ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2006

Carcinoma da Próstata e Envelhecimento

Aspectos Preocupantes

Francisco Madeira Pina*, Nuno Lunet†, Manuel Macedo Dias‡
**Serviço de Urologia, Hospital de São João, Porto; † Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ‡Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de São João, Porto*

O envelhecimento cursa com adaptações de hormonas, citocinas, e factores de crescimento progressivas, umas com função provavelmente protectora, outras ligadas ao aumento de risco de morte por causas cardiovasculares e neoplásicas.
Relativamente às terapêuticas androgénicas de substituição no idoso, em utilização crescente e prolongada, mantem-se a dúvida sobre o impacto no risco de desenvolvimento do cancro da próstata.
A nossa experiência em casos incidentes de cancro da próstata demonstra que, à medida que a idade avança, sobe também a proporção de doentes com cancros da próstata com piores factores de prognóstico de recidiva/progressão (PSA basal mais elevado, risco de metastização óssea, tumores com pior diferenciação histológica).
Enquanto que a prevenção primária quimio-endócrina aguarda resultados de vários estudos em curso (nomeadamente com inibidores da 5 α-reductase, selénio e vitamina E) para se afirmar, a prevenção secundária, baseada em resultados parciais de grandes estudos internacionais e na expansão das medidas básicas do diagnóstico precoce (exame digital rectal e PSA), avança com a generalização das terapêuticas radicais.
A nossa experiência de 15 anos de prostatectomia radical revela que os indivíduos idosos (> 65 anos) representam metade dos candidatos, nos quais se observa uma maior proporção de indivíduos com tumores com Gleason ≥ 7, e maior proporção de indivíduos classificados em grupos de maior risco de recidiva/progressão.
As diferentes formas de hormonoterapia, integradas na prevenção terciária, como adjuvante de terapêuticas radicais, como paleação de doentes em recidiva bioquímica, ou no contexto de tratamento primário paliativo, apresentam vantagens e desvantagens que devem ser individualmente ponderadas.
Palavras-chave: cancro da próstata; epidemiologia; envelhecimento; prevenção; terapêutica androgénica de substituição; hormonoterapia.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 20(5-6):153-60

INTRODUÇÃO

Em 2002 Lunenfeld e colaboradores afirmaram no *World Journal of Urology*: "Global aging is a triumph and a challenge". O processo de Envelhecimento da humanidade, nomeadamente na população ocidental, gera automaticamente um aumento de requisitos sociais e económicos, que são acompanhados dum aumento de diagnóstico das patologias disfunção eréctil (DE), hiperplasia benigna da próstata (HBP), e cancro da próstata (CP) (1). Tornam-se peremptórios os esforços de vigilância, prevenção e terapêutica para que o processo de envelhecimento curse com a máxima Saúde.

Com o avançar da idade o organismo masculino sofre adaptações, entre as quais se destaca uma redução progressiva dos androgéneos circulantes, de aproximadamente 1,6% por ano para a testoterona total, e 1% por ano para a testosterona livre. Cerca de 20% dos homens idosos vivem com a Testosterona livre abaixo do limite inferior do intervalo de referência (2-6).

A par destas alterações o envelhecimento acompanha-se também duma redução progressiva da hormona de crescimento (GH), duma redução do factor de crescimento *insulin-like growth factor* I (IGF-I), e dum incremento progressivo da citocina interleucina 6 (IL-6).

Enquanto que a GH é um dos ligantes do receptor prostático do complexo GH-FSH, pertencente ao eixo hipotálamo-hipófiso-gonadal de regulação androgénica da próstata, o IGF-I é um dos ligantes do receptor IGF-R, pertencente ao eixo IGF de estimulação prostática androgéneo-independente. As reduções observadas com o envelhecimento poderão funcionar como factores contra a proliferação celular glandular prostática anormal (7).

A IL-6 é um dos factores proliferativos envolvidos no desenvolvimento do tecido prostático normal por via parácrina, e simultaneamente um dos factores mais importantes na estimulação parácrina das glândulas prostáticas malignas, e na estimulação independente autócrina dos CP já em fase de androgéneo-insensibilidade (independente do controle androgénico),

assumindo-se como factor de prognóstico independente de progressão tumoral. O aumento progressivo da IL-6 com o envelhecimento poderá não ser um bom augúrio, uma vez que está ligado quer ao risco de morte por causa cardiovascular, quer ao aumento de risco de diagnóstico de CP agressivo ou de morte por causa oncológica prostática (8).

TERAPÊUTICA ANDROGÉNICA DE SUBSTITUIÇÃO NO IDOSO

Nos últimos 15 anos assistimos a uma progressiva utilização de terapêuticas hormonais exógenas de substituição, contemplando a testosterona (T), a dehidrotestosterona (DHT), a dehidroepiandrosterona (DHEA), e a hormona de crescimento (GH), com variadas indicações terapêuticas (2,3,7,9-12).

Em termos gerais, como principais objectivos da terapêutica androgénica de substituição contemplam-se a redução da osteopenia, a melhoria da massa muscular, a recuperação duma boa função sexual, a melhoria do bom estado geral, a redução da depressão, a recuperação de algumas funções cerebrais, o tratamento do hipogonadismo sintomático, a melhoria da dislipidemia, a melhoria da composição corporal, a profilaxia da doença coronária, e a melhoria do hematócrito (2,4,9-12).

Será que a terapêutica androgénica de substituição no idoso provoca CP? Lund e colaboradores, em 1999, verificaram que a administração de testosterona exógena durante 24 meses consecutivos apenas originou um discreto aumento de antigénio específico da próstata (PSA) total sérico, sem evidência de incremento na incidência de CP (3). Estão disponíveis mais duas dezenas de estudos sobre a associação entre utilização de Testosterona exógena contínua e o CP, sendo os resultados bastante contraditórios, com 3/5 dos trabalhos não encontrando qualquer associação, 1/5 favorável a uma associação positiva, e outro 1/5 favorável a uma associação negativa (2,12). O impacto da terapêutica androgénica de longa duração, por tempo superior a dois anos, na incidência do CP é realmente desconhecido. Todos os investigadores apontam para a necessidade da realização de ensaios clínicos aleatorizados para clarificar este assunto (5, 10, 11, 13).

Por razões de segurança para o doente, a terapêutica androgénica de substituição no idoso está contra-indicada nas seguintes situações: a) doentes com diagnóstico histológico de CP; b) doentes com suspeita de CP, que apresentem próstata anormal em exame digital rectal e sem biópsia efectuada, ou que sejam portadores de PSA total ou complexado na área altamente suspeita (> 10 ng/ml), ou na zona cinzenta (2,5 a 10 ng/ml) mas com razões livre/total ou livre/complexado inferiores a 0,26 e sem biópsia efectuada, ou que tenham realizado prostatectomia radical ou radioterapia radical há menos de dois anos (período de maior risco de recidiva bioquímica); c) doentes com diagnóstico histológico de cancro da mama; d) doentes com suspeita de cancro da mama, como casos de ginecomastia não estudada, ou nodulação mamária não estudada; e) insuficiência cardíaca congestiva; f) hipertensão arterial sistémica severa; g) policitemia; h) doença hepática; i) apneia do sono em casos com baixa reserva cardíaca (2,4,6,8,12,13).

A conduta de boa prática clínica para a utilização de terapêutica androgénica de substituição no idoso foi alvo de recomendações internacionalmente estabelecidas, quer pela *Canadian Andropause Society* (CAS), quer pela *International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM) (12). Assim, não só é fundamental a exclusão de CP antes do início de qualquer tratamento hormonal androgénico (T, DHT, DHEA, GH) (2, 9, 11, 14), como é mandatória uma vigilância bioquímica programada com marcadores tumorais prostáticos (PSAt, PSAc), durante todo o tempo de tratamento, com uma frequência trimestral no 1º ano, e anual a partir do 2º ano inclusivé, com possíveis adaptações individuais na frequência da vigilância, se surgirem incrementos anómalos dos marcadores (2,8,12,14-16).

CANCRO DA PRÓSTATA: EXPERIÊNCIA CONJUNTA DOS SERVIÇOS DE UROLOGIA DOS HOSPITAIS DE S. JOÃO E DA ORDEM DO CARMO DO PORTO

A incidência do CP acompanha o processo de envelhecimento, e o CP tornou-se o cancro do homem mais frequente nos países desenvolvidos. Genericamente pode afirmar-se que a maioria dos homens desenvolverá CP microscópico, uma pequena percentagem deles verá a doença progredir para a fase clínica, e uma percentagem muito menor morrerá de causa oncológica prostática. Individualmente não é possível prever quem, depois de passar por uma fase de sofrimento sintomático, terá o curso mais omnioso (17, 18).

O CP é pouco frequente antes dos 50 anos e aumenta de incidência rapidamente depois desta idade em qualquer país de cultura ocidental. As taxas são altíssimas nos E.U.A. (101/100.000 para brancos e 137/100.000 para negros), intermédias na Europa (28/100.000 em Inglaterra) e muito baixas no Oriente (9/100.000 no Japão) (18).

Nos E.U.A. a incidência subiu dramaticamente entre 1986 e 1992, predominantemente à custa do diagnóstico em homens com idade inferior a 65 anos, e da descoberta de mais casos de CP localizado ou de CP localmente avançado, com progressivo declínio de diagnóstico em homens com idade superior a 75 anos, e da descoberta de CP metastizados (cujo pico de diagnóstico foi alcançado em 1985) (17,18). Entre 1985 e 1990, data de início da "era-PSA" nos E.U.A., a idade média de diagnóstico desceu 1 ano, e desde 1992 a incidência passou a diminuir progressivamente, em paralelo com a generalização do teste PSA.

A prevalência global do CP é desconhecida mas pensa-se que na Europa, partindo de dados do ERSPC (rastreio europeu), possa oscilar entre 1,5% e 6,5% da população masculina, aumentando com o envelhecimento (19,20). Os estudos de prevalência, em material de

autópsia, revelam que a prevalência de 20% é alcançada pela HBP na 4ª década de vida, e pelo CP na 6ª década, enquanto que a prevalência de 40% é atingida pela HBP na 5º década, e pelo CP na 7ª década.

Em muitos países a mortalidade por CP é ainda crescente, no entanto nos E.U.A., Canadá, e vários países da Europa começou a diminuir desde 1995-96, por razões ainda pouco claras, sendo prematuro a atribuição de cotas de responsabilidade às campanhas de rastreio e ao diagnóstico precoce mediante utilização do PSA, à generalização do uso das terapêuticas de privação androgénica, ou mesmo às terapêuticas radicais de objectivo curativo, como a prostatectomia radical ou a radioterapia radical (18).

A nossa experiência de casos incidentes de CP passa pela base de dados conjunta de doentes dos Serviços de Urologia dos Hospitais de S. João e da Ordem do Carmo do Porto, e contabilizando os adenocarcinomas prostáticos histologicamente comprovados e diagnosticados no período de 45 anos, que vai de Janeiro de 1960 a Dezembro de 2004.

Tabela 1 - **Carcinomas da Próstata (CP) diagnósticados entre 1960 e 2004, por escalão etário e Grupos de Risco de Recidiva/Progressão (n=2031 CP).**

	n	%
Idade		
≤ 65 anos	573	28,2
66 a 75 anos	982	48,4
≥ 76 anos	476	23,4
Estádio Clínico		
cT1-2 N0 M0	1127	55,5
cT3-4 Nx M0	199	9,8
cT1-4 Nx M1	573	28,2
Estadiamento incompleto	132	6,5
Gleason na Biópsia Prostática		
Gleason 2 a 6	801	39,5
Gleason 7	407	20,0
Gleason 8 a 10	502	24,7
Gleason desconhecido	321	15,8
PSA total (ng/ml)		
≤ 10,0	524	25,8
> 10,1 e < 25,0	480	23,6
> 25,1 e > 100,0	306	15,1
≥ 100,1	205	10,1
Doentes pré-PSA ou sujeitos a hormonoterapia	516	25,4

PSA - antigénio específico da próstata.

Apesar da progressiva e lenta alteração na idade média do diagnóstico, verificamos que na população seleccionada de 2031 CP (com idade disponível) apenas 28,2% da totalidade dos casos foram diagnosticados antes dos 65 anos, com 23,4% a serem descobertos acima dos 75 anos (Tabela 1).

A aplicação da Classificação de Estádio Clínico TNM-UICC-1997 a 94,5% dos casos revelou que: a) apenas 55,5% deles foram descobertos em estádio localizado, estádio este que permite oferecer terapêuticas de objectivo curativo, mas que comporta um risco de subestadiamento clínico geral da ordem de 40%; b) 28,2% dos casos apresentavam-se já com metastização óssea; c) 6,5% dos CP não chegaram a completar todo o processo de estadiamento (Tabela 1). A análise da distribuição dos grupos de Estádio Clínico por três grupos etários (grupo A: < 65 anos, grupo B: 66 a 75 anos, grupo C: ≥ 76 anos) revelou que a população de casos diagnósticados com metásteses ósseas foi significativamente maior nos indíviduos mais velhos (grupo A: 18,8%; grupo B: 27,6%; grupo C: 50,5%) (Tabela 2).

A aplicação da Classificação de agressividade histológica de Grau de Gleason Combinado (Grupo 1: Gleason 2 a 6; Grupo 2: Gleason 7; Grupo 3: Gleason 8 a 10) ao material anatomopatológico proveniente do diagnóstico de CP na população total de doentes (RTU de Próstata, Prostatectomia Transvesical por HBP, e fundamentalmente Biópsia Transrectal com agulha tru-cut por suspeita de CP), demonstrou o seguinte: a) o diagnóstico inicial de 39,5% de casos com tumores bem diferenciados (Gleason 2 a 6); b) de 24,7% de tumores mal diferenciados (Gleason 8 a 10); c) o Gleason não foi efectuado em 15,8% dos casos (Tabela 1). A análise da distribuição dos grupos de Grau de Gleason Combinado pelos três grupos etários (grupo A: < 65 anos, grupo B: 66 a 75 anos, grupo C: > 76 anos) revelou que: a) a proporção dos tumores mal diferenciados (Gleason 8 a 10) diferiu significativamente entre os escalões etários, sendo de 20,5% para doentes do grupo A, 28,6% para doentes do grupo B, e 41,9% para doentes do grupo C (Tabela 2).

O facto da utilização sistemática do teste PSA total apenas ter tido início em 1990, e de vários doentes chegarem com manipulação hormonal prévia, deixa cerca de 25% da população do estudo fora da aplicação deste factor de prognóstico. Os cerca de 1500 doentes com a variável disponível em condição basal, e como tal libertos de qualquer manipulação hormonal ou de inibidores da 5α-reductase prévios à sua determinação, foram distribuídos por quatro grupos de prognóstico (grupo 1: PSA < 10 ng/ml; grupo 2: PSA 10 a 25 ng/ml; grupo 3: PSA 25 a 100 ng/ml); grupo 4: PSA > 100 ng/ml).

Cerca de 1/3 dos doentes foi diagnosticado com PSA total < 10 ng/ml (candidatos ideais para terapêuticas

Tabela 2 - **Grupos de Risco Clínico de Recidiva/Progressão dos Carcinomas da Próstata (CP) (n=2031 CP), por escalão etário.**

Idade	**≤ 65 anos**	**66 a 75 anos**	**≥ 76 anos**	**p***
	n (%)	n (%)	n (%)	
Estádio Clínico				
cT1-2 N0 M0	403 (73,4)	572 (62,0)	152 (35,5)	
cT3-4 N0 M0	43 (7,8)	96 (10,4)	60 (14,0)	
cT1-4 Nx M1	103 (18,8)	254 (27,6)	216 (50,5)	< 0,001
Gleason na Biópsia Prostática				
Gleason 2 a 6	283 (58,8)	393 (46,9)	125 (32,1)	
Gleason 7	101 (20,9)	205 (24,5)	101 (26,0)	
Gleason 8 a 10	99 (20,5)	240 (28,6)	163 (41,9)	< 0,001
PSA total (ng/ml)				
≤ 10,0	203 (47,5)	253 (34,5)	68 (19,2)	
> 10,1 e < 25,0	133 (31,2)	244 (33,3)	103 (29,0)	
> 25,1 e > 100,0	58 (13,6)	141 (19,2)	107 (30,1)	
≥ 100,1	33 (7,7)	95 (13,0)	77 (21,7)	< 0,001

* *comparação de proporções efectuadas pela prova do* χ^2. PSA - antigénio específico da próstata.

curativas), 1/3 com PSA entre 10 e 25 ng/ml, e 1/3 com PSA fora da proposta dum tratamento radical cirúrgico (Tabela 1). A análise da distribuição dos grupos de prognóstico de PSA total pelos três grupos etários (grupo A: < 65 anos, grupo B: 66 a 75 anos, grupo C: > 76 anos) revelou que a proporção de doentes dentro dos grupos 3 e 4 de prognóstico de recidiva/progressão variou com a idade, havendo nos indivíduos idosos uma maior proporção de casos nos grupos 3 (30,1%) e 4 (21,7%) (Tabela 2).

PREVENÇÃO EM CANCRO DA PRÓSTATA

No âmbito da Prevenção Primária do CP não nos é possível intervir nos factores de risco seguramente mais frequentes, como a idade, a etnia, a geografia de nascimento ou de residência, ou no risco genético das situações de agregação familiar, em que esta última justifica cerca de 12 % de todos os CP.

Apenas poderemos tomar medidas protectoras para redução de radiações ionizantes, de exposição química, ou de aumento de consumo de alimentos com provável peso protector (eventualmente aumentando o consumo de chá verde, soja, tomate, suplementos de vitamina E, etc).

A aplicação de profilaxia quimio-endócrina (por exemplo com inibidores da enzima 5α-reductase) é ainda um terreno em estudo, onde o número de trabalhos para lá da investigação básica e animal é reduzido, e na única disponível com prevenção de longo curso, parece haver uma selecção de indivíduos que representam um discreto aumento de CP indiferenciados.

Assim sendo o nosso maior investimento actual poderá ser dirigido para os métodos de prevenção secundária, onde se incluem os rastreios, e entre nós, as medidas básicas de diagnóstico precoce, que permitem a selecção de candidatos para terapêuticas radicais, sem esquecer uma verdade fundamental: cerca de 40% dos doentes com aparente CP em estádio clínico localizado são já portadores de doença localmente avançada.

Os grandes estudos prospectivos de rastreio ("*screening*") começaram em meados da década de 90, contemplando cerca de 450.000 homens, e vão precisar de cerca de 10 a 12 anos até estarem concluídos.

O PLCO Trial (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Overview*) iniciou-se em 1994 nos E.U.A. e envolve 148.000 homens; o ERSPC Study (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) começou em 1995, em vários países europeus, e envolve 160.000 homens; o FPCST Study (*Finnish Prostate Cancer Screening Trial*) teve início em 1996, na Finlândia, e envolve 80.000 homens; o QUEBEC Trial avançou am 1998, no Canadá envolvendo 46.000

homens. Os três primeiros rastreios fornecem dados para um sistema integrado que se chama IPSTEG (*International Prostate Screening Trial Study Evaluation Group*) destinado a analisar também os dados em conjunto (21).

Até serem conhecidos os resultados do impacto dos grandes rastreios no diagnóstico e sobrevivência dos doentes com CP, torna-se prioritário a prática diária por todos nós das medidas básicas de diagnóstico precoce ("*case-finding*"), que devem incluir o exame digital rectal prostático, a determinação de PSA total ou complexado, e para doentes com estas variáveis em zona cinzenta (2,5 a 10 ng/ml) o recurso às razões PSA livre/total ou PSA livre/complexado (com fronteira de maior segurança >0,26), no sentido de seleccionar candidatos a biópsia prostática transrectal com orientação ecotomográfica, com 12 colheitas tecidulares por biópsia, com o objectivo de reduzir consideravelmente o número de falsos negativos.

Só este esforço alargado à comunidade médica portuguesa poderá fazer alterar o ainda mau panorama actual dos CP incidentes, permitindo diagnosticar casos em fase mais precoce, e portanto aumentar os candidatos a terapêuticas radicais.

Ainda no âmbito do diagnóstico precoce é importante referir que o processo de envelhecimento se acompanha dum progressivo aumento de PSA total e de PSA livre, a par duma redução da Razão de PSA livre/total.

Está mais do que provada a utilidade de implementar a utilização da nova zona cinzenta do PSA para [2,5 a 10 ng/ml], uma vez que o risco de CP para um portador de PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml pode chegar aos 25% (22, 23).

É também evidente a necessidade de abandonar o uso do conceito PSA-idade ("*age-specific reference range for serum PSA*") na clínica do dia-a-dia. Para este método os resultados dos estudos só são consistentes para a 5ª década de vida, e em menor extensão para a 6ª década de vida. Está actualmente proscrito a partir dos 60 anos de idade, e apresenta um risco de falha de detecção de CP localizado da ordem dos 12%, em indivíduos com idade superior a 70 anos (24-26).

A escolha terapêutica para um indivíduo portador de CP é função de vários parâmetros e deve ser adaptada individualmente. A variável obviamente mais importante é o estádio clínico, ao qual é cada vez mais importante acrescentar dados de co-morbilidade (*Charlson Comorbidity Index*) que têm enorme interferência na esperança de vida. A título de exemplo para a *American Society of Anesthesiology* (ASA) um homem de 70 anos pode ter uma esperança média de vida de 2,8 a 14,8 anos função do grau de co-morbilidade presente (ASA 4 a ASA 1).

Em última análise não nos podemos esquecer que a decisão terapêutica final cabe ao próprio doente, que deve ser informado correctamente das vantagens e riscos de cada método de tratamento (27,28).

A nossa experiência conjunta em prostatectomia radical realizada nos Serviços de Urologia dos Hospitais de S. João e da Ordem do Carmo do Porto, contempla 694 cirurgias realizadas entre Abril de 1991 e Dezembro de 2004. Cerca de metade dos procedimentos cirúrgicos (51,9%) foram efectuados em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.

Tabela 3 - **Prostatectomias Radicais (PR) realizadas entre 1991 e 2004, por escalão etário e Grupos de Risco de Recidiva/Progressão (n=694 PR).**

	n	%
Idade		
≤ 65 anos	334	48,1
66 a 75 anos	360	51,9
Estádio Clínico		
pT1-2 N0 M0	409	59,7
pT3a N0 M0	165	24,1
pT3b N0 M0	73	10,7
pT1-3 N+ M0	26	3,8
pT1-3 Nx M0	12	1,8
Gleason na Prostatectomia Radical		
Gleason 2 a 6	269	38,8
Gleason 7	230	33,1
Gleason 8 a 10	130	18,7
Gleason não efectuado	65	9,4
PSA total (ng/ml)		
≤ 10,0	340	50,0
> 10,1 e < 25,0	253	36,5
> 25,1 e > 100,0	041	5,9
PSA não recuperado	060	8,6

PSA - antigénio específico da próstata

A aplicação da Classificação de Estádio Patológico TNM-UICC-1997 a todos os casos operados revelou que, dos candidatos portadores de doença clinicamente localizada, 40,3% dos doentes já não apresentavam neoplasias patologicamente localizadas (Tabela 3). A análise da distribuição dos grupos de Estádio Patológico dos CP (grupo 1: CP localizado - pT1-2N0M0; grupo 2: ultrapassagem unifocal ou multifocal de cápsula - pT3aN0M0; grupo 3: invasão das vesículas seminais - pT3bN0M0; grupo 4: metastização ganglionar regional microscópica - pT1-3N+M0) por dois grupos etários (grupo A: idade inferior a 65 anos, grupo B: idade entre 66 e 75 anos) não evidenciou diferenças significativas de distribuição dos casos em diferentes grupos de risco de recidiva/progressão (Tabela 4).

A aplicação da Classificação de agressividade

Tabela 4 - **Grupos de Risco Patológico de Recidiva/Progressão dos Carcinomas da Próstata (CP) tratados por Prostatectomia Radical (PR), por escalão etário (n=694 PR).**

Idade	**≤ 65 anos**	**66 a 75 anos**	**p†**
	n (%)	n (%)	
Estádio Patológico			
pT1-2 N0 M0	209 (64,9)	200 (57,0)	
pT3a N0 M0	69 (21,4)	96 (27,4)	
pT3b N0 M0	31 (9,6)	42 (12,0)	
pT1-3 N+ M0	13 (4,0)	13 (3,7)	0,17
Gleason na Prostatectomia Radical			
Gleason 2 a 6	152 (49,7)	117 (36,2)	
Gleason 7	101 (33,0)	129 (39,9)	
Gleason 8 a 10	53 (17,3)	77 (23,9)	< 0,005
PSA total (ng/ml)			
≤ 10,0	175 (59,1)	165 (48,8)	
> 10,1 e < 25,0	106 (35,8)	147 (43,5)	
> 25,1 e > 100,0	15 (5,1)	26 (7,7)	0,03

† comparação de proporções efectuadas pela prova do χ^2. PSA - antigénio específico da próstata.

histológica de Grau de Gleason Combinado (Grupo 1: Gleason 2 a 6; Grupo 2: Gleason 7; Grupo 3: Gleason 8 a 10) ao material anatomopatológico proveniente de 694 prostatectomias radicais, demonstrou a presença de 38,8% de casos com tumores com Gleason 2 a 6, e 18,7% de tumores mal diferenciados (Gleason 8 a 10). Não foi considerada a classificação de Gleason para os casos tratados com hormonoterapia neoadjuvante realizada sistematicamente nos primeiros 5 anos da prostatectomia radical (Tabela 3).

A análise da distribuição dos grupos de Grau de Gleason Combinado pelos dois grupos etários (grupo A: idade inferior a 65 anos, grupo B: idade entre 66 e 75 anos) revelou que nos idosos a proporção de tumores moderadamente ou mal diferenciados (Gleason 7 a 10) era significativamente maior (63,8% de doentes nos grupos 2 e 3 no escalão etário 66-75 anos e 50,3% nos indivíduos mais novos (Tabela 4).

Como iniciámos a realização de prostatectomia radical já na era-PSA dispomos desta variável basal para 634 casos, não nos tendo sido possível recuperar os dados de 60 doentes (8,6%), que eram portadores de PSA basal < 25 ng/ml. Os doentes foram distribuídos por três grupos de prognóstico (grupo 1: PSA < 10 ng/ml; grupo 2: PSA 10 a 25 ng/ml; grupo 3: PSA 25 a 50 ng/ml sendo este apenas usado até 1995). Cerca de 2/5 dos casos pertencem aos grupos 2 e 3, com médio ou alto risco de recidiva/progressão (Tabela 3).

A análise da distribuição dos grupos de prognóstico de PSA total pelos dois grupos etários (grupo A: idade inferior a 65 anos, grupo B: idade entre 66 e 75 anos) revelou que nos indivíduos idosos a proporção de CP diagnosticados dentro dos grupos 2 e 3 de prognóstico de recidiva/progressão era significativamente superior, com 43,5% versus 35,8% para doentes do grupo 2, e 7,7% versus 5,1% para doentes do grupo 3 (Tabela 4).

Conclui-se que, mesmo dentro dos candidatos razoáveis a cirurgia radical de objectivo curativo, recebemos doentes que, em cerca de 39,4% dos casos pelo estádio patológico definitivo, em cerca de 23,9% pelo grau elevado de Gleason de diferenciação histológica, e em cerca de 51,2% pelo PSA basal mais elevado (apesar de inferior a 25 ng/ml), poderão ver a sua curabilidade a médio/longo prazo comprometida. Acresce que, dentro de cada factor de risco de recidiva/progressão, são os idosos que apresentam pior prognóstico futuro.

A MORBILIDADE DA HORMONOTERAPIA NO CANCRO DA PRÓSTATA

As medidas de Prevenção Terciária contemplam: a) indivíduos com CP patologicamente localmente invasivos, para os quais foram decididas medidas de terapêutica

adjuvante; b) doentes com CP previamente sujeitos a terapêuticas radicais mas que apresentam critérios de recidiva/progressão bioquímica; c) doentes com CP apenas candidatos a terapêuticas apoptóicas hormonais de tipo paliativo.

Para todos estes casos devemos estar informados da morbilidade relativa a cada tipo de terapêutica hormonal utilizada, assim como das patologias não oncológicas que individualmente cada doente carrega. Sobretudo se estamos em face dum indivíduo idoso, é imperioso lembrar que o hematócrito pode não apresentar os melhores valores, que a função hepática pode estar comprometida, que o hipogonadismo do idoso é um factor de risco de osteoporose, e que a própria osteoporose é actualmente factor de risco de redução de qualidade de vida e de aumento de mortalidade (29).

As hormonoterapias de longo curso envolvendo bloqueios androgénicos simples, com castração cirúrgica ou análogos da LHRH, ou bloqueios androgénicos máximos com LHRH-A associados a diferentes antiandrogéneos, predominantemente utilizados em doentes com tumores localmente invasivos (já não candidatos a prostatectomia radical e sem critérios para radioterapia pélvica) ou portadores de metastização óssea, têm capacidade de provocar ou agravar determinados síndromes que podem reduzir, com o tempo, a qualidade de vida do doente, ou de colocar em risco a sua vida, podendo sobrepor-se ao prognóstico oncológico.

Assim temos de prever alterações de faneras, calores, dores mamilares, ginecomastia, alterações de composição corporal, alterações do perfil lipídico, redução da força muscular, anemia, toxicidade hepática, toxicidade cardiovascular, toxicidade gastrointestinal (dispepsia, diarreia), toxicidade pulmonar (pneumonite intersticial), alterações visuais, intolerância ao álcool, osteopenia, osteoporose, hipogonadismo. Encontra-se em dúvida a contribuição das hormonoterapias prolongadas na exacerbação da hipertensão arterial sistémica, no agravamento da diabetes, ou no agravamento da doença coronária (29-32).

Em doentes com CP candidatos a hormonoterapia prolongada, portadores de hematócrito comprometido, função hepática liminar, osteopenia, osteoporose ou hipogonadismo será seguramente de privilegiar o antiandrogéneo bicalutamida na dose de 150 mg/dia em relação a outras formas de hormonoterapia, pela sua comprovada iatrogenia comparável ao placebo neste domínios (32-34).

REFERÊNCIAS

1 - Lunenfeld B. The ageing male: demographics and challenges. World J Urol 2002;20:11-6.
2 - Swerdloff RS, Wang C, Hines M, Gorski R. Effect of androgens on the brain and other organs during development and aging. Psychoneuroendocrinology 1992; 17:375-83.
3 - Lund BC, Bever-Stille KA, Perry PJ. Testosterone and andropause: the feasibility of testosterone replacement therapy in elderly men. Pharmacotherapy 1999;19:951-6.
4 - Basaria S, Dobs AS. Risks versus benefits of testosterone therapy in elderly men. Drugs Aging, 1999;15:131-42.
5 - Juul A, Skakkebaek NE. Androgens and the ageing male. Hum Reprod Update 2002;8:423-33.
6 - Swerdloff RS, Wang C. Androgens and the ageing male. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:349-62.
7 - Untergasser G, Rumpold H, Hermann M, Dirnhofer S, Jilg G, Berger P. Proliferative disorders of the aging human prostate: involvement of protein hormones and their receptors. Exp Gerontol 1999;34:275-87.
8 - Heaton JP. Andropause: coming of age for an old concept? Curr Opin Urol 2001;11:597-601.
9 - Heaton JP. Point: urologists should take an active role in the diagnosis and treatment of hypogonadism in the aging ma-le. Can J Urol 2002;9:1677-80.
10 - Casey RW. Counterpoint: urologists should take an active role in the diagnosis and treatment of hypogonadism in the aging male. Can J Urol 2002;9:1681-3.
11 - Tan RS, Culberson JW. An integrative review on current evidence of testosterone replacement therapy for the andro-pause. Maturitas, 2003;45(1):15-27.
12 - Schulman C, Morales A, Baulieu E, et al. Assessing the risk of androgen supplementation, in Prostate Cancer. Edition 2003; 3rd International Consultation on Prostate Cancer - Paris (UICC; WHO, IARC, SIU) Committee 9:323-31
13 - Hijazi RA, Cunningham GR. Andropause: is androgen replacement therapy indicated for the aging male? Annu Rev Med 2005;56:117-37.
14 - Ebert T, Jockenhovel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. Eur Urol 2005; 47:137-46.
15 - Schulman C, Lunenfeld B. The ageing male. World J Urol 2002;20:4-10.
16 - Perry PJ, Yates WR, Williams RD, et al. Testosterone therapy in late-life major depression in males. J Clin Psychiatry 2002; 63:1096-101.
17 - Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al. The role of increasing detection in the rising incidence of the prostate cancer (National Cancer Institute Surveillance; American Medical Association). JAMA 1995;273:548-52.
18 - Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin N Am 2003;30:209-17.
19 - Schroder FH, Gosselaar C, Roemeling S, et al. Detection of prostate cancer after 2005. Part I, EAU-EBU update serie in 2006;4(1):2-12.
20 - Schroder FH, Gosselaar C, Roemeling S, et al. PSA and the detection of prostate cancer after 2005. Part II: mays out of the PSA dilemma. EAU-EBU update serie in 2006;4(2):71-81.
21 - Otto SJ, Konong HJ. Screening for prostate cancer - is mor-tality reduction already proven?, in Renal, bladder, prostate and testicular cancer: an update. Progress and Controversies in Oncological Urology (PACIOU VI). Edition 2001; Section IV Cap.16:159-66.
22 - Wolff JM, Borchers H, Rohde D, Jakse G. Age related chan-ges of free and total prostate specific antigen in serum. Anticancer Res 1999;19(4A):2629-32.
23 - Berger AP, Cheli C, Levine R, Klocker H, Bartsch G, Hornin-ger W. Impact of age on complexed PSA levels in men with total PSA levels of up to 20 ng/mL. Urology 2003; 62:840-4.
24 - Richardson TD, Oesterling JE. Age-specific reference ran-ges for serum prostate-specific antigen. Urol Clin North Am 1997;24:339-51.

25 - Kirollos MM. Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate specific antigen and age. J Urol 1997;158:143-5.
26 - Slovacek KJ, Riggs MW, Spiekerman AM, Speights VO Jr. Use of age-specific normal ranges for serum prostate-specific antigen. Arch Pathol Lab Med 1998;122:330-2.
27 - Heimdal K, Fossa SD. Urologic cancer in elderly patients. Curr Opin Oncol 1993;5:568-73.
28 - Hall WH, Jani AB, Ryu JK, Narayan S, Vijayakumar S. The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005;8:22-30.
29 - Gilbert SM, McKiernan JM. Epidemiology of male osteoporosis and prostate cancer. Curr Opin Urol 2005; 15:23--7.
30 - Wei JT, Gross M, Jaffe CA, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. Urology 1999;54:607-11.
31 - Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. Urology 2003;61(2 suppl 1):32-8.
32 - Wirth M, Tyrrel C, Wallace M, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized os locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. Urology 2001;58:146-51.
33 - See WA, Wirth MP, McLeod DG, Iversen P, et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. Journal of Urology 2002;168:429-35.
34 - Schellhammer PF. An evaluation of bicalutamide in the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2002;3:1313-28.

Correspondência:
Dr. Francisco Madeira Pina
Serviço de Urologia
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 - 319 Porto

e-mail: madeirapina@gmail.com