

**Factores de Prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da  
Próstata localmente avançado**

**Prognostic Factors for disease progression in patients with locally advanced prostate  
carcinoma**

Laura Sofia Nobre Rodrigues

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio electrónico:

rodrigues.laurasofia@gmail.com

## ABREVIATURAS

**PSA** – Antígeno específico da próstata;

**PSAt** – antígeno específico da próstata total pré-operatório;

**mc+** – margem cirúrgica positiva;

**mc-** – margem cirúrgica negativa;

**rBq** – recidiva bioquímica;

**SG** – sobrevida global;

**ROC** – característica de operação do receptor.

## RESUMO

**Objectivo:** Através de um estudo retrospectivo, pretendeu-se avaliar a influência de vários factores de prognóstico (idade, valor de antigénio específico da próstata total pré-operatório (PSAt), estadio anátomo-patológico, peso e volume da peça cirúrgica, margem cirúrgica positiva (mc+) e *score* de Gleason) na progressão da doença (recidiva bioquímica (rBq), tempo médio para rBq, sobrevida global (SG) e morte) em doentes com carcinoma da próstata localmente avançado submetidos a prostatectomia radical. **Métodos:** Foram analisados dados de 96 doentes com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma da próstata localmente avançado (pT3N0/N1M0) submetidos a prostatectomia radical entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2010, tendo sido avaliados os seguintes dados clínico-patológicos: idade, valor de PSAt, peso e volume da peça cirúrgica, *score* de Gleason da peça cirúrgica, estadio anátomo-patológico, mc+, rBq, tempo médio para rBq, SG e morte. O estudo estatístico foi realizado recorrendo ao programa SPSS versão 20.0. **Resultados:** Não foram encontrados valores de corte para as variáveis idade ( $p=0,927$ ), peso ( $p=0,248$ ) e volume ( $p=0,74$ ) da peça cirúrgica, para uma maior probabilidade de rBq. Na amostra estudada, apenas o *score* de Gleason $\geq 8$  demonstrou ter relação estatisticamente significativa com uma maior probabilidade de morte ( $p<0,001$ ), com menor tempo de SG (70% dos doentes com Gleason $\geq 8$  aos 60 meses de seguimento versus 90% dos doentes Gleason 6 e 7,  $p=0,002$ ). Verificou-se uma associação significativa entre o aumento do *score* de Gleason e a positividade da margem cirúrgica ( $p=0,028$ ), relacionando o Gleason 7 (4+3) a uma maior agressividade (número de mc+ obtido superior ao esperado). No entanto, a mc+ não foi preditiva de rBq ( $p=0,523$ ). Um aumento do PSAt associou-se, de forma significativa ( $p=0,044$ ), a rBq com um risco 2,933 vezes maior quando o PSAt se eleva para um risco intermédio-elevado ( $\geq 10\text{ng/mL}$ ), com um valor de corte de 9,9650 ng/mL. Na análise multivariada, o único factor preditivo de rBq para valores de PSAt $<10\text{ng/mL}$  foi o aumento

do *score* de Gleason ( $p=0,043$ ). Para valores superiores de PSAt, nenhum factor influenciou de forma independente a rBq ( $mc+$ :  $p=0,874$ ; *score* de Gleason:  $p= 0,757$ ). **Conclusão:** Este estudo demonstra que as variáveis que podem predizer a progressão da doença são o *score* de Gleason e os níveis de PSAt. Mesmo para doentes com PSAt<10 ng/mL o *score* de Gleason prediz uma progressão significativa de doença. A presença de invasão da margem cirúrgica por neoplasia não foi preditiva de progressão da doença.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Through a retrospective study we sought to assess the influence of various prognostic factors (age, total preoperative prostate specific-antigen (PSAt), pathological stage, weight and volume of the surgical specimen, positive surgical margin ( $mc+$ ) and Gleason *score*) in progression of the disease (biochemical relapse (rBq), average time to rBq, overall survival (SG) and death) among patients with locally advanced prostate cancer undergoing radical prostatectomy. **Methods:** 96 patients with pathological diagnosis of locally advanced prostate cancer (pT3N0/N1M0) who underwent radical prostatectomy between January 2004 to December 2010 were assessed for age, PSAt value, weight and volume of the surgical specimen, surgical specimen Gleason, pathological stage, positive surgical margin, rBq, median time to rBq, SG and death. Statistical analysis was performed using the SPSS version 20.0. **Results:** No cut-off values for age ( $p = 0.927$ ), weight ( $p = 0.248$ ) and volume ( $p = 0.74$ ) of the surgical specimen were found for a higher probability of rBq. In the study sample, only the Gleason *score*  $\geq 8$  showed a statistically significant relationship with a higher probability of death ( $p<0.001$ ), with shorter SG (70% of patients with Gleason score  $\geq 8$  at 60 months of follow-up versus 90% of patients Gleason 6 and 7,  $p=0.002$ ). There was a significant association between increasing Gleason *score* and  $mc+$  ( $p=0.028$ ), relating the Gleason 7 (4 +3) to greater aggression (number of  $mc+$  obtained higher than expected).

However, mc+ was not predictive of rBq ( $p=0.523$ ). An increased PSA<sub>t</sub> was significantly associated ( $p=0.044$ ) to rBq with a 2,933 fold increased risk when the PSA<sub>t</sub> rises to  $\geq 10\text{ng/mL}$ , with a cut-off value of 9.9650ng/mL. In multivariate analysis, we concluded that the only independently predictive factor for rBq was an increased Gleason *score* for PSA<sub>t</sub> values of  $<10\text{ng/mL}$  ( $p=0.043$ ). For higher values of PSA<sub>t</sub> there was no factor independently influencing the rBq (mc+:  $p=0.874$ ; Gleason *score*:  $p=0.757$ ). **Conclusion:** The evaluated data in our study shows that the available variables that may predict clinical progression of the disease are the Gleason *score* and PSA<sub>t</sub> levels. Our data establishes that even for patients with PSA<sub>t</sub> $<10\text{ng/mL}$ , Gleason *score* predicts a significant disease progression. The presence of surgical margin invasion by tumor was not predictive of disease progression.

#### **PALAVRAS CHAVE**

Carcinoma da Próstata localmente avançado; Recidiva Bioquímica; PSA; Margem Cirúrgica positiva; *Score* de Gleason; Idade; Volume da peça cirúrgica prostática

#### **KEY-WORDS**

Locally advanced prostate carcinoma; Biochemical Recurrence; PSA; Positive Surgical Margin, Gleason score, age, surgical prostate volume

## INTRODUÇÃO

O carcinoma da próstata é a doença oncológica mais frequentemente diagnosticada em homens e a segunda causa de morte relacionada com cancro entre indivíduos do sexo masculino<sup>15</sup>.

Mesmo com os mais recentes avanços terapêuticos, os resultados demonstram uma baixa eficácia de cura no que toca a doentes com doença localmente avançada<sup>14, 15</sup>. No caso dos doentes com carcinoma da próstata em estadio pT3N0/N1M0, a doença é extracapsular, não confinada ao órgão removido durante o procedimento cirúrgico, sem metastização à distância<sup>8</sup> – designando-se como localmente avançada. Este grupo de doentes representa um desafio clínico uma vez que se admite uma grande probabilidade para recidiva local (30% em algumas séries)<sup>7</sup>. Verificou-se em vários estudos que os níveis de PSAt<sup>3, 10, 22, 25, 27, 30, 33</sup>, o *score* de Gleason<sup>3, 6, 16, 17, 19, 32</sup> e a presença de mc+<sup>5, 13, 19-23, 32</sup> são factores que podem contribuir para a rBq da doença.

Apesar da elevada probabilidade de progressão do carcinoma neste estadio, a orientação clínica e terapêutica não é unânime. Admite-se que estes doentes se podem manter sob vigilância clínica e bioquímica (com avaliação do PSAt)<sup>28</sup> ou realizar radioterapia externa dirigida à pélvis<sup>29</sup>. Outros estudos propõem terapêutica conjunta com radioterapia externa e terapia hormonal, com o objectivo de diminuir do risco de metástases à distância<sup>8</sup> e de recidiva local<sup>12</sup>. Embora se recomende terapêutica adjuvante, existem doentes com doença localmente avançada que após prostatectomia radical permanecem sem rBq durante muitos anos.

Desta forma, através de um estudo retrospectivo, pretendeu-se avaliar a influência dos seguintes factores de prognóstico: idade, valor de PSAt, estadio anátomo-patológico, peso e volume da peça cirúrgica, mc+ e *score* de Gleason na progressão da doença (rBq, tempo

médio para rBq, SG e morte) em doentes com carcinoma da próstata localmente avançado (pT3N0/N1M0).

## DOENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo em 96 doentes com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma da próstata localmente avançado (pT3N0/N1M0), submetidos a prostatectomia radical entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2010. Foram avaliados os seguintes dados clínico-patológicos: idade, valor de PSA<sub>t</sub>, estadio anátomo-patológico, peso e volume da peça cirúrgica, mc+ e *score* de Gleason da peça cirúrgica; estes dados foram relacionados com a presença de rBq durante o seguimento (critério adoptado PSA<sub>t</sub>≥0,2ng/mL), tempo médio para a rBq, SG e morte.

### 1. Caracterização da Amostra

Sessenta e cinco doentes tinham um estadio pT3a (67,7%) e 31 um estadio pT3b (32,3%). A idade variou entre 50 e 74 anos.

O valor de PSA<sub>t</sub> usado na análise foi o último avaliado antes da biópsia prostática. Os doentes foram divididos de acordo com os valores de PSA<sub>t</sub> em 3 categorias, <10 (57,4%), ≥10 e <20 (28,7%) e ≥20 (10,6%).

O *score* de Gleason da peça cirúrgica foi igual a 6 em 26,1% dos doentes, igual a 7 em 54,2% (3+4 em 28,13% e 4+3 em 26,0% da amostra total) e ≥8 em 19,8% doentes.

Nenhum dos doentes incluídos neste estudo recebeu tratamento neoadjuvante ou adjuvante à cirurgia. O tempo médio de seguimento de todos os doentes da amostra foi de 68,20 meses (0-132 meses).

## 2. Estudo Estatístico

Foi usado o teste de  $\chi^2$  para comparar a relação existente entre as variáveis estadio anátomo-patológico com PSAt, rBq e morte; mc+ com estadio anátomo-patológico, rBq, morte e PSAt; *score* de Gleason com estadio anátomo-patológico, rBq, morte, PSAt e mc+; PSAt com rBq). Foi usado um teste de Mann-Whitney para comparar as variáveis estadio anátomo-patológico e *score* de Gleason com tempo médio para rBq). Foram ainda realizadas curvas Kaplan-Meyer de SG dos doentes pT3a e pT3b, dos diferentes *scores* de Gleason e categorias de PSAt. Foi analisado o valor estatístico destas curvas através do teste Log-Rank (Mantel-Cox). Os testes tiveram um valor de  $p < 0,05$  a indicar uma relação (no caso dos testes  $\chi^2$  e curvas de sobrevida) ou diferença (no caso dos testes Mann-Whitney) estatisticamente significativa. Quando foi necessário encontrar valores de corte foram utilizadas curvas ROC. Foi utilizado um teste de regressão logística para estudar os factores de prognóstico de sobrevida (estudo multivariável – combinação de *score* de Gleason, PSAt e estado da margem cirúrgica). O estudo estatístico foi realizado recorrendo ao programa SPSS versão 20.0.

## RESULTADOS

Caracterização Global da Amostra em Estudo:

As características da amostra estão descritas na tabela 1. Esta é constituída por 96 doentes, cuja idade média foi de 61,83 anos (50-74). O PSAt médio dos 94 doentes (2 não tinham informação relativamente ao PSAt) foi 11,62 ng/mL (2,73-96,00). De todos os doentes avaliados, 34 (35,4%) apresentavam mc+.



*Tabela 1:* Características dos doentes.

	pT3a (N= 65) 67,7%	pT3b (N = 31) 32,3%	Todos (Nº = 96) 100%
Idade média (anos)	61,62 (50-75)	62,29 (52-71)	61,83 (50-75)
PSAt médio (ng/mL)	10,54 (3,7-37)	13,82 (2,73-96)	11,62 (2,73-96,00)
Score de Gleason			
6	32,3% (n=21)	12,9% (n=4)	26,0%
7	49,2% (n=32)	64,5% (n=20)	54,1%
≥8	18,5% (n=12)	22,6% (n=7)	19,8%
mc+ (%)	35,4% (n=23)	35,5% (n=11)	35,4% (n=34)
rBq	36,9% (n=24)	54,8% (n=17)	42,7% (n=41)
Score de Gleason 6	23,8% (5/21)	50,0% (2/4)	28% (7/25)
Score de Gleason 7	37,5% (12/32)	50,0% (10/20)	42,3% (22/52)
Score de Gleason ≥8	58,3% (7/12)	71,4% (5/7)	63,2% (12/19)
Tempo para rBq (meses-média)	18,65	23,47	21,29
Score de Gleason 6	21,40	76,00	37,00
Score de Gleason 7	19,92	13,00	19,92
Score de Gleason ≥8	18,29	23,40	20,42
Mortes	9,2% (n=6)	19,4% (n=6)	12,5% (n=12)
Score de Gleason 6	4,8% (1/21)	0,0% (0/4)	4% (1/25)
Score de Gleason 7	9,4% (3/32)	5% (1/20)	7,7% (4/52)
Score de Gleason ≥8	16,7% (2/12)	71,4% (5/7)	36,8% (7/19)
Seguimento (meses-média)	65,13	74,50	68,20 (0-132)

Resultados obtidos para as variáveis em estudo:

### **1. Idade, Peso e Volume da peça cirúrgica e valor de PSAt**

Foram pesquisados valores de corte para a idade dos doentes, o peso e volume da peça cirúrgica e o valor de PSAt, tendo em conta a probabilidade de rBq.

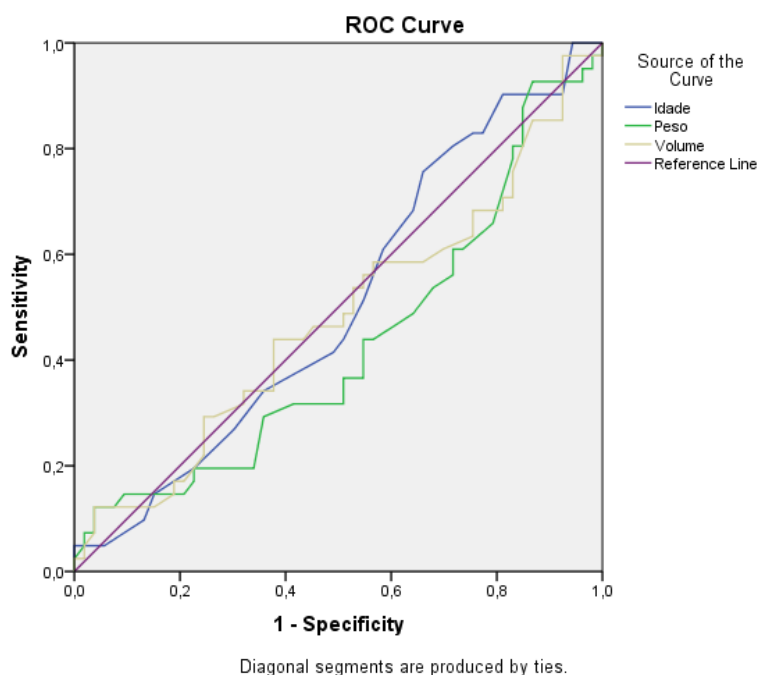
#### **a. Idade**

A idade não traduz, em termos estatísticos ( $p=0,927$ ), um factor de prognóstico para rBq em toda a amostra analisada.

#### **b. Peso e Volume da peça cirúrgica**

Foi realizada uma análise, através da elaboração de curvas ROC, de previsão do peso e volume, a partir dos quais se poderia afirmar uma maior probabilidade de ocorrência de rBq (Gráfico 1). Não foram encontrados valores de corte para estas variáveis (peso:  $p=0,248$ ; volume:  $p=0,74$ ).

## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado



*Gráfico 1:* Previsão de valores de corte para idade, volume e peso da peça cirúrgica para os quais existiria maior probabilidade de rBq através da realização de curvas ROC. Intervalo de confiança de 95%. Idade ( $p=0,927$ ); Peso ( $p=0,248$ ); Volume ( $p=0,74$ ).

### c. PSAt

Foi calculado o valor de corte de PSAt para o qual existe uma maior probabilidade de rBq, tendo-se obtido o valor 9,9650, com uma sensibilidade de 53,7% e uma especificidade de 71,7%.

### 2. Estadio Anátomo-patológico (pT3a versus pT3b)

Na amostra, 65 doentes encontravam-se no estadio pT3a (67,71%) e 31 doentes no estadio pT3b (32,30%). O PSAt médio dos doentes pT3b foi ligeiramente superior (13,82ng/mL) ao PSAt médio dos doentes pT3a (10,54ng/mL). Não houve, no entanto, uma relação estatisticamente significativa entre estadio anátomo-patológico e o PSAt ( $\chi^2(2)=2,267$ ;  $p=0,322$ ).

## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

A rBq foi superior em doentes pT3b (54,8%) que em doentes pT3a (36,9%). Ainda assim, na amostra analisada, a relação entre a existência de rBq e a diferenciação anátomo-patológica pT3a e pT3b não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2(1)=2,753$ ;  $p=0,097$ ).

Verificou-se que o tempo médio para rBq foi maior para os doentes pT3b (23,47 meses) que nos doentes pT3a (18,65 meses), no entanto, esta não foi uma diferença de tempo significativa (Mann-Whitney U = 199,000;  $p= 0,895$ ).

Ocorreu uma maior percentagem de mortes no estadio pT3b (19,4%) que no estadio pT3a (9,2%), não existindo, no entanto, uma relação estatisticamente significativa entre as duas variáveis ( $\chi^2(1)=1,967$ ;  $p=0,161$ ).

Foram realizadas curvas de SG para os diferentes estadios anátomo-patológicos (Gráfico 2), não se tendo encontrado diferenças significativas no tempo de SG entre os doentes pT3a e pT3b ( $\chi^2(1)=1,900$ ;  $p=0,168$ ) com aproximadamente 90% e 80 % dos doentes pT3a e pT3b, vivos aos 60 meses, respectivamente.

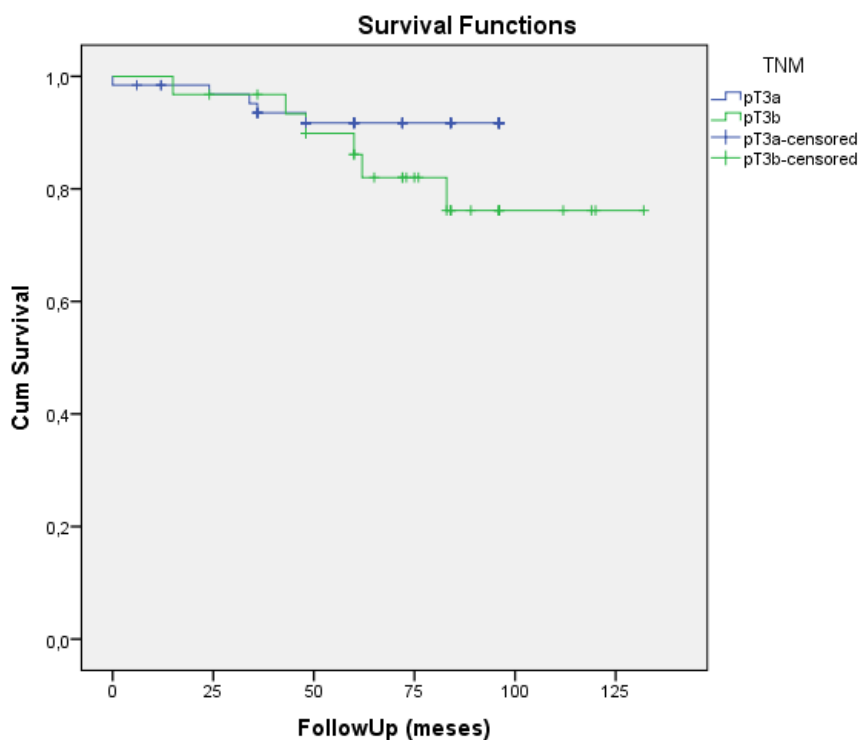


Gráfico 2: Tempo de SG dos doentes pT3a e pT3b.

### 3. Margem Cirúrgica

Dos 96 doentes submetidos a prostatectomia radical, 35,4% tiveram mc+. A percentagem de mc+ foi semelhante entre doentes pT3a (35,4%) e doentes pT3b (35,5%). A análise de associação entre mc+ e o estadió anátomo-patológico não demonstrou significado estatístico ( $\chi^2(1)=0,000$ ;  $p=0.992$ ). O mesmo se verificou, quando se analisou a associação entre a mc+ e a rBq ( $\chi^2(1)=0,407$ ;  $p=0.523$ ), sendo que dos 34 doentes com mc+, 16 recidivaram (47,1%), ao passo que dos 62 doentes com mc-, 25 recidivaram (40,3%). O tempo médio para rBq nos doentes com mc+ foi 18,19 meses ao passo que para os doentes com mc- foi 23,28 meses.

Não se verificou uma associação significativa entre a mc+ e a morte ( $\chi^2(1)=0,026$ ;  $p=0.872$ ) – faleceram 4 doentes com mc+ (11,8%) e 8 doentes com mc- (12,9%).

Verificou-se que doentes com  $10 \leq \text{PSAt} < 20 \text{ ng/mL}$  tiveram maior percentagem (44,4%) de mc+ (Tabela 2), no entanto, o valor de PSAt não influenciou de forma significativa o estado da margem cirúrgica ( $\chi^2(1)=1,322$ ;  $p=0.250$ ).

Tabela 2: Percentagem de doentes com mc+ e mc- em cada categoria de PSAt.

PSA	mc+	mc-
<10	31,6% (18/57)	68,4% (39/57)
$\geq 10$ e <20	44,4% (12/27)	55,6% (15/27)
$\geq 20$	40% (4/10)	60% (6/10)

### 4. Score de Gleason

Cinquenta e dois doentes na amostra (54,1%) têm um *score* de Gleason 7 (49,2% (n=32) doentes pT3a, e 64,5% (n=20) doentes pT3b). No entanto a relação entre *score* Gleason e estadió anátomo-patológico não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2(3)=4,254$ ;  $p=0.235$ ).

### Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

Foi possível verificar maior prevalência de rBq em *scores* mais elevados de Gleason, tanto na amostra total (Gleason $\geq$ 8 com 63,2% rBq) como em doentes pT3a (Gleason  $\geq$ 8 com 58,3% rBq) e doentes pT3b (Gleason  $\geq$ 8 com 71,4% rBq). No entanto, esta relação não foi significativa ( $\chi^2(3)=7,310$ ;  $p=0,063$ ). O tempo médio, em meses, para rBq na amostra total foi maior para os doentes com *score* de Gleason 6 (37,00 meses) comparativamente aos outros grupos de Gleason avaliados (Gleason 7 – 19,92 meses e Gleason $\geq$ 8 – 20,42 meses). Esta diferença não foi, no entanto, significativa (Mann-Whitney  $U=80,500$ ;  $p=0,182$ ).

A percentagem de mortes foi maior no *score* de Gleason $\geq$ 8 (36,8%), quer em doentes pT3a (16,7%), como em doentes pT3b (71,4%). Na análise de  $\chi^2$ , a associação entre um *score* de Gleason $\geq$ 8 e uma maior prevalência de morte foi estatisticamente significativa ( $\chi^2(1)=12,833$ ;  $p<0,001$ ). No estudo da SG dos vários *scores* de Gleason (Gráfico 3), verificou-se a existência de uma diferença significativa ( $\chi^2(3)=14,908$ ;  $p=0,002$ ) entre a sobrevida dos doentes com Gleason $\geq$ 8 e os doentes com Gleason 6 e 7, sendo que os primeiros tiveram uma sobrevida menor (70% dos doentes com Gleason $\geq$ 8 aos 60 meses de seguimento versus 90% dos doentes com *scores* de Gleason 6 e 7).

## Factores de pronóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

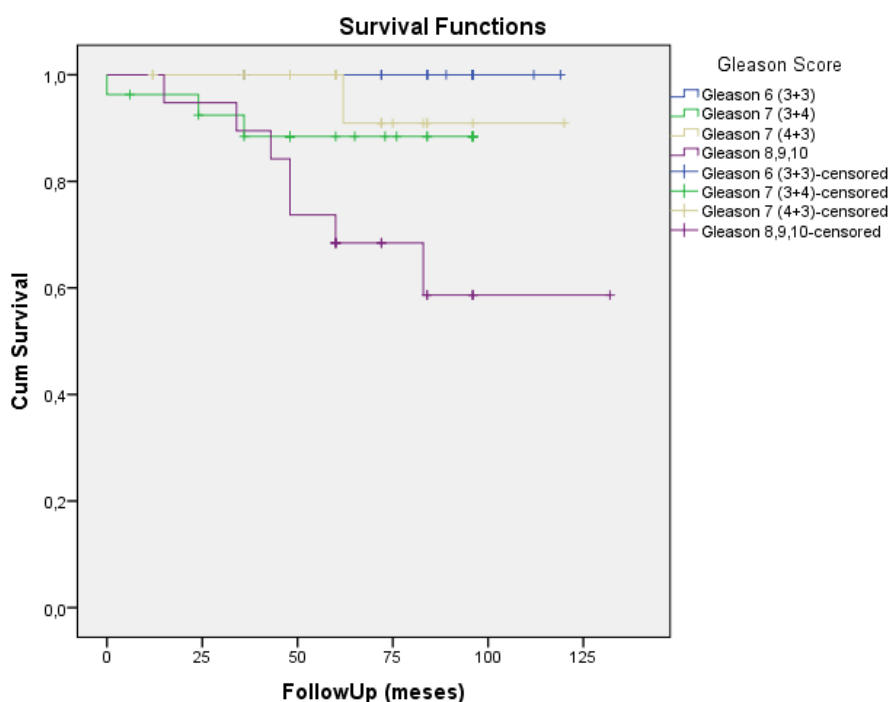


Gráfico 3: Sobrevida global entre os diferentes *scores* de Gleason.

Os doentes com *score* de Gleason 6, 7 e  $\geq 8$ , apresentavam, na sua maioria, um PSA  $< 10$  ng/mL em 78,3%, 38,5% e 57,9% dos casos, respectivamente; (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos doentes por PSA  $t$  em cada *score* de Gleason.

Gleason PSA	6 (n=23)	7 (n=52)	$\geq 8$ (n=19)
$< 10$	78,3% (18/23)	38,5% (28/52)	57,9% (11/19)
$\geq 10$ e $< 20$	13,0% (3/23)	36,5% (19/52)	26,3% (5/19)
$\geq 20$	8,7% (2/23)	9,6% (5/52)	15,8% (3/19)

## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

Foi feita uma análise entre os *scores* de Gleason e as categorias de PSA<sub>t</sub> (<10, ≥10 e <20, ≥20), através de um teste de  $\chi^2$ , tendo-se concluído que não existe uma associação estatisticamente relevante entre estas variáveis ( $\chi^2(6)=6,639$ ;  $p=0,356$ ).

Observou-se que no grupo com *score* de Gleason 7 existe uma maior percentagem de peças com mc+ (44,2% contra 24% e 26,3% nos *scores* 6 e ≥8 respectivamente; Tabela 4).

Tabela 4: Percentagem de doentes com mc+ e mc- em cada *score* de Gleason.

Gleason mc	6	7	≥ 8
mc +	24,0% (6/25)	44,2% (23/52)	26,3% (5/19)
mc -	76,0% (19/25)	55,8% (29/52)	73,7% (14/19)

Nos doentes com *score* de Gleason 6, o número de mc+ esperadas foi superior às obtidas (8,9 vs 6, respectivamente). O mesmo se verificou para o Gleason 7 (3+4), com 9,6 mc+ esperadas e 8 obtidas e para o Gleason ≥8 com 6,7 mc+ esperadas e 5 obtidas. No entanto, no *score* de Gleason 7 (4+3) eram esperadas 8,9 mc+ e foram obtidas 15.

Verificou-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre o aumento do *score* de Gleason e a positividade da margem cirúrgica ( $\chi^2(3)=9,113$ ;  $p=0,028$ ), associando o *score* de Gleason 7 (4+3) a uma maior agressividade.

### 5. PSA total pré-operatório

A maioria da amostra (60,6%) encontra-se na categoria de PSA<sub>t</sub><10 ng/mL e o mesmo se verifica quando dividimos a amostra por estadió anátomo-patológico (65,1% dos doentes pT3a e 51,6% dos doentes pT3b, apresentavam PSA<sub>t</sub><10 ng/mL; Tabela 5).



**Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado**

*Tabela 5:* Distribuição dos doentes por PSA e classificação TNM.

PSA \ TNM	pT3a	pT3b	Amostra Total
< 10	65,1% (41/63)	51,6%(16/31)	60,6% (57/94)
≥10 e < 20	23,8% (15/63)	38,7% (12/31)	28,7% (27/94)
≥ 20	11,1% (7/63)	9,7% (3/31)	10,6% (10/94)

Verificou-se que a percentagem de doentes com rBq aumenta com o aumento do PSA<sub>t</sub> (35,2% para PSA<sub>t</sub><10 ng/mL, 59,3% para 10≤ PSA<sub>t</sub>< 20, e 60,0% para PSA<sub>t</sub>≥20; Tabela 6).

*Tabela 6:* Número e percentagem de doentes em que foi observada rBq; tempo médio para rBq em relação com os valores de PSA<sub>t</sub>.

PSA	rBq	rBq (meses, média)
< 10	33,3% (19/57)	24,58
≥10 e < 20	59,3% (16/27)	17,63
≥ 20	60,0% (6/10)	20,67

Existe uma associação estatisticamente significativa entre o aumento do PSA<sub>t</sub> e a probabilidade de desenvolver rBq ( $\chi^2(2)=6,229$ ;  $p=0,044$ ). Quando se originaram dois grupos de PSA<sub>t</sub>, um considerado de menor risco (<10ng/mL) e outro considerado de risco intermédio-elevado (≥10 ng/mL), esta relação manteve-se significativa ( $\chi^2(1)=6,227$ ;  $p=0,013$ ) sendo que eram esperadas 24,9 rBq no grupo de PSA<sub>t</sub> de baixo risco e obtiveram-se 19, ao passo que no grupo de risco intermédio-elevado eram esperadas 16,1 e obtiveram-se 22 rBq. Como tal, foi feito um cálculo de odds ratio no qual obtivemos uma elevação do risco

## Factores de pronóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

para rBq de 2,933 vezes (com um intervalo de confiança de 95%) quando o PSAt se eleva de um baixo risco para um risco superior.

O tempo médio para rBq foi menor para os doentes com  $10 \leq \text{PSAt} < 20$  (17,63 meses), que para os com  $\text{PSAt} < 10$  ng/mL (24,58 meses) e  $\text{PSAt} \geq 20$  ng/mL (20,67 meses).

Faleceram 5 (26,32%), 4 (25%) e 2 (33,3%) doentes com  $\text{PSAt} < 10$ ,  $10 \leq \text{PSAt} < 20$  e  $\text{PSAt} \geq 20$  ng/mL, respectivamente. Não se verificou uma diferença significativa entre as curvas de SG (Gráfico 4) nos doentes das 3 categorias de PSAt ( $\chi^2(2)=1,522$ ;  $p=0,467$ ). Aos 60 meses de seguimento, mais de 80% dos doentes em todas as categorias de PSAt estavam vivos.

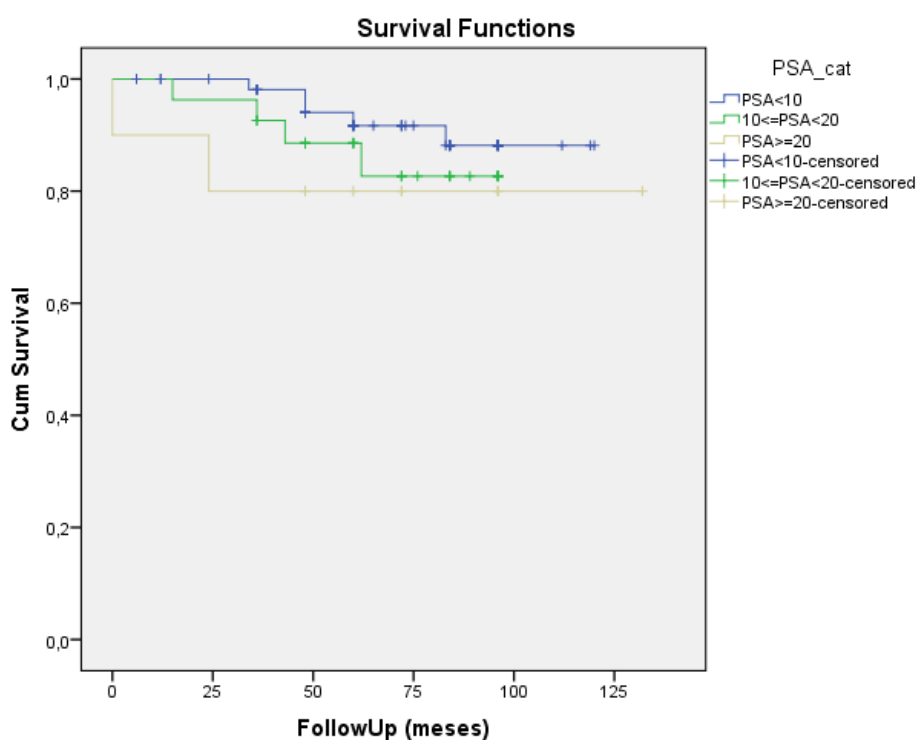


Gráfico 4: Curvas de SG para os doentes das 3 categorias de PSAt.

## 6. Análise Multivariável

Numa fase posterior do estudo pretendemos relacionar diferentes variáveis por forma a perceber se a associação de determinados factores prediz a rBq e condiciona, deste modo, o prognóstico do grupo de doentes avaliados.

Com este propósito, realizámos um estudo de regressão logística, em que se agrupou as variáveis categorias do PSA ( $<10\text{ng/mL}$  e  $\geq 10\text{ ng/mL}$ ), estado da margem cirúrgica e *score* de Gleason, de forma a perceber a influência na rBq. Verificou-se que para cada uma das categorias de PSA estudadas, o estado da margem cirúrgica não foi preditivo de rBq (para  $\text{PSA}<10\text{ng/mL}$ ,  $\text{Wald}(1)=0,016$ ;  $p=0,900$ ;  $\text{Exp}(B)= 1,084$  e para  $\text{PSA}\geq 10\text{ng/mL}$ ,  $\text{Wald}(1)=0,025$ ;  $p=0,874$ ;  $\text{Exp}(B)= 0,894$ ). A única variável preditiva de rBq foi o *score* de Gleason quando o PSA é  $<10\text{ng/mL}$  ( $\text{Wald}(1)=4,103$ ;  $p=0,043$ ;  $\text{Exp}(B)= 2,430$ ) elevando 2,430 vezes o risco relativo para rBq quando o *score* de Gleason aumenta (Tabela 7). Para  $\text{PSA}\geq 10\text{ng/mL}$ , não houve nenhum factor que influenciasse significativamente a progressão da doença ( $\text{Wald}(1)=0,096$ ;  $p=0,757$ ;  $\text{Exp}(B)= 1,202$ ; Tabela 8).

*Tabela 7:* Regressão logística com as variáveis categorias de PSA, estado da margem cirúrgica e *scores* de Gleason, para  $\text{PSA}<10\text{ng/mL}$ .

**Variáveis na Equação<sup>a</sup>**

Variáveis <sup>b</sup>	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Scores de Gleason	,888	,438	4,103	1	,043	2,430
Atingimento margem	,080	,637	,016	1	,900	1,084
PSA	-,030	,186	,026	1	,873	,971
Constant	-1,392	1,501	,860	1	,354	,249

a.  $\text{PSA\_cat2} = \text{PSA}<10$

b. Variáveis: Gleason\_3cat, atingimento da margem, PSA.

**Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado**

*Tabela 8:* Regressão logística com as variáveis categorias de PSA<sub>t</sub>, estado da margem cirúrgica e *scores* de Gleason para PSA<sub>t</sub> ≥ 10ng/mL.

**Variáveis na Equação<sup>a</sup>**

Variáveis <sup>b</sup>	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Scores de Gleason	,184	,596	,096	1	,757	1,202
Atingimento margem	-,112	,702	,025	1	,874	,894
PSA <sub>t</sub>	-,039	,032	1,415	1	,234	,962
Constant	,984	,966	1,038	1	,308	2,675

a. PSA\_cat2 = PSA ≥ 10

b. Variáveis: Gleason\_3cat, atingimento da margem, PSA<sub>t</sub>.

## DISCUSSÃO

Mesmo com os mais recentes avanços terapêuticos, os doentes com carcinoma da próstata localmente avançado, estadiados em pT3N0/N1M0, continuam a representar um desafio clínico, uma vez que se admite que têm uma grande probabilidade para rBq e local. Apesar da elevada probabilidade de progressão do carcinoma neste estadio, a orientação clínica e terapêutica não é unânime.

Desta forma, este trabalho pretende avaliar, na nossa série de doentes, diversas variáveis determinando a sua influência na progressão da doença (rBq, tempo médio para rBq, SG e morte).

### **Estadio Anátomo-patológico (pT3a e pT3b)**

Na amostra analisada, o PSA<sub>t</sub> médio dos doentes pT3b foi ligeiramente superior (13,82ng/mL) ao PSA<sub>t</sub> médio dos doentes pT3a (10,54ng/mL) sem que houvesse, no entanto, uma relação estatisticamente significativa entre estadio anátomo-patológico e o PSA<sub>t</sub>

## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

( $\chi^2(2)=2,267$ ;  $p=0,322$ ). Assim, concluímos que, segundo o nosso estudo, a diferenciação anátomo-patológica não parece influenciar os valores de PSA<sub>t</sub>.

Verificámos que os doentes pT3b tiveram maior percentagem de rBq (54,8%), quando comparados com os doentes pT3a (36,9%). No entanto, o estadió anátomo-patológico não se relacionou, de forma significativa ( $\chi^2(1)=2,753$ ;  $p=0,097$ ), a uma maior ou menor probabilidade de rBq, levando-nos a concluir que ter um estadió anátomo-patológico mais avançado (pT3b) não parece ter influência na progressão da doença. Foi também possível verificar que não existiu uma diferença significativa de tempo médio para rBq (Mann-Whitney U = 199,000;  $p= 0,895$ ) entre doentes pT3a (18,65 meses) e pT3b (23,47 meses) o que sugere que a diferenciação anátomo-patológica não parece ser, por si só, um factor de prognóstico que isoladamente indique maior ou menor possibilidade de rBq. Contudo Hsu et al.<sup>9</sup> referiram que não existiu diferença, entre os grupos pT2 e pT3a, quanto ao tempo médio para rBq, mas que esta diferença era significativa quando se comparavam os grupos pT3a e pT3b-T4, sendo menor nestes últimos, contrariamente ao encontrado no nosso estudo.

Milonas et al.<sup>18</sup> concluiu que o tempo de SG aos 60 meses, foi menor para os doentes pT3b quando comparados com os doentes pT3a, embora sem diferença significativa. No nosso estudo, as curvas de SG para os doentes pT3a e pT3b não tiveram também diferenças significativas ( $\chi^2(1)=1,900$ ;  $p=0,168$ ), com aproximadamente 90% e 80% dos doentes pT3a e pT3b, respectivamente, vivos aos 60 meses. Ocorreu, no entanto, uma maior percentagem de mortes no estadió pT3b (19,4%) em relação ao estadió pT3a (9,2%), embora sem significado estatístico ( $\chi^2(1)=1,967$ ;  $p=0,161$ ). Assim, concluímos, segundo os nossos dados, que a diferenciação anátomo-patológica não parece influenciar de forma significativa a probabilidade de morte. É necessário, ainda assim, ter em consideração a dimensão reduzida da amostra e a dificuldade em relacionar a morte com um único factor, dado que outros

factores, como as co-morbilidades dos doentes, podem condicionar a sobrevida e não foram tidos em consideração neste trabalho.

### **Margem Cirúrgica**

A positividade da margem na peça cirúrgica após prostatectomia radical é considerada um factor de risco para progressão da doença, em termos de rBq e local<sup>1, 4</sup>. Como tal, quisemos avaliar o impacto desta variável no prognóstico dos nossos doentes.

Dos 96 doentes, 34 (35,4%) tiveram mc+ na peça cirúrgica. A percentagem de mc+ nos doentes pT3a e pT3b foi semelhante (35,4% (n=23) e 35,5% (n=11), respectivamente). No entanto, não foi encontrada uma relação significativa quando comparámos a positividade da margem com o estadió anátomo-patológico ( $\chi^2(1)=0,000$ ;  $p=0,992$ ), o que contraria alguns estudos<sup>11, 23</sup> que evidenciam uma forte associação entre um estadió anátomo-patológico mais avançado e a presença de mc+. No estudo de Santos et al.<sup>23</sup>, apenas um estadió patológico superior a pT3a teve uma influência significativa na presença de mc+. Entre doentes com doença localmente avançada as diferenças entre a positividade da margem cirúrgica poderão não ser tão evidentes, o que pode justificar os resultados obtidos pelo nosso grupo.

A mc+, nos nossos doentes, não esteve associada de forma significativa à ocorrência de rBq ( $\chi^2(1)=0,407$ ;  $p=0,523$ ). Este resultado leva-nos a concluir que a rBq não é influenciada pela mc+, estando de acordo com alguns resultados publicados<sup>26, 31</sup>. No entanto, há estudos<sup>5, 19, 21-23, 32</sup> que indicam que a mc+ é a variável que se associa de forma independente e significativa à rBq e portanto à progressão da doença, levando à necessidade de terapêutica adjuvante.

Walther et al.<sup>20</sup> e Karakiewicz et al.<sup>13</sup> relacionaram a presença de mc+ e morte ao concluir que o estadió pT3 e a mc+ têm um impacto negativo na sobrevida global dos doentes, comparando com aqueles com mc-. Outros estudos reforçaram esta ideia<sup>2, 21, 23</sup> ao considerarem que a mc+, além de ter impacto na rBq, influencia a mortalidade. No nosso

## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

estudo a relação entre mc+ e morte não teve significado estatístico ( $\chi^2(1)=0,026$ ;  $p=0.872$ ) tendo falecido 4 doentes com mc+ (11,8%) e 8 doentes com mc- (12,9%). Este resultado leva-nos a concluir que, para os nossos doentes, a mc+ não parece ter influenciado o prognóstico.

Assim, de acordo com os dados da literatura, o modo como a positividade da margem da peça cirúrgica afecta a rBq e a progressão da doença não está definida. Os nossos resultados estão de acordo com alguns dos dados recentes que parecem não admitir a mc+ como factor de prognóstico único para progressão de doença. Em todo o caso a mc+ parece influenciar a progressão da doença e deve continuar a merecer a nossa atenção e estudo por forma a perceber como poderá ser um factor que determina a necessidade de terapêutica adjuvante pós prostatectomia radical.

Observámos que o valor de PSA<sub>t</sub> não influenciou de forma significativa o estado da margem cirúrgica ( $\chi^2(1)=1,322$ ;  $p=0.250$ ) apesar de se constatar maior percentagem (44,4%) de mc+ nos doentes com  $10 \leq \text{PSA}_t < 20 \text{ ng/mL}$ . Este resultado vem contrariar o do estudo de Izard et al,<sup>11</sup> que relacionou, de uma forma significativa, níveis de PSA<sub>t</sub> mais elevados ( $>10 \text{ ng/mL}$ ) a maior ocorrência de mc+. No entanto, Ahyai et al.<sup>1</sup>, também demonstrou no seu estudo que o nível de PSA<sub>t</sub> não prediz a positividade da margem cirúrgica.

### **Score de Gleason**

Cinquenta e dois doentes na amostra (54,1%) têm um *score* de Gleason 7 (49,2% (n=32) dos doentes pT3a, e 64,5% (n=20) dos doentes pT3b). Concluímos que a relação entre *score* Gleason e estadio anátomo-patológico não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2(3)=4,254$ ;  $p=0.235$ ), portanto, pertencer a um estadio mais avançado não implicou ter maior *score* de Gleason.

Verificámos que existiu maior prevalência de rBq em *scores* de Gleason mais elevados tanto na amostra total (63,2% rBq nos doentes Gleason $\geq$ 8) como em doentes pT3a (58,3% rBq nos

## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

doentes Gleason $\geq$ 8) e doentes pT3b (71,4% rBq nos doentes Gleason $\geq$ 8). Apesar dos resultados aparentarem uma relação estatística, esta não chegou a ser significativa ( $\chi^2(3)=7,310$ ;  $p=0,063$ ), levando-nos a concluir que, o aumento do *score* de Gleason, nos nossos doentes, não condicionou de forma significativa a progressão da doença. Este resultado contraria alguns estudos<sup>3, 19, 32</sup> que confirmaram uma relação entre o aumento do *score* de Gleason e o aumento do risco para rBq.

O tempo médio, em meses, para rBq na amostra total foi maior para os doentes com Gleason 6 (37,00) comparativamente com os restantes *scores* de Gleason, no entanto esta diferença não foi significativa (Mann-Whitney  $U=80,500$ ;  $p=0,182$ ). Também no estudo de Hsu et al.<sup>9</sup> consideraram que o *score* de Gleason não influenciou significativamente o tempo para rBq. Vários estudos publicados<sup>6, 16, 17</sup> concluem, no entanto, que um Gleason mais elevado ( $\geq 8$ ), determina menor tempo para rBq, tanto na doença localizada, como na doença localmente avançada.

A percentagem de mortes foi maior para o *score* de Gleason $\geq 8$  (36,8%), quer em doentes pT3a (16,7%), como em doentes pT3b (71,4%). A associação entre um *score* de Gleason $\geq 8$  e uma maior prevalência de morte foi estatisticamente significativa ( $\chi^2(1)=12,833$ ;  $p<0,001$ ). As curvas de SG para os doentes da nossa amostra nos diferentes *scores* de Gleason revelaram uma diferença significativa ( $\chi^2(3)=14,908$ ;  $p=0,002$ ) entre os com Gleason $\geq 8$  e os restantes grupos de Gleason. Aos 60 meses de seguimento, a SG foi de 70% nos doentes com *score* de Gleason $\geq 8$  versus 90% nos doentes com *scores* de Gleason 6 e 7. Milonas et al.<sup>18</sup> concluíram também que doentes com Gleason 5-7 e Gleason 8-10 tiveram curvas de SG com diferenças significativas, tendo considerado o *score* de Gleason como o factor preditivo mais importante para o prognóstico.

Os doentes, em cada *score* de Gleason, apresentavam, na sua maioria, um PSA $<10$ ng/mL, no entanto a associação entre *scores* de Gleason e PSA não foi significativa ( $\chi^2(6)=6,639$ ;



## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

$p=0,356$ ), levando-nos a concluir que um aumento do *score* de Gleason, na nossa amostra, não influenciou um aumento de PSA<sub>t</sub>.

A percentagem de mc+ foi maior nos doentes com Gleason 7 (44,2% versus 24% e 26,3% nos *scores* 6 e  $\geq 8$  respectivamente), sendo que o Gleason 7 (4+3) foi associado a um maior grau de agressividade tendo em conta que o número de casos com mc+ obtidos foi superior aos esperados (15 versus 8,9), ao contrário do que se observou nos restantes *scores* de Gleason. O aumento do *score* de Gleason teve uma associação estatisticamente significativa com a positividade da margem cirúrgica ( $\chi^2(3)=9,113$ ;  $p=0,028$ ). No estudo de Santos et al <sup>23</sup>, o *score* de Gleason não influenciou a positividade da margem cirúrgica.

### PSA total pré-operatório

A maioria da amostra total (60,6%), tal como a maioria dos doentes pT3a (65,1%) e pT3b (51,6%) tinham um PSA<sub>t</sub><10ng/mL. Verificou-se que um aumento do PSA<sub>t</sub> associou-se significativamente a uma maior percentagem de doentes com rBq ( $\chi^2(2)=6,229$ ;  $p=0,044$ ) com 35,2%, 59,3% e 60,0% de rBq nos doentes com PSA<sub>t</sub><10,  $10 \leq \text{PSA}_t < 20$  e  $\text{PSA}_t \geq 20$ ng/mL respectivamente. Quando comparados dois grupos de PSA<sub>t</sub>, um de menor risco (<10ng/mL) e outro de risco intermédio-elevado ( $\geq 10$  ng/mL) esta associação permaneceu significativa ( $\chi^2(1)=6,227$ ;  $p=0,013$ ), verificando-se um número maior de rBq que o esperado no grupo de PSA<sub>t</sub> de risco intermédio-elevado (22 versus 16,1). Através de um cálculo de *odds ratio*, identificou-se uma elevação do risco para rBq de 2,933 vezes (intervalo de confiança de 95%) quando o PSA<sub>t</sub> se eleva de um baixo risco para um risco superior, com um valor de corte já referido anteriormente de 9,9650. Segundo os nossos dados, podemos concluir que quanto maior o PSA<sub>t</sub>, maior a probabilidade de desenvolver rBq, com um risco de 2,933 vezes maior de progressão de doença quando o PSA<sub>t</sub> se eleva acima de 10 ng/mL, comparado com níveis de PSA<sub>t</sub> inferiores. Alguns estudos <sup>3, 10, 22, 33</sup> concluíram também que o PSA<sub>t</sub> é um factor de

## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

prognóstico em relação à rBq. No entanto, Ward et al<sup>32</sup> e Hsu et al<sup>9</sup> concluíram que não há uma relação significativa entre o PSA<sub>t</sub> e a progressão da doença.

As curvas de SG dos doentes das diferentes categorias de PSA<sub>t</sub> não foram significativamente diferentes ( $\chi^2(2)=1,522$ ;  $p=0,467$ ). Aos 60 meses de seguimento, mais de 80% dos doentes em todas as categorias de PSA<sub>t</sub> estavam vivos, levando-nos a concluir que um nível de PSA<sub>t</sub> com risco intermédio-elevado, apesar de, na nossa amostra, ter condicionado uma maior probabilidade de rBq, e como tal, de progressão de doença, não influenciou da mesma forma a SG dos doentes. Faleceram 5 doentes (26,32%) dos com PSA<sub>t</sub><10, 4 (25%) dos com  $10 \leq \text{PSA}_t < 20$  e 2 (33,33%) dos com PSA<sub>t</sub>≥20ng/mL. Devemos de ter em conta que não foram avaliadas as diferentes opções de tratamento de salvação após a rBq, ou as próprias comorbilidades dos doentes, que podem ter influenciado a SG e a morte. Milonas et al<sup>18</sup> também concluíram que, para doentes com PSA<sub>t</sub> entre 10 e 20 ng/mL, não houve diferenças significativas na SG, mas que esta diferença se observou quando eram comparados os doentes com PSA<sub>t</sub><10ng/mL e os doentes com PSA<sub>t</sub>≥20ng/mL, sendo menor nestes últimos. Outros estudos<sup>25, 27, 30</sup> afirmaram que o PSA<sub>t</sub>≥20ng/mL é um factor de risco para diminuição da SG.

### Análise Multivariável

Realizou-se um estudo de regressão logística, tendo sido agrupadas as variáveis PSA<sub>t</sub> (<10ng/mL e ≥10 ng/mL), estado da margem cirúrgica e *score* de Gleason, de forma a perceber qual influencia, de forma significativa, a rBq e a progressão da doença. A única variável preditiva de rBq foi o *score* de Gleason para o PSA<sub>t</sub><10ng/mL (Wald(1)=4,103;  $p=0,043$ ; Exp(B)= 2,430) elevando 2,430 vezes o risco relativo para rBq quando o *score* de Gleason aumenta. Para um PSA<sub>t</sub>≥10ng/mL, não houve nenhum factor significativo a influenciar a progressão da doença (*score* de Gleason: Wald(1)=0,096;  $p=0,757$ ; Exp(B)= 1,202; mc+: Wald(1)=0,025;  $p=0,074$ , Exp(B)= 0,894). O estado da margem cirúrgica não foi

## Factores de prognóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado

preditivo de rBq (para  $PSAt < 10\text{ng/mL}$ ,  $Wald(1)=0,016$ ;  $p=0,900$ ;  $Exp(B)=1,084$  e para  $PSAt \geq 10\text{ng/mL}$ ,  $Wald(1)=0,025$ ;  $p=0,874$ ;  $Exp(B)=0,894$ ). No estudo de Santos et al<sup>23</sup> concluíram que a presença de margem cirúrgica positiva aumenta o risco para rBq e que na sua ausência, a probabilidade de rBq aumenta em doentes com *scores* de Gleason  $\geq 8$  ou com  $PSAt > 10\text{ng/mL}$ . Milonas et al<sup>18</sup> concluíram que o *score* de Gleason  $\geq 8$  ou um estadio anátomo-patológico pT3b foram os factores que condicionaram pior prognóstico com menor tempo médio para rBq e menor SG, com um risco superior de morte. Ahyai et al<sup>1</sup> afirmaram que a mc+ é um factor de risco significativo para rBq sendo que o volume tumoral é um dos factores que influencia a positividade da margem cirúrgica. Ramírez et al<sup>22</sup> concluíram que doentes pT3b com mc+ têm maior risco de rBq associando também o  $PSAt \geq 20\text{ng/mL}$  a maior probabilidade de progressão de doença. No estudo de Sofer et al<sup>24</sup> foram as variáveis  $PSAt > 10\text{ng/mL}$ , volume tumoral e idade que foram preditivas de rBq e associadas a menor tempo para rBq.

## CONCLUSÃO

Na amostra estudada, apenas o *score* de Gleason  $\geq 8$  demonstrou ter relação significativa com uma maior probabilidade de morte, com menor tempo de SG. Verificou-se também uma associação significativa entre o aumento do *score* de Gleason e mc+, relacionando o Gleason 7 (4+3) a uma maior agressividade (maior número de mc+ obtido que o esperado). No entanto, a mc+ não foi preditiva de rBq. A elevação do  $PSAt$  teve uma associação significativa com a ocorrência de rBq e, portanto, com a progressão da doença, com um risco 2,933 vezes maior quando o  $PSAt$  se eleva de um baixo risco ( $< 10\text{ng/mL}$ ) para um risco intermédio-elevado ( $\geq 10\text{ng/mL}$ ) com um valor de corte de 9,9650. Quando se realizou uma análise multivariável, concluímos que o único factor preditivo, de forma independente, de rBq

foi o aumento do *score* de Gleason para valores de PSA<sub>t</sub><10ng/mL, sendo que para valores superiores de PSA<sub>t</sub> não houve nenhum factor a influenciar a rBq de forma independente.

O número limitado de doentes na amostra e a ausência de avaliação de outros factores como as suas co-morbilidades e as terapêuticas de salvação que possam ter realizado após rBq podem ter condicionado a SG e a morte. No entanto, quando estamos perante um doente com PSA<sub>t</sub><10ng/mL e *score* de Gleason da peça cirúrgica  $\geq 8$  é importante considerar que este tem uma grande probabilidade de rBq e portanto de progredir na sua doença. Consideramos ser importante realizar mais estudos que avaliem a influência dos factores de prognóstico na evolução do carcinoma da próstata localmente avançado.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Doutor Arnaldo Figueiredo pela orientação científica, ao Dr. Ricardo Leão pelo apoio no desenho do projecto, à Dra. Ana Gomes pela ajuda na recolha dos dados clinico-patológicos, ao Dr. João Pereira e Dr. Miguel Patrício pela ajuda na análise estatística e por fim, aos meus pais, que me concederam a possibilidade de tirar o curso de Medicina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 S. A. Ahyai, M. Zacharias, H. Isbarn, T. Steuber, C. Eichelberg, J. Kollermann, M. Fisch, P. I. Karakiewicz, H. Huland, M. Graefen, and F. K. Chun, 'Prognostic Significance of a Positive Surgical Margin in Pathologically Organ-Confined Prostate Cancer', *BJU Int*, 106 (2010), 478-83.
- 2 S. A. Boorjian, R. J. Karnes, P. L. Crispen, R. E. Carlson, L. J. Rangel, E. J. Bergstralh, and M. L. Blute, 'The Impact of Positive Surgical Margins on Mortality Following Radical Prostatectomy During the Prostate Specific Antigen Era', *J Urol*, 183 (2010), 1003-9.
- 3 B. S. Carver, F. J. Bianco, Jr., P. T. Scardino, and J. A. Eastham, 'Long-Term Outcome Following Radical Prostatectomy in Men with Clinical Stage T3 Prostate Cancer', *J Urol*, 176 (2006), 564-8.
- 4 Cho SY Choo MS, et al, 'Impact of Positive Surgical Margins and Their Locations after Radical Prostatectomy: Comparison of Biochemical Recurrence According to Risk Stratification and Surgical Modality', *World J Urol* (2013).
- 5 Nielson ME Chuang AY, et al, 'The Significance of Positive Surgical Margin in Areas of Capsular Incision in Otherwise Organ Confined Disease at Radical Prostatectomy', *J Urol*, 178 (2007), 1306-10.
- 6 J. F. Donohue, F. J. Bianco, Jr., K. Kuroiwa, A. J. Vickers, T. M. Wheeler, P. T. Scardino, V. A. Reuter, and J. A. Eastham, 'Poorly Differentiated Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: Long-Term Outcome and Incidence of Pathological Downgrading', *J Urol*, 176 (2006), 991-5.
- 7 G. E. Hanks, 'External-Beam Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Patterns of Care Studies in the United States', *NCI Monogr* (1988), 75-84.
- 8 Bastian PJ Heidenreich A, Bellmunt J, et al, 'Guidelines on Prostate Cancer', *European Association of Urology* (2012), 1-164.
- 9 C. Y. Hsu, S. Joniau, R. Oyen, T. Roskams, and H. Van Poppel, 'Outcome of Surgery for Clinical Unilateral T3a Prostate Cancer: A Single-Institution Experience', *Eur Urol*, 51 (2007), 121-8; discussion 28-9.
- 10 C. Y. Hsu, M. F. Wildhagen, H. Van Poppel, and C. H. Bangma, 'Prognostic Factors for and Outcome of Locally Advanced Prostate Cancer after Radical Prostatectomy', *BJU Int*, 105 (2010), 1536-40.
- 11 J.P. Izard, Salazar, M.A., Chatterjee, S., Lin, D. W., Whright, J.L., 'Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy: Population-Based Averages within Psa and Gleason Strata', *Canadian Urological Association Journal*, 7 (2013), E561-E66.
- 12 D. L. Joon, M. Hasegawa, C. Sikes, V. S. Khoo, N. H. Terry, G. K. Zagars, M. L. Meistrich, and A. Pollack, 'Supraadditive Apoptotic Response of R3327-G Rat Prostate Tumors to Androgen Ablation and Radiation', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 38 (1997), 1071-7.
- 13 Eastham JA Karakiewicz PI, et al, 'Prognostic Impact of Positive Surgical Margins in Surgically Treated Prostate Cancer: Multi-Institutional Assessment of 5,831 Patients', *Urology*, 66 (2005), 1245-50.
- 14 T. Klonisch, E. Wiechec, S. Hombach-Klonisch, S. R. Ande, S. Wesselborg, K. Schulze-Osthoff, and M. Los, 'Cancer Stem Cell Markers in Common Cancers - Therapeutic Implications', *Trends Mol Med*, 14 (2008), 450-60.
- 15 S. H. Lang, F. M. Frame, and A. T. Collins, 'Prostate Cancer Stem Cells', *J Pathol*, 217 (2009), 299-306.

**Factores de pronóstico para progressão de doença em doentes com Carcinoma da Próstata localmente avançado**

- 16 M. Manoharan, V. G. Bird, S. S. Kim, F. Civantos, and M. S. Soloway, 'Outcome after Radical Prostatectomy with a Pretreatment Prostate Biopsy Gleason Score of  $\geq 8$ ', *BJU Int*, 92 (2003), 539-44.
- 17 B. M. Mian, P. Troncoso, K. Okihara, V. Bhadkamkar, D. Johnston, A. O. Reyes, and R. J. Babaian, 'Outcome of Patients with Gleason Score 8 or Higher Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy Alone', *J Urol*, 167 (2002), 1675-80.
- 18 D. Milonas, G. Smailyte, and M. Jievaltas, 'Oncologic Outcomes of Surgery in T3 Prostate Cancer: Experience of a Single Tertiary Center', *Adv Urol*, 2012 (2012), 164263.
- 19 A. Ouzzane, et al, 'Positive Surgical Margins after Minimally Invasive Radical Prostatectomy in Patients with Pt2 and Pt3a Disease Could Be Considered Pathological Upstaging', *BJU International*, doi:10.1111/bju. 12249 (2013), 1-6.
- 20 D. F. Paulson, J. W. Moul, and P. J. Walther, 'Radical Prostatectomy for Clinical Stage T1-2n0m0 Prostatic Adenocarcinoma: Long-Term Results', *J Urol*, 144 (1990), 1180-4.
- 21 Pahernik S Pfitzenmaier J, et al, 'Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy: Do They Have an Impact on Biochemical or Clinical Progression?', *BJU International*, 102 (2008), 1413-8.
- 22 M. Ramírez-Backhaus, et al, 'El Margen Quirúrgico Es El Factor Pronóstico De Mayor Relevancia En Los Pacientes Con Cáncer De Próstata Que Infiltra Las Vesículas Seminales', *Actas Urol Esp*, 37 (2012), 538-43.
- 23 P. B. Santos, B. Graca, M. Lourenco, M. F. Coelho, F. Ribeiro, J. Fonseca, A. P. Cardoso, J. Varregoso, F. Ferrito, and F. C. Gomes, 'Impact of Positive Surgical Margins on Biochemical Relapse after Radical Retropubic Prostatectomy (Rrp)', *Cent European J Urol*, 64 (2011), 223-8.
- 24 M. Sofer, M. Savoie, S. S. Kim, F. Civantos, and M. S. Soloway, 'Biochemical and Pathological Predictors of the Recurrence of Prostatic Adenocarcinoma with Seminal Vesicle Invasion', *J Urol*, 169 (2003), 153-6.
- 25 Joniau S. Spahn M., et al, 'Outcome Predictors of Radical Prostatectomy in Patients with Prostate-Specific Antigen Greater Than 20 Ng/ML: A European Multi-Institutional Study of 712 Patients', *European Urology Journal*, 58 (2010), 1-7.
- 26 T. A. Stamey, J. E. McNeal, C. M. Yemoto, B. M. Sigal, and I. M. Johnstone, 'Biological Determinants of Cancer Progression in Men with Prostate Cancer', *JAMA*, 281 (1999), 1395-400.
- 27 A. J. Stephenson, M. W. Kattan, J. A. Eastham, F. J. Bianco, Jr., O. Yossepowitch, A. J. Vickers, E. A. Klein, D. P. Wood, and P. T. Scardino, 'Prostate Cancer-Specific Mortality after Radical Prostatectomy for Patients Treated in the Prostate-Specific Antigen Era', *J Clin Oncol*, 27 (2009), 4300-5.
- 28 A. J. Stephenson, P. T. Scardino, M. W. Kattan, T. M. Pisansky, K. M. Slawin, E. A. Klein, M. S. Anscher, J. M. Michalski, H. M. Sandler, D. W. Lin, J. D. Forman, M. J. Zelefsky, L. L. Kestin, C. G. Roehrborn, C. N. Catton, T. L. DeWeese, S. L. Liauw, R. K. Valicenti, D. A. Kuban, and A. Pollack, 'Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer after Radical Prostatectomy', *J Clin Oncol*, 25 (2007), 2035-41.
- 29 T. H. Van der Kwast, M. Bolla, H. Van Poppel, P. Van Cangh, K. Vekemans, L. Da Pozzo, J. F. Bosset, K. H. Kurth, F. H. Schroder, and L. Collette, 'Identification of Patients with Prostate Cancer Who Benefit from Immediate Postoperative Radiotherapy: Eortc 22911', *J Clin Oncol*, 25 (2007), 4178-86.

- 30 H. Van Poppel, and S. Joniau, 'An Analysis of Radical Prostatectomy in Advanced Stage and High-Grade Prostate Cancer', *Eur Urol*, 53 (2008), 253-9.
- 31 A.N. Vis, Schroder, F.H., Van der Kwat, T.H., 'The Actual Value of the Surgical Margin Status as a Predictor of Disease Progression in Men with Early Prostate Cancer', *European Urology Journal*, 50 (2006), 258-65.
- 32 JF Ward, et al, 'Radical Prostatectomy for Clinically Advanced (Ct3) Prostate Cancer since the Advent of Prostate-Specific Antigen Testing: 15 Year Outcome', *BJU International*, 95 (2005), 751-6.
- 33 Dalkin BL Whright JL, et al, 'Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy Predict Prostate Cancer Specific Mortality', *J Urol*, 183 (2010), 2213-8.