical retropúbica foi aperfeiçoada. Baseada em estudos anatômicos, a técnica prostatectomia radical retropúbica anatômica, proposta por Patrick Walsh, urologista da *Johns Hopkins University*, permitiu minimizar as complicações operatórias, preservando os feixes neurovasculares, um melhor controle da hemorragia e menor taxa de disfunção erétil e de incontinência urinária (Walsh e cols., 1983).

Alguns anos antes, estudos e técnicas no campo da imunologia se multiplicavam e eminentes autores estudavam antígenos, possivelmente, relacionados à fertilidade e ao sêmen humano e sua utilidade em medicina forense. Identificaram um antígeno no tecido prostático normal, hiperplásico benigno e tumoral e o denominaram de “PA” (*prostatic antigen*) (Ablin e cols., 1970; Wang e cols., 1979). Consequentemente, foi sugerido que este antígeno seria produzido especificamente pela próstata e passou a ser chamado de PSA (antígeno prostático específico) (Wang e cols., 1979). Entretanto, posteriormente, ficou demonstrado que outros órgãos também secretam o PSA, inclusive em mulheres (Pollen e Dreilinger 1984; Diamandis e Yu, 1997). O antígeno prostático-específico

(PSA) é uma enzima da família das calicreínas, também denominado de calicreína-3 humana (KLK-3), codificado pelo gene *KLK3*, localizado no braço longo do cromossomo 19 (19q) e secretado pelo epitélio prostático com a função de clivagem das proteínas predominantes no coágulo seminal (seminogelina 1 e 2), favorecendo o processo de fertilização (Lilja e cols., 1991).

Ainda considerando os tratamentos localizados para câncer de próstata, a radioterapia, aplicando os princípios descobertos por Pierre e Marie Curie, foi proposta como forma paliativa alternativa à cirurgia em 1909 e consistia na introdução de cápsulas de rádio pela uretra e pelo reto visando minimizar os quadros obstrutivos pélvicos (Minet, 1909).

Na década de 1940, o diagnóstico de câncer de próstata era, geralmente, realizado em estádios avançados. Frequentemente, devido as múltiplas metástases ósseas, o diagnóstico confundi-a se com uma sentença de morte. Iniciavam as descobertas em biomarcadores da doença disseminada, como a atividade da fosfatase ácida sérica, sem utilidade para rastreamento pela elevada taxa de falso-negativo, porém o principal parâmetro bioquímico para monitorar o CaP metastático (Gutman e Gutman, 1938). Nesta época, Charles Huggins e Clarence Hodges, da *University of Chicago*, comprovaram a relação de hormônios com o carcinoma da próstata, através da ablação androgênia pela orquiectomia bilateral ou administração de estrôgenos e a consequente queda das fosfatases ácida e alcalina séricas (Huggins e Hodges 1941; Huggins, 1941). Estes estudos estabeleceram a primeira terapia sistêmica em oncologia bem sucedida. Setenta anos após, a hormonioterapia continua sendo utilizada em casos de doença

avançada. Por tais estudos, Huggins foi laureado com o prêmio Nobel de Medicina em 1966.

Na década de 1980, o uso clínico do PSA passou a ser difundido indiscriminadamente como rastreamento populacional e oportunista, adiante do embasamento científico quanto ao provável impacto em mortalidade. Em 1986, o *Food and Drugs Administration* (FDA) dos EUA aprovou o primeiro kit comercial de imunoensaio para PSA.

Associado aos melhores resultados funcionais do tratamento cirúrgico radical poupador de nervos e a introdução da biópsia prostática guiada por ultrasonografia transretal com dispositivo automático à agulha, registrou-se pela primeira vez uma mudança de estadiamento (*downstaging*) e um aumento considerável de diagnóstico do adenocarcinoma prostático ainda localizado .

A biópsia de próstata, inicialmente descrita em 1930 (Ferguson, 1930), evoluiu através dos desenvolvimentos tecnológicos em imagem associado a um melhor conhecimento anatômico das zonas prostáticas, passando a ser padronizada com a técnica em “sextante” e guiada por ultrasonografia trans-retal (Hodge e cols., 1989; Vallancien e cols., 1991). Posteriormente, ficou demonstrado que a técnica em sextante apresentava menor acurácia que técnicas com maior amostragem e, nos dias atuais, técnicas com 12 ou mais fragmentos estão consolidadas na investigação inicial (Eichler e cols., 2006).

A prostatectomia radical retropúbica poupadora de nervos com melhores resultados funcionais, tornou-se um tratamento disseminado nas anos subsequentes. Com o avanço das técnicas minimamente invasivas, na Europa dos anos 1990, foram descritas as primeiras séries de casos adotando a via puramente laparoscópica (Schuessler e cols.,

1997). Consequentemente, a técnica foi aperfeiçoada no Instituto Montsouris por Guillonnet e Vallancien, permitindo a sua propagação (Guillonnet e cols., 1998; Guillonnet e Vallancien, 1999). Em 2000, Claude Abbou relatou a primeira prostatectomia radical robo-assistida (Abbou e cols., 2000).

Nas últimas décadas, o debate foi centralizado no rastreamento populacional ou oportunista e detecção precoce do CaP, dosagem sorológica do PSA, definição de valores "anormais" e cinética do PSA, indicação de biópsia prostática e resultados funcionais de tratamentos menos invasivos e focais. Recentemente, a controvérsia quanto à significância clínica destes tumores, diagnosticados durante protocolos de rastreamento, tem sido debatida e os benefícios e a necessidade de tratamento curativo questionados.

1.1.3. Estadiamento

A possibilidade de predizer o prognóstico de um câncer motivou o desenvolvimento de sistemas de estadiamento pré-tratamento. Os sistemas de estadiamento permitiram uma padronização da linguagem pelos pesquisadores, facilitando as comparações, auxiliando uma melhor decisão terapêutica e predição do prognóstico inicial.

Diversos sistemas de estadiamento foram propostos em CaP (Whitmore 1984). Entretanto, a determinação da extensão local (T), regional (N) ou à distância (M), através do sistema de estadiamento TNM da *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) em colaboração com a *International Union for Cancer Control* (UICC) é o mais utilizado e vem sendo aperfeiçoado nos últimos anos (Sobin e cols., 2009). O estadiamento TNM é classificado em clínico (cTNM, pre-tratamento) e patológico (pTNM), este último sendo mais preciso decorrente das informações do exame histológico pos-cirúrgico. Entretanto, associar outros fatores prognósticos clínicos ou moleculares ao estadiamento é um desafio. Historicamente, a extensão anatômica e o volume tumoral permanecem sendo dois dos principais fatores prognósticos e são definidos pelo exame do toque retal ou de fragmentos de ressecções trans-uretrais da próstata (RTU-P). Entretanto, a introdução do PSA na prática urológica provocou mudanças de estadiamento e, atualmente, muitos pacientes apresentam doença não-palpável detectada apenas pelo PSA aumentado (estadio cT1c). Portanto, esforços atuais devem pretender a definição de um sistema de estadiamento que englobe os fatores prognósticos pre-tratamento e que apresentem melhor acurácia em relação à mortalidade cancer-específica do que somente o TNM.

Em câncer de próstata, algoritmos foram validados na forma de estadiamento

modalidade-combinado, baseados no aspecto anatômico (TNM) e variáveis como o nível do PSA, densidade do PSA e achados histopatológicos evidenciados na biópsia, desta forma otimizando a acurácia em estimar a possibilidade de recorrência bioquímica e mortalidade câncer-específica (Kattan e cols., 1998; D'Amico, 2001).

1.1.4. Classificações e nomogramas

Apesar do CaP causar mais mortes masculinas, anualmente, que qualquer outro câncer, com excessão ao câncer de pulmão. Comprovadamente, a maioria dos portadores de CaP morrem por outras causas. Dessa forma, morrem, portanto, com a doença e não da doença ou de suas complicações. Somado ao fato que todos os tratamentos curativos tem o risco de afetar negativamente a vida dos pacientes, é desejável que possamos estimar o risco de um CaP progredir, recorrer ou ser letal, previamente a decisão terapêutica.

1.1.4.1. Escore de Gleason

Esta, certamente, não era a realidade há 50 anos, quando Donald F. Gleason publicou a sua classificação de carcinomas prostáticos estudando as séries do *Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group* (VACURG) (Bailar e cols., 1966; Gleason, 1966) e relatando uma taxa de 5 anos de sobrevida de 45% (Gleason e Mellinger, 1974). Gleason e colaboradores, demonstraram uma forte correlação entre o grau histológico do tumor e sobrevida. Associando a graduação histológica ao estadio clínico foi observada uma melhor discriminação do potencial agressivo da doença.

A graduação foi definida pelo registro de 5 padrões distintos histológicos do crescimento tumoral (1 a 5), observados em baixa magnificação (40 a 100x) sem considerar detalhes citológicos. Devido a variações destes tumores, 2 padrões foram registrados por paciente, o padrão predominante, mais frequente (chamado de padrão primário) e o padrão menos frequente (padrão secundário). Combinados estes dois padrões formam um escore de 2 a 10. Da mesma forma, Gleason observou que tumores