



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

[SÍLVIA AUGUSTA ALVES TORRES]

**[DECISÃO TERAPÊUTICA NO CARCINOMA DA
PRÓSTATA LOCALIZADO - JULGAMENTO
CLÍNICO VERSUS MODELOS PREDITIVOS]**

[ARTIGO DE REVISÃO]

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

[PROFESSOR DOUTOR ALFREDO MOTA]

[DR. PEDRO NUNES]

[JANEIRO 2012]

***[DECISÃO TERAPÊUTICA NO CARCINOMA DA
PRÓSTATA LOCALIZADO - JULGAMENTO CLÍNICO
VERSUS MODELOS PREDITIVOS]***

ARTIGO DE REVISÃO

Sílvia Augusta Alves Torres¹

¹Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Alfredo Mota pela forma como orientou este trabalho. Agradeço as recomendações para o desenvolvimento do mesmo, assim como a cordialidade demonstrada.

Ao Dr. Pedro Nunes, co-orientador desta tese, pela disponibilidade, paciência e simpatia demonstrada, bem como pelos importantes conselhos que me foi dando.

Aos meus pais, um muito obrigada pelo apoio incondicional e por todas as palavras de força que sempre me transmitiram. Agradeço-lhes ainda todos os sacrifícios que realizaram ao longo desta caminhada.

Aos meus irmãos e cunhado, especialmente à minha irmã pela ajuda ao longo destes seis anos e também pela formatação desta tese.

Ao Rodolfo, pelo apoio na revisão da tese e pela tranquilidade e confiança que sempre me transmitiu.

Índice

ÍNDICE DE TABELAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ABREVIATURAS.....	6
ABSTRACT	7
RESUMO	9
INTRODUÇÃO	11
1-O carcinoma da Próstata	11
2- Estadiamento.....	12
3- Alternativas de tratamento	12
4-Tomada de Decisão.....	16
5- Ferramentas preditivas e de prognóstico.....	17
6-Controvérsia na escolha entre o julgamento clínico e a ferramenta mais apropriada	17
7- Nomograma.....	18
8- Biomarcadores e novas técnicas imagiológicas	18
9-Guidelines	19
10-Objectivo.....	19
MATERIAIS E MÉTODOS	20
RESULTADOS	22
PASSOS CHAVE NA ANÁLISE DE DECISÃO	22
OPINIÃO DO MÉDICO	22
MODELOS PREDITIVOS	24
TABELAS DE PROBABILIDADE.....	24
GRUPOS DE RISCO	25
REDES NEURONAIS ARTIFICIAIS	27
RISCO CONTÍNUO – NOMOGRAMAS	27
GRUPOS RISCO <i>VERSUS</i> RISCO CONTÍNUO.....	28
NOMOGRAMAS.....	29
MODELOS PREDITIVOS DE CAP INDOLENTE.....	37
MODELOS PREDITIVOS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.....	40
MODELOS PREDITIVOS DE METÁSTASES E SOBREVIVÊNCIA.....	50
PREVISÃO DA EXPERANÇA DE VIDA EM HOMENS COM CAP CLINICAMENTE LOCALIZADO	52
MODELO PARA PREDICÇÃO DE” RESULTADO ÓPTIMO” APÓS A PR.....	54
MODELO PREDITIVO DA FUNÇÃO ERÉCTIL APÓS TRATAMENTO DO CAP	56

BIOMARCADORES, TÉCNICAS IMAGIOLÓGICAS, ESTUDOS GENÉTICOS – INVESTIGAÇÃO	59
DISCUSSÃO	61
MELHOR ABORDAGEM PARA A ESTIMATIVA DE RISCOS	61
MODELO PREDITIVO MAIS EFICAZ.....	61
USO DE NOMOGRAMAS NA PRÁTICA CLÍNICA- REALIDADE PORTUGUESA	62
TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA.....	63
CONSIDERAÇÕES A MELHORAR NO FUTURO	63
CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Grupos de risco segundo a 17ª Edição do sistema de estadiamento TNM.

Tabela II - Grupos de risco.

Tabela III - Tratamento recomendado para cada grupo de risco.

Tabela IV - Resultados de estimativas de doentes hipotéticos calculados em www.mskcc.org.

Tabela V - Modelos preditivos de CaP (carcinoma da próstata) indolente.

Tabela VI - Cálculo do CAPRA (Cancer of Prostate Risk Assessment) Score.

Tabela VII - Exactidão preditiva dos três modelos de previsão mais usados.

Tabela VIII - Modelos preditivos de recidiva bioquímica.

Tabela IX - Modelos preditivos de metástases e sobrevivência.

Tabela X - Modelos preditivos de esperança de vida.

Tabela XI - Escala rígida de avaliação da potência sexual.

Tabela XII - Modelo para predição de "resultado óptimo".

Tabela XIII - Modelos preditivos da função sexual após a PR (prostatectomia radical).

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Incidência e mortalidade mundial de todos os carcinomas que afectam os homens em qualquer idade.

Figura 2: Nomograma pré-operatório de estimativa da probabilidade livre de recidiva bioquímica cinco anos após a PR para doentes classificados como baixo, intermédio e alto risco por D'Amico et al.

Figura 3: Nomograma pré-operatório de Kattan et al (2003) que estima a probabilidade livre de recidiva bioquímica aos cinco anos após a PR.

Figura 4: Curva de calibração do Nomograma de Kattan et al, 2009.

ABREVIATURAS

CaP	Carcinoma da Próstata
PSA	Antigénio Específico da Próstata
PR	Prostatectomia Radical
RT	Radioterapia
IMC	Índice de Massa Corporal
CCI	Charlson Comorbidity Index
WW	Watchful Waiting
TGF β 1	Factor de Transformação de Crescimento β 1
IL6 SR	Receptor Solúvel da Interleucina 6
DE	Disfunção Erétil
IU	Incontinência Urinária
RM	Ressonância Magnética
IIEF	International Index of Erectile Function
CaPSURE	Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer (PCa) is a very common tumor. It is the second cause of death, due to oncologic pathology in men over 50 years in Portugal. This cancer is an heterogeneous disease with a wide spectrum of prognosis and with many alternatives of treatment. For these reasons, decision-making about the treatment to adopt is a very complicated process. So, for the patient to make an appropriate choice, it is necessary to provide him individualized risk estimates that are based on prognostic parameters such as the determination of prostate specific antigen (PSA), Gleason score and clinical stage.

Goal: Understand what is the most appropriate way of obtaining reliable estimates of risk, so the patient can make an informed choice. Taking into account that risk assessment can be based on the opinion of the physician or predictive models, we will try to clarify what is the most effective method.

Material and Methods: A review of the literature was made using MEDLINE. Only studies written in english and portuguese published in the last five years were used.

Results: Most studies showed a superiority of predictive tools in relation to clinical opinion alone, related to the supply of accurate risk estimates. Of the predictive models, nomograms assume a greater role in the patient's informed advice before decision-making process, because of its good predictive accuracy. In the future, knowledge of the biology of PCa may lead to the incorporation of biomarkers in these models, and in this way increase their predictive accuracy. Future studies of external validation and direct comparison of nomograms will be useful to the generalization to different populations and selection according to their performance. Nomograms for predicting outcomes related to quality of life such as urinary continence and sexual function are needed.

Conclusion: Nomograms are the predictive models with better performance in informing patients about the likelihood of the therapeutic success and the consequences associated with each treatment option. These estimates form the basis for the subsequent discussion of the

alternative treatment between the physician and patient. Therefore its use should be promoted in clinical practice.

Keywords: Prostate, Carcinoma, Treatment, Nomograms, Risk Stratification, Predictive and Prognostic Tools.

RESUMO

Introdução: O carcinoma da próstata (CaP) é um tumor muito frequente, representando em Portugal a segunda causa de morte, por patologia oncológica nos homens com mais de 50 anos. Este carcinoma é uma doença heterogénea com um amplo espectro de prognóstico e muitas alternativas de tratamento. A tomada de decisão em relação ao melhor tratamento a adoptar é um processo complexo. Para que o doente faça uma escolha adequada é necessário fornecer-lhe estimativas de risco individualizadas, baseadas em parâmetros de prognóstico como o doseamento do antigénio específico da próstata (PSA), escala de Gleason e estadio clínico.

Objectivo: Perceber qual a forma mais adequada de obter estimativas de risco fidedignas, de modo a que o paciente faça uma escolha devidamente informada. Tendo em consideração que a avaliação de risco pode ser baseada na opinião do médico ou em modelos preditivos, procurou esclarecer-se qual o método mais eficaz.

Material e Métodos: Revisão da bibliografia existente, através da pesquisa na MEDLINE. Procuraram-se artigos escritos em inglês e português publicados nos últimos cinco anos.

Resultados: A maioria dos estudos revelou uma superioridade das ferramentas preditivas relativamente à opinião clínica isolada, no que diz respeito ao fornecimento de estimativas de risco precisas. Da actual panóplia de modelos preditivos, os nomogramas devido à sua boa exactidão preditiva, assumem o papel mais relevante no aconselhamento informado do doente antes do processo de tomada de decisão. No futuro o conhecimento da biologia do CaP, poderá levar à incorporação de biomarcadores nestes modelos, e desse modo aumentar a capacidade preditiva dos mesmos. Futuros estudos de validação externa e comparação directa de nomogramas, serão úteis para que estes sejam generalizados a diferentes populações e seleccionados de acordo com a sua performance. São necessários mais nomogramas para prever resultados relacionados com a qualidade de vida como a continência urinária e função sexual.

Conclusão: Os nomogramas são os modelos preditivos com melhor performance, permitindo informar os doentes sobre as probabilidades de sucesso terapêutico e das consequências inerentes a cada opção terapêutica. Estas estimativas formam a base para a discussão subsequente das alternativas de tratamento entre o médico e o paciente e portanto deve ser fomentada a sua utilização na prática clínica.

Palavras-chave: Próstata, Carcinoma, Tratamento, Nomogramas, Estratificação de Risco, Ferramentas Preditivas e Prognósticas.

INTRODUÇÃO

1-O carcinoma da Próstata

O Carcinoma da Próstata (CaP) é o tumor maligno mais frequente nos homens e constitui a terceira causa de morte, logo a seguir ao carcinoma do pulmão e colo-rectal [1]. Em Portugal, são diagnosticados aproximadamente 4000 novos casos por ano, representando a segunda causa de morte, por patologia oncológica nos homens com mais de 50 anos [2]. O carcinoma da próstata é uma doença muito complexa, pois a sua história natural pode variar desde uma forma indolente de crescimento lento que muitas vezes só é detectada na autópsia até uma forma altamente agressiva, associada a metástases e com elevada probabilidade de conduzir à morte [3].

Durante esta revisão literária irei focar-me no CaP localizado.

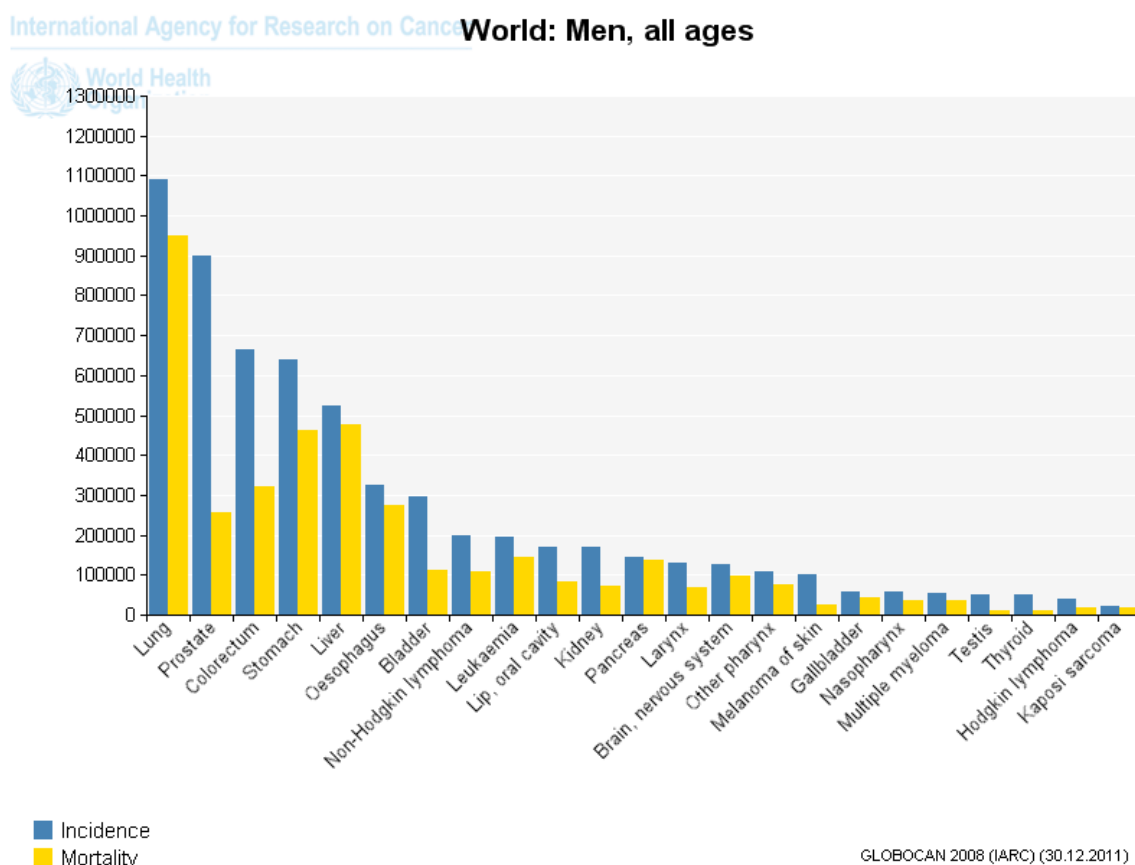


Fig.1: Incidência e mortalidade mundial de todos os carcinomas que afectam os homens em qualquer idade [1].

2- Estadiamento

O estadiamento corresponde a uma fase importante na abordagem desta patologia, pois condiciona a estratégia de tratamento, seguimento e prognóstico. Para obter um estadiamento correcto, é necessário dispor de informações do toque rectal (TR), do valor do doseamento do antigénio específico da próstata (PSA), e informações da biópsia como o tipo histológico, volume e agressividade do tumor. Em certos casos, poderá ser fundamental recorrer a outros exames para obter um estadiamento mais correcto. Os exames adicionais mais frequentemente utilizados são a Ressonância Magnética (RM) pélvica e/ou abdominal e a cintigrafia óssea. Em algumas situações, embora mais esporadicamente, poderá estar indicada a realização de ecografia ou Tomografia Computorizada (TC) abdominal e/ou pélvica, radiografia óssea ou TC torácica. Outros exames podem desempenhar algum papel no estadiamento como a PET (tomografia de emissão de positrões) com colina. A classificação TNM (tumor, nodes, metastasis) é essencial para o estadiamento do CaP [2]. A 17ª edição (2010) do sistema de estadiamento TNM do CaP incorpora o estadio clínico, o nível sérico de PSA pré-tratamento e a escala de Gleason [4].

O CaP localizado é então definido como um tumor confinado à glândula prostática e tecido imediatamente adjacente, mas sem metástases, isto é T1-3a, N0, M0 [4].

3- Alternativas de tratamento

Existe actualmente uma panóplia de estratégias curativas e paliativas disponíveis para o tratamento do carcinoma da próstata, cada uma das quais com as suas vantagens e riscos de mortalidade e morbilidade [3]. Tendo em consideração que este trabalho se foca no CaP localizado, irei apenas referir os tratamentos potencialmente curativos.

Vigilância activa

Actualmente muitos dos CaP detectados pelo rastreio de PSA são pequenos, bem diferenciados e possivelmente com baixo risco de progressão. Logo, nos doentes cujo CaP tem essas características, a doença poderá nunca necessitar de tratamento ou este poderá ser adiado por um longo período sem diminuição significativa da oportunidade de cura.

Esta abordagem é definida como o adiamento da terapêutica imediata, associada a uma monitorização apertada do doente. A instituição de tratamento com intuito curativo, apenas é realizada se existir evidência de progressão da patologia (tempo de duplicação do PSA rápido ou deterioração dos factores de risco histopatológicos da biópsia) [5].

Vantagens:

O sobretratamento é evitado em homens cujo CaP é improvável de se tornar sintomático durante o seu tempo de vida;

Os efeitos colaterais relacionados com o tratamento são inteiramente evitados ou adiados até haver necessidade de terapia definitiva;

Não tem efeito nas actividades laborais ou sociais.

Desvantagens:

Tumor pode progredir para além do potencial de cura durante o período de observação;

Tratamento tardio pode resultar em mais efeitos colaterais;

Viver com um carcinoma não tratado pode causar ansiedade;

Necessidade de vigilância apertada.

Prostatectomia Radical

Este tratamento envolve a remoção cirúrgica de toda a glândula prostática, vesículas seminais bem como a excisão de tecidos adjacentes, de modo a obter-se margens cirúrgicas negativas. Frequentemente este procedimento é acompanhado da linfadenectomia bilateral. A PR retro-púbica e a PR perineal são as abordagens mais comuns [5].

Actualmente existem outras vias de abordagem para a realização da PR: via laparoscópica e laparoscópica assistida por robótica - que têm como vantagens teóricas a redução da morbilidade, recuperação mais rápida, menor tempo de internamento e algaliação e continuam a manter a eficácia do controlo oncológico de outras técnicas [2].

Vantagens:

Controlo efectivo do carcinoma a longo prazo;

Tratamento simultâneo de Hipertrofia Benigna Prostática (HBP) sintomática;

Predição do prognóstico pode ser mais precisa quando é baseada nas características patológicas da amostra;

A dissecação dos nódulos linfáticos pélvicos é possível através da mesma incisão;

Diminuição da ansiedade do paciente;

Facilidade de detectar a falência do PSA.

Desvantagens:

Efeitos colaterais como incontinência urinária (IU) e disfunção erétil (DE);

Morbilidade (ex: hemorragia, lesão do recto) e mortalidade associada à cirurgia;

O risco de complicações até certa medida é dependente do cirurgião.

Radioterapia Externa (RTexterna)

Utiliza uma fonte externa de radiação para tratar a glândula prostática e os tecidos adjacentes normais. Hoje em dia a RT externa é realizada pela técnica tridimensional conformal, em que o controlo da dose bem como da área/volume a tratar é efectuada de uma forma bastante diferenciada, controlada e precisa, com recurso a planeamento e controlo por TC, utilizando *software* e equipamento muito sofisticado [2].

Vantagens:

Método não invasivo;

Possibilidade de cura;

Menos efeitos colaterais (DE e IU) do que os associados à PR;

Menos mortalidade.

Desvantagens:

Ausência de material para estudo histológico;

Morbilidade (IU, DE, aperto da uretra, lesão do recto, hemorragia).

Braquiterapia

Esta variante da radioterapia é uma alternativa terapêutica que consiste na inserção de “implantes” radioactivos no interior da glândula prostática, com monitorização ecográfica [2]. O doente é anestesiado e colocado em posição de litotomia e sob controlo ecográfico são introduzidos catéteres que permitirão a introdução das agulhas dos isótopos radioactivos.

Esta técnica pode ser classificada em braquiterapia com fontes de baixa taxa de dose, em que os implantes são permanentes ou em braquiterapia com fontes de alta taxa de dose (implantes temporários) [6].

Crioterapia

Esta técnica consiste na destruição das células tumorais, através do seu congelamento (temperaturas de -40°C). Assim ocorre morte celular devido à formação de cristais de gelo intracelulares, bem como por indução da apoptose e da cascata inflamatória [7].

Técnicas experimentais

Existem ainda outras alternativas para o tratamento do CaP localizado, tais como: a técnica de HIFU (high intensity focused ultrasound) e a de RITA (radiofrequency interstitial tissue ablation). No entanto, estas modalidades só devem ser efectuadas em contextos experimentais.

HIFU

Consiste na utilização de ultra-sons de alta intensidade, emitidos por uma sonda e focados por um dispositivo controlado por computador com *software* adequado, em que se faz um varrimento sequencial de toda a próstata. Este tratamento é monitorizado em tempo real por ecografia [8].

RITA

A ablação por radiofrequência é uma opção experimental de tratamento minimamente invasiva, em que a energia térmica (temperaturas até aos 110°C) disponibilizada de forma controlada contra o tecido alvo, produz uma destruição irreversível (necrose) do tecido prostático [9].

4-Tomada de Decisão

Após o diagnóstico definitivo de CaP ser feito, o urologista e o seu paciente são muitas vezes confrontados com o dilema de qual o tratamento escolher [10]. Esta decisão é dificultada pelo facto de não existirem estudos randomizados prospectivos publicados que comparem directamente os resultados e complicações dos vários tratamentos disponíveis para o CaP. Aliado a isso, também é óbvio que o sucesso de uma terapêutica pode depender das características individuais e do próprio carcinoma [11].

É ainda importante ter em consideração que a escolha da terapia não envolve apenas a preocupação da cura ou prevenção/atraso das metástases, uma vez que actualmente as questões relacionadas com as comorbilidades e qualidade de vida assumem uma enorme importância [10].

O processo de tomada de decisão pode ser então baseado na opinião do clínico ou em ferramentas preditivas que funcionam como auxiliares de decisão.

Tradicionalmente a opinião clínica formava a base da estimativa de risco para o aconselhamento do paciente e tomada de decisão. No entanto a estimativa clínica pode ser enviesada por vieses subjectivos e objectivos que existem em todas as etapas do processo de predição. Assim para ultrapassar esta limitação, foram desenvolvidas ferramentas de predição e prognósticas baseadas em modelos estatísticos [12], que permitem ao médico avaliar com precisão a situação de cada paciente, possibilitando um aconselhamento objectivo e facilitando a tomada de decisão sobre o tratamento que apresenta os melhores resultados oncológicos e de qualidade de vida [13].

5- Ferramentas preditivas e de prognóstico

Abordagens de estimativa de risco pré-tratamento incluem nomogramas, grupos de risco, redes neuronais artificiais, tabelas de probabilidade (das quais as mais conhecidas e largamente utilizadas são as Partin Tables) e a análise árvore de classificação e regressão [12].

Para poder comparar a qualidade destas ferramentas é necessário recorrer a critérios de avaliação (exactidão preditiva, calibração, generalização, nível de complexidade e comparação directa) bem como ter noção das suas limitações (critérios de selecção dos estudos, correcção dos riscos competitivos, probabilidades condicionadas, exactidão preditiva sub-ótima) e do seu valor clínico [12].

6-Controvérsia na escolha entre o julgamento clínico e a ferramenta mais apropriada

Existem autores que consideram a opinião clínica a melhor opção para o aconselhamento dos pacientes em relação às várias alternativas terapêuticas disponíveis. Defendem que os auxiliares de decisão como os nomogramas, são apenas ferramentas estatísticas que dão estimativas com margens de incerteza, e que portanto a preferência do doente e a experiência e conhecimento do médico devem prevalecer sobre os nomogramas [14].

No entanto, segundo a corrente a favor da utilização de auxiliares de decisão, estas ferramentas baseadas em modelos matemáticos fornecem previsões mais eficazes dos resultados dos tratamentos, tendo-se mostrado superiores à opinião clínica isolada, no que diz respeito à eficácia da estimativa de risco [14].

Dentro das várias abordagens de estimação de risco pré-tratamento, as que têm maior popularidade são os nomogramas e os grupos de risco [15]. Devido à actual relevância destas ferramentas, as suas qualidades, vantagens e desvantagens serão comparadas diversas vezes ao longo deste trabalho.

7- Nomograma

Um nomograma é um gráfico de uma fórmula matemática ou algoritmo que utiliza variáveis preditivas para estimar a probabilidade de um resultado clínico [16]. Essa predição de resultados permite ao paciente optar responsabilmente e de uma forma informada entre as diferentes estratégias de tratamento propostas pelo médico [17].

8- Biomarcadores e novas técnicas imagiológicas

No futuro para aumentar a precisão das actuais ferramentas preditivas deverá equacionar-se a necessidade de incorporar novos biomarcadores e técnicas de imagem que estão associadas ao comportamento biológico do CaP.

O receptor solúvel de interleucina 6 (IL6 SR), o factor de transformação de crescimento beta-1 (TGF β 1), a ressonância magnética (RM) e a RM espectroscópica são vistos como fornecedores de informações promissoras sobre as características clínicas e patológicas, que eventualmente terão influência na determinação da localização, estadiamento, avaliação da agressividade e planeamento do tratamento do CaP [12].

9-Guidelines

A Associação Europeia de Urologia (AEU) apenas recomenda o uso de modelos preditivos em dois cenários, isto é, Partin Tables e nomogramas de Kattan para estadiamento e nomograma de Briganti para estimar a probabilidade de invasão de nódulos linfáticos [14].

A Associação Americana de Urologia recomenda o uso de grupos de risco de D'Amico et al como instrumento de avaliação de risco [18].

As guidelines do NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomendam o uso de nomogramas e tabelas de risco para a discussão das opções de tratamento do CaP localizado [19].

10-Objectivo

O principal objectivo deste estudo é efectuar uma revisão da literatura existente sobre a melhor abordagem para a realização de uma tomada de decisão acertada, em relação ao tratamento a instituir a cada paciente de uma forma individualizada. Através das vantagens e desvantagens de cada modalidade tentarei perceber qual a opção mais eficaz (opinião clínica *versus* ferramentas de prognóstico).

Outro dos objectivos é perceber especificamente qual a ferramenta, nomograma ou grupo de risco, é a mais adequada para fornecer estimativas relacionadas com a cura/recaída e efeitos colaterais associada a cada abordagem terapêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Em Maio de 2011 realizei uma pesquisa através da base de dados electrónica da MEDLINE, utilizando palavras-chave como Prostate, Carcinoma, Nomograms, Predictive and Prognostic Tools, Treatment, Risk Stratification.

Reuni uma lista de artigos sobre o tema pretendido, através da leitura dos seus títulos e resumos, utilizando determinados critérios de inclusão. Posteriormente requisitei ao Serviço de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra os artigos que tinha seleccionado, bem como aqueles que me suscitaram dúvidas quanto à sua inclusão, em formato digital ou em papel.

Recolhi sobre cada estudo as seguintes informações:

- Número de participantes;
- Forma de estimativa de risco;
- *Outcome* previsto;
- Resultados do estudo (exactidão preditiva, calibração, generalização, nível de complexidade).

A pesquisa forneceu-me 257 citações. Posteriormente através da leitura do título seleccionei 86 artigos, dos quais incluí 64 após a leitura do *abstract*. Uma vez feita a leitura integral destes artigos, incluí 42. A exclusão de alguns artigos prendeu-se com o facto dos mesmos não integrarem os critérios de inclusão, ou simplesmente por não conterem todas as informações que considero importantes para esta revisão literária.

Critérios de inclusão

Estudos realizados em homens com diagnóstico definitivo de CaP:

- Estudos que tenham como objectivo perceber qual a melhor abordagem a seguir para a realização de uma tomada de decisão acertada em relação à atitude terapêutica a instituir.

- Estudos que comparem as vantagens e desvantagens das estimativas de risco baseadas na opinião clínica com as baseadas em ferramentas preditivas.
- Estudos que comparem as características (exactidão preditiva, calibração, generalização, nível de complexidade) entre os vários modelos preditivos.
- Estudos sobre as validações internas e externas a que cada modelo preditivo já foi submetido.

Critérios de Exclusão

- Estudos que usem ferramentas preditivas apenas para o estadiamento do CaP.
- Estudos de instrumentos de prognóstico que utilizam variáveis apenas conhecidas após a instituição do tratamento.
- Estudos sobre métodos preditivos utilizados para rastreio do CaP.

RESULTADOS

PASSOS CHAVE NA ANÁLISE DE DECISÃO

A tomada de decisão envolve as seguintes etapas [3]:

- Identificação das opções terapêuticas individualizadas para cada paciente.
- Identificação de todos os possíveis efeitos positivos e negativos relativos a cada tratamento.
- Fornecimento das probabilidades de cada potencial resultado.
- Avaliação de cada complicação no que diz respeito à gravidade e aceitação por parte do doente.
- Cálculo dos anos de vida ajustados à qualidade para cada tratamento.

Esta análise de decisão permite que o doente seja capaz de tomar uma decisão consciente e informada.

OPINIÃO DO MÉDICO

Em 2008, Joniau S. defendeu que a experiência dos médicos e a preferência dos doentes deve prevalecer sobre os modelos preditivos, nomeadamente os nomogramas. Isto porque, segundo o autor, apesar de os nomogramas fornecerem predições mais exactas que as baseadas na opinião clínica, o uso destes modelos preditivos é dificultado por inúmeros inconvenientes tais como:

- Os modelos são desenvolvidos com base em estudos retrospectivos realizados em instituições especializadas e portanto podem ser enviesados até certo ponto pelos protocolos das instituições através dos critérios de inclusão e exclusão de pacientes.
- Existe um grande número de nomogramas para estimativa de risco de resultados idênticos, provocando dificuldades na escolha do mais apropriado.
- Existem vários nomogramas que estimam a recidiva bioquímica, mas por vezes utilizam definições de recidiva diferentes.

- Apenas alguns nomogramas fornecem estimativas de resultados clínicos difíceis como a probabilidade de progressão metastática e a probabilidade de morte.
- Muitos nomogramas não foram validados externamente.
- Faltam *guidelines* de tratamento defendendo nomogramas para influenciar as decisões clínicas.

Assim, de acordo com o autor os nomogramas continuam a ser apenas ferramentas estatísticas que fornecem estimativas com margens de incerteza e portanto o processo de decisão clínica deve ser baseado no julgamento clínico [14].

Além disso num encontro recente sobre urologia, constatou-se que menos de 10% dos médicos utilizavam nomogramas regularmente [14].

Pelo contrário, Capitanio et al. referem que a decisão clínica baseada no conhecimento e experiência do clínico, apresenta grandes vieses ao longo do processo de predição, levando à obtenção de estimativas de risco imprecisas. Os médicos não conseguem reter na memória todos os casos de igual forma, assim existem alguns que se destacam e acabam por exercer uma enorme influência, quando se trata de fazer as predições de resultados em outros pacientes. Além disso os médicos têm tendência a serem inconsistentes nas suas decisões, principalmente quando o processo se torna difícil. Vários estudos recentes demonstraram que um grande número de variáveis são usadas para obter resultados clínicos, no entanto os médicos geralmente têm dificuldades em quantificar a importância relativa de cada uma quando formulam as suas previsões sobre os resultados [17].

Para além disso como não existe consenso sobre qual o melhor tratamento, a maioria dos médicos tem a tendência de recomendar o tratamento com que estão mais familiarizados, como por exemplo: urologista - cirurgia; oncologista e radioterapeuta - RT [20].

Os inconvenientes acima referidos podem acarretar incertezas na tomada de decisão e consequentemente levar à escolha de uma alternativa de tratamento sub-ótima [17].

MODELOS PREDITIVOS

Na última década têm surgido vários instrumentos que facilitam o processo de tomada de decisão, que vão desde modelos simples a modelos matemáticos complexos baseados em técnicas estatísticas e informáticas avançadas.

Como cada ferramenta apresenta as suas vantagens e limitações é imprescindível avaliar as suas características individuais com o intuito de compreender qual a que representa o *gold standard* para cada resultado que o clínico deseja prever.

Esta tarefa é especialmente importante quando se analisa uma ferramenta nova, sendo necessário avaliar a exactidão preditiva, a generalização, calibração, nível de complexidade e o interesse clínico para perceber se a ferramenta em questão oferece vantagens relativamente às alternativas anteriormente disponíveis [17].

Cada vez mais este tipo de modelos são necessários, pois para além dos próprios pacientes, os administradores, os pares e os terceiros pagadores exigem uma justificação objectiva das decisões clínicas tomadas [12].

Estas ferramentas preditivas têm demonstrado melhor performance que o julgamento clínico no que diz respeito à estimativa de probabilidades dos resultados [17].

TABELAS DE PROBABILIDADE

As tabelas de probabilidade mais extensamente usadas são as de Partin, pois são úteis para alguns graus de CaP localizado, na medida em que permitem a predição do estadió patológico na PR. Baseiam-se no estadió clínico, nível sérico do PSA pré-tratamento e escala de Gleason. O inconveniente desta ferramenta é que só fornece previsões dos resultados patológicos, não sendo capaz de prever resultados clínicos. Assim sendo, não é o instrumento ideal para o planeamento do tratamento [21]. Apesar de este não ser o objectivo do trabalho, é importante salientar que este auxiliar de prognóstico pode ser útil para os

doentes que já optaram pela PR, uma vez que pode influenciar a necessidade e extensão da linfadenectomia pélvica.

GRUPOS DE RISCO

A estratificação de risco mais frequentemente usado é a de D'Amico et al, no qual os doentes são classificados em grupos de baixo, intermédio e alto risco. Este modelo baseia-se no PSA pré-tratamento, estadio clínico e somatório da escala de Gleason obtida por biópsia.

A vantagem deste modelo é a sua simplicidade [15].

Segundo Joniau S. (2008) os grupos de risco e *cut-offs* claros constituem a base da tomada de decisão clínica [14].

Grupo I - Baixo Risco Tumores localizados, sem características de alto risco para recidiva: Anatomicamente T1 ou T2a e PSA sérico < 10 ng/mL e Escala de Gleason ≤ 6.	Grupo IIB Tumor localizado com pelo menos uma característica associada a um nível de risco alto de recidiva: Anatomicamente T2c ou PSA sérico ≥ 20 ng/mL ou Escala de Gleason ≥ 8
Grupo IIA Tumores localizados com pelo menos uma característica associada a um nível de risco intermédio: Anatomicamente T2b ou PSA sérico ≥ 10 ng/mL e ≤ 20 ng/ mL ou Escala de Gleason ≥ 7	Grupo III Tumor localmente avançado com: Doença extracapsular – T3, independentemente do PSA ou Escala de Gleason
	Grupo IV Qualquer tumor com: Propagação T4 ou Gânglios linfáticos positivos – N1 Metástases à distância – M1

Tabela I - Grupos de risco segundo a 17ª Edição do sistema de estadiamento TNM [4].

De acordo com 17º Sistema de Estadiamento TNM (tumor, nódulos e metástases) do CaP, onde foram integradas as seguintes variáveis: estadió clínico, PSA pré-tratamento e escala de Gleason, os pacientes podem ser divididos em grupos anatómicos de prognóstico. A partir deste sistema os doentes são estratificados nos grupos I, IIA, IIB, III e IV [4].

Grupo de Risco	Estadió Clínico	Escala de Gleason	PSA sérico ng/ml
Grupos de Risco Standard			
Baixo	T1c – T2a e	≤6 e	< 10
Intermédio	T2b ou	7 ou	10 a 20
Alto	T2c ou	8 a 10 ou	>20
Grupos de Risco usados pelo Memorial Sloan-Ketteing e grupos Seattle			
Baixo	≤ T2a e	≤6 e	<10
Intermédio	Um factor de risco elevado: Estadió Clínico ≥ T2a, Escala de Gleason ≥ 7, PSA ≥ 10 ng/ml		
Alto	Dois factores de risco elevados		

Tabela II - Grupos de risco.

Após a determinação do grupo de risco de cada paciente, é possível informá-lo de que existem umas alternativas mais adequadas do que outras.

Grupo de risco	Tratamento Recomendado
Baixo	PR, RT externa, Braquiterapia, WW
Intermédio	PR, RT externa + Braquiterapia
Alto	RT externa + Braquiterapia

Tabela III - Tratamento recomendado para cada grupo de risco.

No entanto a utilização exclusiva destes grupos de risco é impossível, pois não consideram alguns factores como a anatomia do doente, o volume da próstata, as comorbilidades e o risco anestésico.

REDES NEURONAIS ARTIFICIAIS

Redes neuronais artificiais são metodologias baseadas em técnicas computacionais que visam trabalhar no processamento de dados de maneira semelhante ao cérebro humano, são criadas a partir de modelos matemáticos (algoritmos) projectados para uma determinada finalidade.

Estas ferramentas são capazes de realizar análises multifactoriais e por isso podem ser utilizadas para fornecer estimativas sobre o prognóstico do CaP.

Apesar de estarem associadas a exactidões elevadas, estes instrumentos são extremamente complexos, e portanto a sua utilização na prática clínica não é habitual [17].

RISCO CONTÍNUO – NOMOGRAMAS

Em 2008 Briganti constatou os inúmeros dilemas com que os médicos se debatem todos os dias em relação ao estadiamento e prognóstico do CaP. Respostas precisas, fidedignas, contemporâneas, baseadas na evidência e personalizadas são necessárias para responder a questões como as seguintes: Deve a hormonoterapia ser sempre considerada? Está indicada uma terapêutica definitiva imediata? Deve a RT adjuvante ser iniciada? É sabido que a RT adjuvante, por diminuir a taxa de recidiva bioquímica, pode ser recomendada a doentes com extensão extra-capsular, margens cirúrgicas positivas e/ou invasão das vesículas seminais. No entanto esta modalidade terapêutica não é oferecida a todos os doentes com uma ou mais dessas características. Do mesmo modo apesar dos benefícios da PR comparada com o WW em homens com menos de 65 anos de idade, em muitos desses pacientes não é realizado um tratamento definitivo.

Apesar desta perspectiva convincente e baseada em altos níveis de evidência sugerir a realização de certas intervenções, nem sempre a medicina baseada na evidência pode ser usada na prática clínica. Isto porque nem todos os homens e CaP são iguais e para cada cenário existem múltiplas excepções que contrariam as leis das tendências centrais e portanto

nenhuma dessas intervenções é essencial para obter um resultado favorável. Os clínicos têm conhecimento de que a recidiva bioquímica não ocorre sempre que não há RT adjuvante e que a mortalidade do CaP não aumenta significativamente nos casos em que a terapia definitiva não é imediata. Estes exemplos óbvios de medicina baseada na evidência reflectem a necessidade de tomadas de decisão personalizadas, ajustadas à patologia e às características do doente. Assim, os nomogramas surgiram como a ferramenta mais precisa e têm sido votados para a escolha da ferramenta a usar na prática clínica [14].

Os nomogramas usam variáveis pré-tratamento para calcular o risco individual ao longo de um contínuo, auxiliando os pacientes no processo de tomada de decisão sobre o tratamento a escolher [15], uma vez que fornece informações relacionadas com os riscos e benefícios de cada procedimento terapêutico [13].

O nomograma é considerado o método mais exacto para explicar as probabilidades preditas aos doentes e actualmente começa a ter uma forte influência na prática clínica [13].

O maior inconveniente de um nomograma é a necessidade de ser validado externamente em grupos de pacientes com características diferentes do conjunto de dados originais antes de poder ser generalizado [13].

GRUPOS RISCO *VERSUS* RISCO CONTÍNUO

Usando métodos taxonómicos (MAXCOV- maximum covariance, MAMBAC- mean above minus mean below cut e LMODE- latente mode) para testar os modelos competitivos de grupo de risco *versus* risco contínuo em pacientes com CaP clinicamente localizado, conclui-se que o modelo dimensional supera o modelo categorial.

Os nomogramas têm capacidade preditiva superior aos grupos de risco e a explicação mais plausível para esta performance superior deve-se ao facto dos grupos de risco converterem variáveis contínuas em variáveis categóricas, assumindo que todos os pacientes dentro desse grupo são homogéneos, o que conduz a uma perda de informação [11].

A heterogeneidade associada aos grupos de risco está bem ilustrada na figura 2.

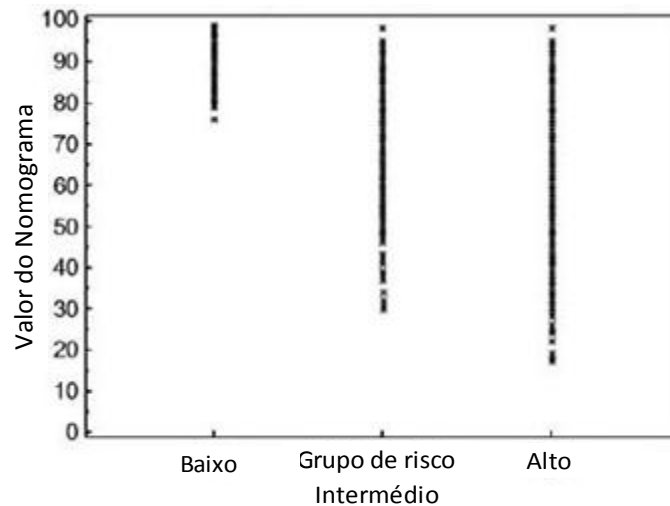


Fig.2: Nomograma pré-operatório de estimativa da probabilidade livre de recidiva bioquímica aos cinco anos após a PR para pacientes classificados como baixo, intermédio e alto risco por D'Amico et al [11].

O nomograma fornece estimativas de resultados mais individualizadas do que os modelos baseados em categorias de risco [22].

Sendo o CaP uma doença complexa e heterogénea, na qual o risco abrange um espectro contínuo, desde totalmente indolente a letal, os nomogramas apresentam vantagens em relação à metodologia simplista dos grupos de risco [16]. Portanto, os modelos dimensionais por terem uma exactidão preditiva superior à dos grupos de risco, podem fornecer aos médicos e pacientes informação mais útil durante o processo de tomada de decisão relativamente ao tratamento [15].

NOMOGRAMAS

Devido ao grande número de dados, relativos a resultados e prognósticos na área do CaP e à alta exactidão preditiva dos nomogramas comparativamente a outros métodos [23] irei focar-me sobretudo nesta ferramenta.

Definição

Um nomograma é um gráfico de uma forma matemática ou algoritmo que incorpora

vários preditores moldados como variáveis contínuas para prever um resultado particular [11].

A definição estatística de nomogramas aplica-se então a uma representação funcional específica que graficamente expõe modelos preditivos, usando linhas com escalas numéricas baseadas em métodos estatísticos tradicionais como a análise de regressão logística de multi-variáveis para prever um binário resultado ou análise de regressão Cox para prever resultados de prognóstico [23].

Para se compreender o modo de leitura de nomogramas, o melhor é recorrer a um exemplo. Assim, na figura 3 está representado um nomograma pré-operatório para a predição da probabilidade livre de recidiva bioquímica após PR aos 5 anos. Inicialmente é necessário localizar os valores dos pacientes em cada eixo, depois traça-se uma linha vertical até à linha do eixo dos “Pontos”, para ser possível determinar quantos pontos são atribuídos a cada variável. Posteriormente somam-se os pontos de todas as variáveis para ter conhecimento da probabilidade individual livre de recidiva bioquímica após 5 anos desde a PR [23]. Esta informação deve ser transmitida ao paciente da seguinte forma: ” Sr. X, se tivéssemos 100 homens como o Sr., então você teria (percentagem retirada do nomograma) de probabilidade de estar livre de recidiva da doença após 5 anos da PR”.

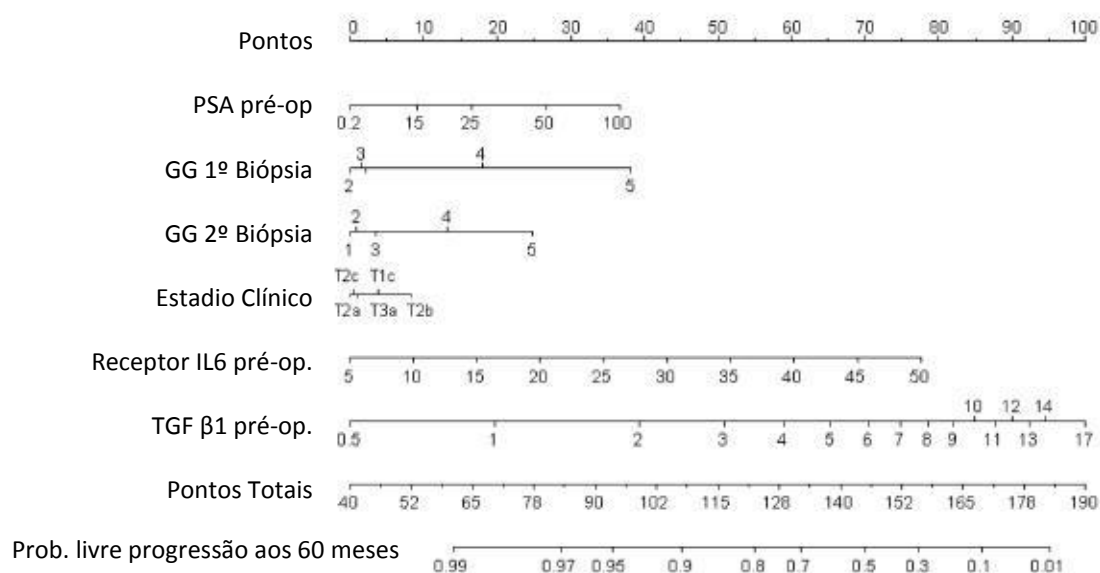


Fig.3:Nomograma pré-operatório de Kattan et al (2003) que estima a probabilidade livre de recidiva bioquímica aos cinco anos após a PR [22]. *GG- Grau de Gleason.

Os nomogramas para além de serem uma ferramenta útil para predizer resultados e portanto auxiliarem no processo de aconselhamento indispensável à tomada de decisão, também servem para monitorizar o seguimento e contribuir para o desenho e análise de ensaios clínicos, nomeadamente na área de investigação de novas armas terapêuticas [24].

Actualmente para além da versão em papel dos nomogramas, estes também já foram adaptados a formas informáticas podendo facilitar o seu uso na prática clínica [11].

Critérios

Exactidão preditiva

Identifica a capacidade do modelo para discriminar os pacientes que têm ou não o resultado de interesse e é considerado o critério mais importante na comparação dos diferentes modelos. Normalmente a exactidão preditiva deriva de características observador - receptor (ROC) área abaixo da curva (AUC) e é expressa em percentagem [23], mas também pode ser medida pelo índice de concordância, sensibilidade, especificidade e *hazard ratio* [19]. A determinação válida da exactidão requer a aplicação do modelo a novas condições de teste, diferentes das do estudo de coorte de desenvolvimento e que idealmente seja um estudo independente. Na ausência de estudo externo, os modelos podem ser sujeitos a validações internas. Métodos estatísticos como o *bootstrapping*, *split-sample* e *cross-validation*, são formatos de validação interna, sendo que o primeiro é considerado o ideal, enquanto os outros são considerados alternativos [12,23].

Sabe-se que nenhum modelo é perfeito e geralmente exactidões entre 70 e 80% são aceitáveis [23].

Calibração

Relação entre o risco previsto e a taxa do resultado de interesse observada, podendo ser representada por curvas de calibração. Idealmente um modelo com uma capacidade

perfeita para prever um resultado deveria exibir uma relação de 1:1 entre a taxa prevista e a observada, resultando graficamente num declive de 45 graus [12].

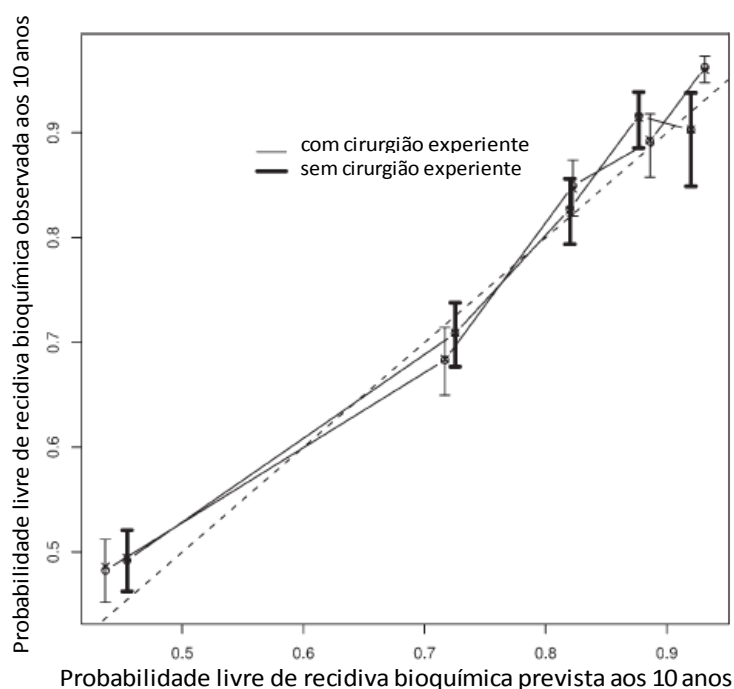


Fig.4: Curva de calibração do Nomograma de Kattan et al, 2009 [25].

Generalização

Existem muitos factores que podem enfraquecer a generalização de um modelo submetido a condições e populações específicas. Por exemplo, diferenças nos padrões da detecção precoce e na extensão de rastreio podem determinar diferenças nas características dos CaP diagnosticados. Também as populações de diferentes países e continentes bem como de raças distintas, podem diminuir a performance de um modelo. Por esse motivo, antes de usar uma ferramenta é essencial que o médico tenha a certeza que esta já foi validada em pacientes com características semelhantes [12,23].

Nível de complexidade

É um critério mais qualitativo do que quantitativo [18]. Modelos muito complexos que dependem de muitas variáveis são quase impraticáveis na prática clínica atarefada. Deste modo, aqueles que utilizam variáveis cuja avaliação não é feita rotineiramente, requerem cálculos preliminares aborrecidos (cálculo do tempo de duplicação do PSA), requerem

material informático (ANNs) ou que são dispendiosos, podem impossibilitar a sua utilização [12,23]. Logo, um instrumento para aplicação clínica deve ser compreendido pelo médico e doente, e rapidamente calculado durante a consulta. [18].

Actualmente existem *sites* que disponibilizam versões computadorizadas dos nomogramas onde facilmente se podem calcular estimativas de risco (<http://www.mskcc.org/>, www.uroweb.com) [19]. Neste *site* introduzimos as seguintes informações: valor de PSA mais recente, grau de Gleason primário e secundário, estadio clínico, número de cores positivos e negativos na biópsia, dose de radiação programada (se já tiver RT planeada) e se o paciente já foi submetido a RT ou hormonoterapia neoadjuvante. A partir desses dados são disponibilizadas informações relativas às probabilidades de determinados resultados, como podemos constatar na tabela IV.

		Paciente A (%)	Paciente B (%)
Probabilidade de CaP indolente		19	-
Probabilidade livre de doença após PR	5 anos	99	89
	10 anos	98	74
Probabilidade livre de doença após Braquiterapia	5 anos	90	76
	10 anos	99	99
Probabilidade de sobrevivência específica do CaP	15 anos	99	98

Tabela IV – Resultados de estimativas de doentes hipotéticos calculados em www.mskcc.org.

- não é possível calcular devido ao elevado valor do PSA, nº de cores positivos elevado e estadio clínico acima do permitido.

Exemplos:

Paciente A, de 54 anos, com PSA de 5 ng/ml, grau de Gleason primário de 3 e secundário de 3, estadio clínico de T1c, 3 cores positivos e 17 negativos na biópsia.

Paciente B de 72 anos, com PSA de 12 ng/ml, grau de Gleason primário de 4 e secundário de 3, estadio clínico de T2b, 15 cores positivos e 5 negativos na biópsia.

Limitações

Tendo em consideração que os nomogramas dependem dos seus próprios estudos de desenvolvimento, é importante saber que frequentemente estes são construídos e validados com pacientes tratados em centros académicos, onde existem cirurgiões e patologistas altamente especializados e experientes, o que pode enviesar os resultados dos dados reunidos. Porém já existem modelos como o nomograma pré-operatório de Kattan que foram validados em estudos, cujos doentes foram tratados tanto em centros académicos como em outras instituições da comunidade [11].

Até à data todos os nomogramas foram construídos com base em pacientes tratados com PR, RT externa, ou braquiterapia e portanto não existem estimativas sobre qualquer outra abordagem terapêutica [11]. Assim por exemplo não há nenhum instrumento para predição de resultados relativos à vigilância activa [26] e os para a braquiterapia estão sub-representados [27].

O facto de usarem abordagens metodológicas estatísticas retrospectivas pode ser considerada uma limitação.

Outra limitação está associada aos critérios de selecção dos estudos, como por exemplo, os pacientes que já receberam terapia hormonal neoadjuvante são excluídos da maioria dos modelos, e portanto esses pacientes não podem ser submetidos a tais instrumentos.

A contemporaneidade também deve ser tida em conta, assim instrumentos que foram desenvolvidos em diferentes períodos, podem não fornecer predições igualmente precisas em pacientes actuais. Por exemplo, as informações baseadas em biópsia sextante devem ser actualizadas para as obtidas por biópsia extensa. Por outro lado é de conhecimento geral que as características da doença vão-se alterando ao longo dos tempos, sendo que geralmente os pacientes contemporâneos apresentam um estadio e grau de doença mais favorável, justificando que haja reavaliações periódicas para assegurarem a validade temporal [12,24].

Uma vez que a história natural do CaP é prolongada, as causas competitivas de mortalidade são de extrema importância nestas populações de pacientes. Desta forma os modelos com riscos competitivos, conseguem prever a taxa de controlo de carcinoma, após a consideração dos efeitos dos riscos de competição. Estas previsões são especialmente importantes no caso de possibilidade de sub e sobretratamento. Até 2008, só o nomograma tipo Kattan e as tabelas de Albertsen et al consideravam esses riscos [12].

Há também lacunas em relação a resultados relevantes para o CaP, principalmente os relacionados com a qualidade de vida, (função sexual e urinária), bem como nomogramas de mortalidade específica e de progressão metastática [11,28].

Existem várias definições de carcinoma indolente [26] e de recidiva bioquímica o que pode limitar a comparação entre diferentes ferramentas.

Para além de tudo isto, não existe nenhum modelo com 100% de exactidão preditiva [12].

Valor clínico

Este tópico gera muita controvérsia, pois o uso de nomogramas para além de aumentar a exactidão estatística pode também contribuir para o aumento significativo do tão importante valor clínico. Assim por exemplo, um aumento de 12% de exactidão preditiva equivale a 120 doentes em 1000 a quem são fornecidas predições mais precisas. Este cenário deve ser então extrapolado para a prevalência da doença e consequentemente para o número de procedimentos de tratamento. Portanto do ponto de vista económico, médico e pessoal, um pequeno aumento no valor da exactidão corresponde a um número significativo de doentes que beneficiam de previsões mais precisas [24].

Perspectiva do doente

Cada vez mais os doentes têm noção da existência de ferramentas preditivas, e esta tendência ainda deverá aumentar no futuro, o que vai ao encontro do reconhecimento da importância do doente na decisão clínica.

Actualmente os pacientes tendem a assumir um papel activo na tomada de decisão, facto que é influenciado pelas várias opções terapêuticas, fazendo com que os doentes já não aceitem a tomada de decisão paternalista, baseada apenas no julgamento clínico. Pelo contrário, até procuram informar-se sobre a eficácia e perfil dos efeitos colaterais de cada abordagem de tratamento. Por outro lado as considerações éticas têm nos últimos anos promovido a autonomia relativa ao processo de tomada de decisão [23].

Através de estimativas precisas das probabilidades de sucesso de tratamento, complicações e morbilidades a longo prazo que são essenciais para o aconselhamento dos pacientes e tomada de decisão informada, é possível melhorar o nível de satisfação dos doentes após o tratamento. Esta particularidade é importante porque a falta de envolvimento do paciente tem sido identificada como o maior factor de risco para o arrependimento da escolha do tratamento, especialmente quando ocorrem complicações do mesmo [12].

Resultados de interesse

Os nomogramas podem prever resultados como a probabilidade de recidiva bioquímica, desenvolvimento de metástases [3], sobrevivência específica do CaP, sobrevivência global, esperança de vida e função erétil após o tratamento.

MODELOS PREDITIVOS DE CAP INDOLENTE

Desde que se implementou o doseamento PSA como método de rastreio, a incidência do CaP tem vindo a aumentar, bem como o seu sobrediagnóstico e sobretratamento. Apesar da elevada complexidade associada à distinção entre doença biologicamente significativa e doença indolente, esta tarefa é importante porque permite a identificação dos pacientes que não beneficiam de terapia imediata [26]. A estratificação dos doentes de acordo com o seu risco, é também essencial pelo facto da morbilidade e mortalidade do tratamento do CaP serem significativas, assim só devem receber intervenção terapêutica, os pacientes que dela beneficiam [12].

Os nomogramas da Tabela V usam a seguinte definição de CaP clinicamente indolente: tumor confinado ao órgão, volume tumoral $\leq 0,5 \text{ cm}^3$ e nenhum grau de Gleason 4 ou 5.

Os modelos foram submetidos a uma validação externa em que a população do estudo preenchia os critérios de inclusão (soma da escala de Gleason de 6 e estadió clínico T1c ou T2a).

Nos casos de CaP indolente a vigilância activa com intervenção atrasada tem sido um tópico de constante discussão entre os urologistas devido aos seguintes factores: aumento da incidência desta patologia associada ao rastreio com PSA e consenso sobre o sobretratamento; bom prognóstico do CaP de baixo risco, que segundo outro nomograma estão associados a uma sobrevivência média aos 10 anos após PR de 90 a 95%; custo do tratamento e relevância dos efeitos secundários (principalmente DE e IU) [26].

Por um lado, a vigilância activa representa uma potencial alternativa à terapêutica imediata, até porque de acordo com alguns estudos recentes esta opção com intervenção atrasada não compromete os resultados dos pacientes [26]. Mas por outro lado, uma proporção de doentes com CaP indolente a quem não se realiza terapêutica imediata progride

para doença ameaçadora de vida. E a incerteza da progressão pode estar associada a consequências psicológicas para o paciente [26].

Desta forma, para ajudar na decisão terapêutica são necessários métodos de quantificação de risco, os quais identificam mais eficazmente os candidatos a vigilância activa [26].

Segundo Steyerberg et al, a abordagem conservadora pode ser apropriada a pacientes com alta probabilidade (ex: > 60%) de CaP indolente, porém em pacientes com baixa probabilidade (ex: <30%) o tratamento potencialmente curativo deva ser aconselhado [29].

Todavia é necessário ter-se a noção de que estes *cut-offs* são especulativos, sendo precisas mais pesquisas para aumentarmos o conhecimento dos prós e contras da terapêutica curativa (ex: PR) em homens com probabilidade substancial de CaP indolente. É importante alertar os pacientes que elegem a vigilância activa, para a necessidade de haver um acompanhamento clínico apertado (toque rectal e biópsias periódicas) [29].

Estes modelos predizem o CaP com boa discriminação, no entanto para serem generalizados em outras populações podem precisar de validações [26].

Referência	Forma de predição	Nº pacientes	Variáveis	Exactidão %	Validação	
Kattan et al, 2003	Nomograma	409	PSA, somatório da escala de Gleason	64%	Interna	
			+			
			Percentagem de cores positivos, volume prostático por eco trans-rectal	74%	Interna	
			+			
			Estadio clínico, comprimento do tecido com carcinoma e sem carcinoma	79%	Interna	
		296		77,7%	Externa	
Steyerberg et al, 2007	Nomograma	247	PSA, somatório da escala de Gleason	61%	Interna	
			+			
			Percentagem de cores positivos, volume prostático por eco trans-rectal	72%	Interna	
			+			
			Estadio clínico, comprimento do tecido com carcinoma e sem carcinoma	76%	Interna	
		296		77,2%	Externa	

Tabela V- Modelos preditivos de CaP indolente [26,29].

MODELOS PREDITIVOS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

Uma forma adequada de assegurar um tratamento óptimo é avaliar o risco de progressão da doença e posteriormente com essa estimativa dirigir o tratamento para o paciente em questão [30].

Por esse motivo, um grande número de nomogramas e métodos de estratificação de risco têm sido desenvolvidos para prever a probabilidade de recidiva bioquímica após o tratamento (consultar Tabela VI). E a maioria desses modelos utiliza variáveis relacionadas com a biologia do CaP [31].

Kattan et al, 1998 e Kattan et al, 2006/ Stephenson et al, 2006

A validade do nomograma pré-operatório de Kattan et al (1998) foi confirmada através de validações externas em diferentes populações dos Estados Unidos da América, Austrália e Europa (Alemanha e Turquia). A exactidão global deste instrumento preditivo que varia de 68% a 83% (validação externa na Alemanha com 1023 pacientes) é considerada razoável, no entanto apresenta algumas limitações, como o facto de as previsões de recidiva só serem possíveis até 5 anos após a PR e ainda porque uma proporção considerável dos doentes deste estudo foi diagnosticada com CaP antes da era do PSA. Devido a essas circunstâncias acredita-se que as características da doença relativas ao nomograma original, podem não reflectir as características dos casos contemporâneos de CaP detectados nesta época em que o doseamento do PSA está bastante generalizado. Assim, as limitações relativas a este nomograma original de Kattan et al (1998) foram tidas em consideração na versão actualizada de Stephenson et al (2006), o qual prediz a probabilidade de sobrevivência livre recidiva de 1 até 10 anos após PR e baseia-se na extensão de cancro na biópsia prostática, tendo também em consideração o efeito de mudança de estadio para além das variáveis preditivas previamente utilizadas. O único estudo de validação externa, realizado na mesma instituição onde foi desenvolvido revelou boa exactidão (79%) [32]. Devido às importantes diferenças

que poderiam existir entre os pacientes dos EUA e os da Europa, foi realizada uma validação externa formal (Alemanha). Neste estudo a exactidão do nomograma variou de 69,6% e 75,5% entre o 1º e 10º ano após a PR, sendo que a exactidão global estava diminuída em 5,7% relativamente à registada por Stephenson et al. No que diz respeito à calibração, as previsões feitas para o 1º e 2º anos após a PR eram perfeitas, no entanto as relativas a 3 ou mais anos revelaram altas discrepâncias entre as taxas de recidiva previstas e observadas. Assim por exemplo aos 5 anos após a PR as taxas de sobrevivência livre de recidiva previstas eram de 60%, enquanto as observadas eram de 30%.

Este estudo concluiu que o nomograma pré-operatório de Stephenson et al pode ser aplicado em pacientes europeus com boa exactidão.

No entanto, sabe-se que a calibração deste instrumento foi sub-ótima para as predições relativas a 4 ou mais anos após a cirurgia, uma vez que tende a sobrestimar a taxa de sobrevivência livre de recidiva, factor que deve ser tido em consideração quando se aplica este nomograma em pacientes europeus [33].

- **Validação com registos CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor).**

Este estudo de validação externa foi baseado na comunidade, portanto a sua amostra de pacientes era grande (1700) e os cirurgiões que realizaram as PR tinham diferentes graus de experiencia. O índice de concordância do nomograma de Kattan et al, 1998 foi de 0,68.

Apesar de a exactidão ser um pouco mais baixa relativamente aos estudos realizados em centros académicos, este nomograma continua a poder ser aplicado com razoabilidade num largo espectro de pacientes e hospitais [21].

- **Validação na Turquia.**

O valor do índice de concordância para todo o estudo de coorte realizado em pacientes da Turquia foi de 0,698 e 0,705 para o nomograma de Kattan et al de 1998 e 2006, respectivamente. Os nomogramas pré-operatórios de Kattan, usados para prever a recidiva da doença após PR, são os nomogramas mais frequentemente usados em todo o mundo e também na Turquia.

A população deste estudo era heterogénea, incluindo pacientes de 18 médicos, que iam desde médicos de hospitais académicos de referência até médicos de hospitais da comunidade, logo não havia viés no recrutamento de pacientes. Tal como no estudo com dados da CaPSURE, os doentes desta validação foram tratados por cirurgiões de experiência variada.

Tendo em consideração que se trata de um estudo multicêntrico, o PSA foi determinado por diferentes tipos de ensaios, os toques rectais foram realizados por profissionais distintos, o estadio clínico também foi determinado por médicos diferentes e ainda vários patologistas estiveram envolvidos no estabelecimento da escala de Gleason, ao contrário do sucedido nos estudos originais de Kattan et al, 1998. Todos estes factores podem ter contribuído para a diminuição do índice de concordância dos estudos baseados na comunidade, no entanto o índice continua aceitável, revelando a boa performance do nomograma de Kattan et al e simultaneamente reflectindo a real prática global. Com este estudo conclui-se que o nomograma de 2006 tinha uma discriminação ligeiramente melhor do que o de 1998, no entanto este último apresentava uma calibração um pouco melhor, sendo que ambos podem ser usados com exactidões semelhantes. Estas ferramentas permanecem fortes e podem ser usadas com sucesso em pacientes turcos com CaP localizado [21].

- **Validação em França**

Neste estudo de validação externa, baseado em dados de 928 pacientes, o nomograma pré-operatório de Kattan et al, 1998 teve uma performance modesta (exactidão preditiva de

66,4%) na previsão da recidiva global do CaP. Esta baixa exactidão pode estar relacionada com as seguintes limitações: os dados foram colhidos durante um longo período (11 anos), o que pode enviesar o estadiamento e o grau de Gleason, o estudo foi realizado numa época diferente (1983-1996 *versus* 1995-2004) e as definições de falência usadas também foram diferentes.

Esta discrepância entre a probabilidade livre de doença predita e a observada serve para alertar os clínicos de que o nomograma é um auxiliar de decisão que deve ser utilizado com precaução quando aplicado em áreas geográficas diferente da qual onde foi desenvolvido [13].

Nomogramas para estimar a recidiva da doença após PR laparoscópica

Apesar da PR laparoscópica já ter sido introduzida como alternativa terapêutica do CaP há mais de uma década, o primeiro nomograma específico para estimar a recidiva da doença após PR por via laparoscópica só foi publicado em 2011, por Kattan et al. A recidiva da doença foi definida como aumento do PSA pós-operatório $\geq 0,1$ ng/ml, evidência clínica de recidiva da doença em pacientes com níveis de PSA indetectáveis ou sem resultado e pacientes submetidos a terapia hormonal ou radioterapia após a PR [34].

Em 2006, Stephenson et al publicou um nomograma referente à PR por via aberta, que presumivelmente poderia adequar-se a pacientes submetidos a cirurgia laparoscópica. Essa hipótese foi testada através da aplicação desse nomograma a uma validação, tendo demonstrado 75% de exactidão (75% *versus* 77%), e uma calibração inferior à obtida pelo nomograma de Kattan et al, 2011 [34].

Assim sendo, o nomograma de Kattan et al, 2011 poderá fornecer boas contribuições na área da urologia [34].

Uso de nomogramas em pacientes com PSA <2,5 ng/ml

Existe alguma incerteza da fiabilidade da utilização de nomogramas em pacientes com valores baixos de PSA, devido à ideia de que os nomogramas são menos precisos no fornecimento de predições quando avaliam valores extremos de PSA.

Para esclarecer esta dúvida Berglund et al realizaram um estudo com o objectivo de perceber se os pacientes com PSA <2,5 ng/ml tinham resultados diferentes dos previstos pelo nomograma de Stephenson et al, 2006. O estudo incluiu 4020 pacientes submetidos a PR (2003 a 2006) em centros de referência (Cleveland Clinic e Memorial-Sloan Kettering). Os resultados obtidos confirmaram a robustez do nomograma- 78% exactidão [35].

Cancer of Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score

Este instrumento de avaliação de risco é praticamente tão fácil de usar como os grupos de risco de D'Amico e tem uma exactidão comparável à dos melhores nomogramas.

Variável		Pontos correspondentes
PSA ng/ml	<6	0
	6,0 a 10	1
	10,01 a 20	2
	20,01 a 30	3
	>30	4
Escala de Gleason:	1-3/1-3	0
Grau	1-3/4-5	1
primário/secundário	4-5/1-5	3
Idade, anos	<50	0
	≥50	1
Estadio Clínico	T1a- T2c	0
	T3a	1
% de cores positivos na biópsia	≤33	0
	>33	1

Tabela VI - Cálculo do CAPRA Score.

O CAPRA Score está validado para várias modalidades terapêuticas e é capaz de fornecer probabilidades individuais de recidiva bioquímica, metástases, mortalidade específica do CaP e mortalidade global [36].

Através da soma dos pontos atribuídos a cada variável é possível classificar os doentes em baixo (0 a 2 pontos), intermédio (3 a 5 pontos) e alto risco (6 a 10 pontos).

Os doentes com risco muito baixo optam frequentemente por vigilância activa.

Geralmente os doentes associados a um risco baixo a intermédio respondem bem à PR, RT externa ou braquiterapia associado ou não a RT externa. Já os de risco intermédio a alto, normalmente requerem uma abordagem multimodal como por exemplo PR e RT externa ou RT externa e hormonoterapia. Nos casos de risco muito alto as opções são as seguintes: terapia multimodal, hormonoterapia isoladamente ou novas terapêuticas decorrentes de ensaios clínicos [36].

Este instrumento preditivo foi construído com dados do registo CaPSURE, e portanto uma grande quantidade de informação é baseada na comunidade.

O CAPRA Score foi validado independentemente por três estudos, com dados do Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH), do estudo multi-institucional na Alemanha e ainda do John Hopkins Medical Institutes. Estes estudos revelaram que modelo em questão faz previsões consistentes e precisas em termos de resultados bioquímicos [37].

Este modelo foi recentemente sujeito a uma validação externa em 211 pacientes japoneses, tendo revelado um índice de concordância de 75,5% [38].

Comparação dos três modelos mais usados para estimar a recidiva bioquímica após PR

A PR fornece excelentes resultados em termos de controlo oncológico na maioria dos homens com CaP localizado. Todavia, 10 anos após a PR a recidiva bioquímica atinge aproximadamente 35% dos pacientes [31].

Hoje em dia os três modelos mais amplamente usados para estimar a recidiva bioquímica são a estratificação de risco de D'Amico, o CAPRA Score e o nomograma de Stephenson.

Apesar de estas ferramentas já terem sido validadas externamente, só em 2010 Lughezzani et al realizaram o primeiro estudo de comparação directa na mesma população de doentes.

A análise de comparação directa foi realizada num grupo 1976 doentes submetidos a PR entre 1992 e 2006 em um único centro de cuidados terciários da Europa.

Os modelos de estratificação de risco D'Amico e CAPRA Score fornecem probabilidades de recidiva bioquímica, baseados na presença ou ausência de factores de risco. Sendo que o modelo de D'Amico usa três parâmetros e o CAPRA Score utiliza cinco variáveis. O nomograma de Stephenson atribui pontos a cada uma das seis variáveis. Neste estudo foi feita uma avaliação estatística, no sentido de apurar a exactidão preditiva (Harrell's concordance index), a calibração e a curva de análise de decisão de todos os modelos.

Modelo de Previsão	Exactidão Preditiva (%)	
	Aos 3 anos	Aos 5 anos
D'Amico et al	70,4	67,4
CAPRA Score	74,3	72,9
Stephenson et al	75,2	73,5

Tabela VII - Exactidão preditiva dos três modelos de previsão mais usados.

Relativamente à calibração, foi demonstrado que os três modelos obtiveram resultados próximos do ideal e bastante semelhantes entre si. Assim o máximo afastamento do ideal foi de 9% para o modelo D'Amico, 11% para o CAPRA Score e 12% para o nomograma de Stephenson, sendo que os dois primeiros revelaram tendência para subestimar a recidiva da doença, enquanto o último apresentou uma tendência de sobrestimação. No entanto as

predições de D'Amico apenas se aplicam a pacientes com taxas livre de recidiva bioquímica entre 44% e 93% aos 3 anos e entre 30% e 85% aos 5 anos e portanto taxas livre de recidiva baixas, ou seja taxas mais altas de recidiva, não podem ser previstas. Nesse aspecto o nomograma de Stephenson permite definir um intervalo mais alargado de predições, que vão de 13% a 94% aos 3 anos e de 10% a 95% aos 5 anos, superando neste ponto de vista os outros dois modelos.

No que diz respeito à curva de análise de decisão é o CAPRA Score que tem os valores com maior benefício líquido para a maioria das probabilidades de recidiva.

É possível então concluir que em termos de exactidão todos os modelos têm resultados razoáveis, sendo o nomograma de Stephenson et al o que obteve o melhor resultado. Em relação à calibração, o CAPRA Score e o nomograma de Stephenson et al por serem capazes de prever recidivas num amplo espectro de valores de risco mostraram-se superiores aos grupos de risco de D'Amico. E por fim o que apresentou uma curva de análise de decisão com mais benefícios foi o CAPRA Score. É importante referir que este último resultado pode estar relacionado com algumas das limitações deste estudo, tais como o uso de três definições diferentes de recidiva bioquímica, o *follow-up* do estudo ser curto/médio e as diferenças nas populações de estudo. Por exemplo a população do nomograma incluía doentes submetidos a PR entre 1983 e 2002, já a do CAPRA Score (1992-2002) era mais semelhante à do estudo de comparação directa (1992-2006) e portanto poderá evidenciar um menor grau de mudança de estadio.

Assim, estes resultados deverão ser corroborados em futuras comparações directas, tanto nos EUA, como em outras regiões da Europa [31].

Referência	Forma de predição	Tratamento	Nº pacientes	Variáveis	Exactidão %	Validação
Snow et al, 1994	Rede Neuronal	PR	240	PSA, idade, estadio clínico*, escala de Gleason-biópsia, potência	90	Não realizada
Kattan et al, 1998	Nomograma	PR	983	PSA, escala de Gleason- biópsia 1º e 2º, estadio clínico	74 65-83	Interna Externa
D'Amico et al, 1999	Tabela de Probabilidade	PR	892	Somatório da escala de Gleason, estadio clínico, PSA	Não disponível	Interna
D'Amico et al, 2000	Gráfico de probabilidade	PR	977	Somatório da escala de Gleason, estadiamento-T por RM endo-rectal, PSA, % de cores positivos na biópsia	Não disponível	Interna
Tewari et al, 2001	Rede Neuronal	PR	1400	Idade, raça, PSA, estadio clínico, soma da escala de Gleason-biópsia	83	Não realizada
D'Amico et al, 1998, 2002	Gráfico de probabilidade	PR	823	Somatório da escala de Gleason, estadio clínico, PSA, % cores positivos na biópsia		Interna
			932		80	Externa
Cooperberg et al, 2005	Gráfico de probabilidade (CAPRA Score)	PR	1439	Idade, PSA, somatório da escala de Gleason, estadio Clínico, % biópsias positivas	66 68 a 81	Interna Externa
			211		75,5	Externa
Stephenson et al, 2006	Nomograma	PR	1978	PSA, estadio clínico, somatório da escala de Gleason, ano da cirurgia, Nº de cores positivos e negativos	76	Interna
			1545		79	Externa

Kattan et al, 2003	Nomograma	PR	714	Variáveis do nomograma pré-operatório de Kattan et al + Níveis plasmáticos de TFGF β 1 e IL6 SR	83	Interna
Shariat et al, 2007	Nomograma	PR	429	Variáveis do nomograma pré-operatório de Kattan et al + Níveis plasmáticos do inibidor do activador de plasminogénio tipo 1	79	Interna
Kattan et al, 2009	Nomograma	PR	7724	Variáveis do nomograma pré-operatório de Kattan et al + Experiência do cirurgião	77	Interna
Kattan et al, 2000	Nomograma	RT externa	1042	PSA, soma da escala de Gleason, terapia de privação de androgéneos neo-adjuvante,	73	Interna
			912	dose de radiação	76	Externa
Kattan et al, 2001	Nomograma	Braquiterapia	920	Somatório da escala de Gleason, estadio		Interna
			1827	clínico, PSA, Co-administração de RT	61	Externa
			765		64	Externa
Kattan et al, 2011	Nomograma	PR	2272	PSA, escala de Gleason-biópsia, estadio	71	Interna
		Laparoscópica	1151	clínico, nº de cores positivos e negativos	77	Externa

Tabela VIII - Modelos preditivos de recidiva bioquímica [12,16,22,25,32,34]. * Estadiamento TNM 1992.

MODELOS PREDITIVOS DE METÁSTASES E SOBREVIVÊNCIA

Os nomogramas baseados em resultados clínicos definitivos de progressão metastática podem ser mais úteis do que os modelos que usam a recidiva bioquímica como resultado, pois o significado clínico deste é muito controverso [30].

Ao contrário das outras ferramentas preditivas, o CAPRA Score analisa os resultados para pacientes com diferentes abordagens terapêuticas, pois segundo Cooperberg et al (2009) até agora não existem evidências de que os resultados são diferentes entre as várias estratégias terapêuticas [37].

Referência	Forma de predição	Tratamento	Outcome	Nº Pacientes	Variáveis	Exactidão %	Validação
D'Amico et al, 2003	Gráfico de Probabilidade	PR	Mortalidade específica do CaP (8 anos)	4946	Somatório da escala de Gleason, estadio clínico, PSA	Não disponível	Interna
D'Amico et al, 2002 e 2003	Gráfico de Probabilidade	RT externa	Mortalidade específica do CaP (10 anos)	381	Somatório da escala de Gleason, estadio clínico, PSA, % de biópsias positivas	Não disponível	Interna
D'Amico et al, 2003	Gráfico de Probabilidade	RT externa	Mortalidade específica do CaP (8 anos)	2370	Somatório da escala de Gleason, estadio clínico, PSA	Não disponível	Interna
Kattan et al, 2003	Nomograma	RT externa	Metástases (5 anos)	1677 e 1626	PSA, estadio clínico e somatório da escala de Gleason	81	Interna Externa
Cooperberg et al, 2005	Tabela de Probabilidade (CAPRA Score)	PR	Metástases ósseas	10627	Idade, PSA, soma da escala de Gleason, estadio clínico, % biópsias positivas	78	Externa
		RT externa	Mortalidade específica do CaP	10627		80	Externa
		Braquiterapia Terapêutica de privação de androgêneos	Mortalidade global	10627		71	Externa
Stephenson et al, 2009	Nomograma	PR	Mortalidade específica do CaP (15 anos)			82	Externa

Tabela IX - Modelos preditivos de metástases e sobrevivência [12].

PREVISÃO DA ESPERANÇA DE VIDA EM HOMENS COM CaP CLINICAMENTE

LOCALIZADO

A esperança de vida tem um papel crucial na consideração do tratamento, particularmente nos candidatos à terapia definitiva. Normalmente 10 anos é o tempo mínimo de esperança de vida aceitável para optar por uma terapia local curativa. Infelizmente as tabelas de vida não são de confiança, uma vez que só possuem exactidão de 60% e além disso os médicos também são considerados pobres avaliadores de esperança de vida, situação que foi exemplificada com um grupo de 19 clínicos que obtiveram uma exactidão de 69%. Assim para contornar esta situação surgiram os modelos preditivos apresentados na Tabela X [12].

No entanto, os três primeiros modelos preditivos não são capazes de distinguir a mortalidade específica do CaP de todas as outras causas. Para resolver este facto Walz et al desenvolveram um modelo que é considerado o melhor em termos de exactidão, simplicidade e generalização [12].

Uma revisão externa do nomograma de Walz et al revelou que este tem uma boa performance, no entanto num subgrupo de pacientes (idade ≥ 70 anos e CCI=0), este instrumento tem tendência a subestimar a probabilidade de sobrevivência (probabilidade estimada de 74,7% vs 87,9% de observada), o que poderá afectar as decisões de tratamento a favor de uma alternativa não curativa [39]. Este nomograma revelou ser válido e preciso para mais de 90% dos doentes do estudo de validação, mesmo tendo características bastante diferentes do estudo de desenvolvimento (ex: América do Norte vs Europa, histórico vs recente, RT externa e PR vs apenas PR), realçando a sua excelente performance [39].

Referência	Forma de Predição	Outcome	Nº Pacientes	Variáveis	Exactidão %	Validação
Albertson et al, 1996	Fórmula de Probabilidade	Sobrevivência Global aos 10 anos	451	Idade, somatório da escala de Gleason, Índice de coexistência de categoria de doença	71	Não realizada
Tewari et al, 2004	Gráfico de Probabilidade	Sobrevivência Global aos 10 anos	1611	Idade, raça, co-morbilidade, PSA, somatório da escala de Gleason, tipo de tratamento	69	Não realizada
Cowen et al, 2006	Nomograma	Esperança de vida 5-15 anos	506	Idade, CCI, presença de angina, pressão arterial sistólica, IMC, estado conjugal, PSA, somatório da escala de Gleason, estadio clínico, tipo de tratamento (PR vs RT externa vs outros)	73	Interna
Walz et al, 2007	Nomograma	Esperança de vida 10 anos	9131	Idade, CCI, tipo de tratamento (PR vs RT externa)	84.3	Interna
			2123		82	Externa

Tabela X – Modelos preditivos de esperança de vida [12,39].

MODELO PARA PREDICÇÃO DE “RESULTADO ÓPTIMO” APÓS A PR

Eastham et al publicaram recentemente o primeiro nomograma para prever a probabilidade de “resultado óptimo” ou Trifecta, isto é, doença livre de recidiva bioquímica, recuperação da continência urinária e da função erétil.

A inexistência de recidiva bioquímica foi definida como PSA <0,2 ng/ml, a continência urinária como ausência de necessidade de usar pensos protectores e a função erétil como erecção adequada para a relação sexual na maioria das tentativas com ou sem inibidores da fosfodiesterase 5, isto é, nível 1 ou 2 da seguinte escala [40].

1	Erecção completa normal.
2	Erecção completa mas com diminuição da satisfação para a actividade sexual em mais de 50% das vezes.
3	Erecção parcial satisfatória para a actividade sexual em menos de 50% das vezes.
4	Erecção parcial insatisfatória para a actividade sexual.
5	Sem função erétil.

Tabela XI - Escala rígida de avaliação da potência sexual.

É importante referir que todos os pacientes que inicialmente apresentavam incontinência urinária e disfunção erétil foram excluídos deste estudo [40].

No entanto este nomograma pré-operatório não teve em consideração co-morbilidades individuais, que podem afectar a função erétil e para além disso foi desenvolvido com dados relativos a PR realizadas apenas por dois cirurgiões experientes [16].

Outra das limitações deste estudo está relacionada com o facto da técnica cirúrgica não ser uma variável utilizada para obter as estimativas. Assim apesar de os autores considerarem este factor importante, também referem que a técnica cirúrgica, que inclui por exemplo a extensão da preservação dos rolos vásculo-nervosos não é completamente conhecida antes da cirurgia [40].

A validação interna desta ferramenta revelou uma boa exactidão, bem como uma calibração excelente [16]

Assim apesar das suas limitações, este nomograma permite informar o doente sobre a probabilidade global de obter o controlo da patologia e da qualidade de vida após a PR, através do fornecimento de estimativas razoáveis baseadas unicamente em parâmetros pré-tratamento.

Este instrumento tem bastante interesse para os indivíduos da sociedade actual que dão a mesma relevância ao controlo da doença e à qualidade de vida, por isso é desejável que surjam mais estudos nesta área [40].

Referência	Outcome	Nº Pacientes	Variáveis	Exactidão %	Validação
Eastham et al, 2008	Resultado óptimo	1577	PSA, estadio clínico, função erétil pré-tratamento, escala de Gleason-biópsia, idade na PR, meses desde a PR	77	Interna

Tabela XII - Modelo para predição de "resultado óptimo" [40].

MODELO PREDITIVO DA FUNÇÃO ERÉCTIL APÓS TRATAMENTO DO CaP

Tendo em consideração que a maioria dos pacientes com CaP em estadios iniciais sobrevive após o tratamento, os resultados inerentes à saúde relacionada com a qualidade de vida têm-se tornado cada vez mais relevantes na tomada de decisão do tratamento.

Alterações da função sexual, nomeadamente a disfunção eréctil são muito frequentes após o tratamento do CaP, estando associada a importantes consequências na qualidade de vida relacionada com a saúde. Entre as alterações urinárias, intestinais e vitalidade, a disfunção sexual num homem previamente potente é o ponto mais relacionado com o grau de satisfação do doente.

A ferramenta de Alemozaffar et al tem como objectivo fornecer estimativas da função sexual após os três tratamentos mais comuns para o CaP em estadios iniciais. É baseada na função sexual pessoal de base, gravidade do carcinoma, características clínicas individuais e plano de tratamento.

Todas estas variáveis foram medidas no estudo multicêntrico, prospectivo, académico e longitudinal - Prostate Cancer Outcomes and Satisfaction With Treatment Quality Assessment (PROSTQA), que serviu para a construção de modelos para prever a probabilidade individual de erecções funcionais (adequadas à relação sexual) após dois anos de tratamento. Os resultados da função eréctil relatados pelos pacientes incluíam o Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-26), bem como informação relativa ao uso de medicação e dispositivos para a disfunção eréctil [41].

Os modelos PROSTQA obtiveram uma boa performance para prever as possíveis erecções funcionais durante o *follow-up* de dois anos após o tratamento.

A validação externa foi realizada num estudo baseado na comunidade (CaPSURE). Os resultados da função sexual nesta validação foram obtidos pelo UCLA-PCI (University of California, Los Angeles - Prostate Cancer Index).

A calibração mostrou que a probabilidade prevista correspondeu à observada nos resultados do estudo CaPSURE [41].

Em 2010, Briganti et al desenvolveram e validaram internamente uma ferramenta de estratificação de risco pré-operatória para estimar a probabilidade de recuperação da função erétil após a PR retro-púbica com preservação bilateral dos rolos vasculo-nervosos. Neste estudo só foram incluídos doentes que tinham indicação para PR com preservação dos rolos vasculo-nervosos do pénis (doença cT1-cT2a, escala de Gleason $\leq 3+4$, PSA $<10\text{ng/ml}$).

Os pacientes foram então divididos em grupos de baixo, intermédio e alto risco de acordo com as suas características individuais.

Após a cirurgia foram feitas avaliações periódicas a cada três/seis meses durante três anos, para avaliar a recuperação da função sexual através do IIEF, sendo que a recuperação foi definida como IIEF ≥ 22 . Ainda foi tido em consideração a administração de tratamento para a disfunção erétil (inibidores da fosfodiesterase 5).

Apesar da elevada associação estatística entre a classificação de risco proposta e o resultado da função erétil, este instrumento não excedeu os 70% de precisão, isto pode dever-se ao facto de não terem sido consideradas variáveis chave como a técnica e experiência cirúrgicas, entre outras [42].

No entanto modelos preditivos como este são necessários para melhorar a precisão de aconselhamento dos pacientes antes do tratamento, bem como para otimizar o tratamento para a DE após a cirurgia. Portanto, nos pacientes com alto risco de DE, pode ser adequado iniciar mais cedo as estratégias terapêuticas para melhorar a função sexual [42].

São precisos mais instrumentos validados para fornecer previsões personalizadas sobre a disfunção sexual após o tratamento do CaP uma vez que este resultado tem uma importância fulcral no que diz respeito às expectativas e facilita a tomada de decisão do tratamento [41].

Referência	Forma de Predição	Outcome	Nº Pacientes	Tratamento	Variáveis	Exactidão %	Validação
Rabbani et al, 2000		Função erétil	314	PR	Idade, potência pré-operatória, extensão da preservação dos rolos vâsculo-nervosos	64	Interna
Briganti et al, 2010	Grupos de Risco	Função erétil	435	PR retro-púbica com preservação nervosa bilateral	Idade, IIEF, CCI	69,1	Interna
Alemozaffar et al, 2011	Nomograma	Função erétil	1027	PR	Escala sexual pré-tratamento da qualidade de vida relacionada com a saúde, idade, cirurgia “ <i>nerve sparing</i> ”, PSA	77	Interna
			1655			77	Externa
			1027	RT externa	Escala sexual pré-tratamento de qualidade de vida relacionada com a saúde, ausência de terapia hormonal neo-adjuvante, PSA	83	Interna
			1655			87	Externa
			1027	Braquiterapia	Escala sexual pré-tratamento de qualidade de vida relacionada com a saúde, idade, raça afro-americana, IMC	89	Interna
			1655			90	Externa

Tabela XIII - Modelos preditivos da função sexual após a PR [41,42].

BIOMARCADORES, TÉCNICAS IMAGIOLÓGICAS, ESTUDOS GENÉTICOS – INVESTIGAÇÃO

Quando Kattan et al acrescentaram o TGF β 1 e o IL6 SR às variáveis anteriormente utilizadas a exactidão preditiva passou de 75% para 83% no caso dos nomogramas preditivos de recidiva bioquímica. Estes resultados são promissores, no entanto para poderem ser utilizados rotineiramente na prática clínica, necessitam de ser validados num estudo externo independente [43]. A RM e a RM espectroscópica apesar de não poderem determinar o volume exacto do tumor, se usadas de forma combinada poderão ser úteis para distinguir os tumores de tamanho maior e menor a $0,5 \text{ cm}^3$ e desse modo melhorar a exactidão global dos nomogramas de predição da probabilidade de CaP insignificante de 73% para 85% [43].

Estudos recentes sugeriram que a obesidade pode ser útil na predição da recidiva bioquímica após a PR. Assim, um estudo do Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) mostrou que após controlar todas as variáveis clínicas pré-operatórias, um $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ prediz significativamente a recidiva bioquímica após a PR. Dados semelhantes a estes também foram confirmados por mais estudos, no entanto apesar de se saber que a obesidade é um preditor de recidiva bioquímica independente, o grau da sua influência no melhoramento da estratificação de risco permanece dúvida [30].

Algumas investigações realizadas na área da genética, mostraram que alterações genéticas podem ter um valor prognóstico sobre a progressão do CaP. Alumkal et al (2008) avaliaram o efeito da metilação do DNA na identificação da recidiva do CaP. Os autores concluíram que a metilação do gene da H-caderina (CDH13) sozinha ou juntamente com a metilação do gene de uma proteína apoptótica *speck-like* contendo uma caspase está associada a um aumento do risco de recidiva bioquímica após a PR [30].

Segundo Shariat et al (2007) os níveis plasmáticos do inibidor do activador do plaminogénio tipo 1, podem influenciar a exactidão preditiva dos nomogramas pré-operatórios que estimam a recidiva bioquímica após a PR. Assim a adição deste parâmetro

aos critérios sugeridos por Kattan e Stephenson, resultou na passagem de uma exactidão preditiva de 72,7% para 79,2%. É necessária uma validação externa para testar estes resultados, antes que estes nomogramas possam auxiliar o processo de tomada de decisão em relação à escolha do tratamento para cada paciente [44].

DISCUSSÃO

MELHOR ABORDAGEM PARA A ESTIMATIVA DE RISCOS

Vários estudos têm confirmado a superioridade das ferramentas preditivas relativamente à opinião clínica isolada (independentemente do nível de experiência do médico) em termos de eficácia de estimativas de risco [11,12,16,29,23,27,34,43, 45,46].

Os doentes merecem ter um sistema formal, baseado em evidências, que forneça previsões eficazes dos resultados dos tratamentos adaptados às suas características individuais [20].

Estimativas precisas de probabilidade de sucesso do tratamento, complicações e morbidades a longo prazo são essenciais para o aconselhamento do paciente e para que este faça um tomada de decisão informada [11].

Este tipo de abordagem permite aos doentes participarem de um modo activo na escolha do seu tratamento o que diminui o risco de o paciente se arrepender da opção terapêutica no futuro [20].

MODELO PREDITIVO MAIS EFICAZ

Segundo dados prevalentes, a análise dos critérios de avaliação de modelos preditivos, indica que os nomogramas são geralmente superiores em termos de eficácia e exactidão em relação aos instrumentos alternativos [12,14,16,27].

O nomograma tem como vantagem a inclusão de múltiplos preditores e marcadores, sendo que as variáveis utilizadas são contínuas em vez de categoriais [27].

Têm a capacidade de fornecer previsões individualizadas, isto é, indicam o verdadeiro risco do paciente, que pode ser diferente do atribuído ao seu grupo de risco correspondente [12].

USO DE NOMOGRAMAS NA PRÁTICA CLÍNICA- REALIDADE PORTUGUESA

A disponibilidade de múltiplos modelos preditivos de alta qualidade deve encorajar os médicos a adoptá-los na rotina da prática clínica, sendo que a standardização de cuidados e tomadas de decisão são argumentos a favor desta utilização rotineira [23].

No entanto, devido à falta de estudos de comparação directa entre os diferentes modelos de prever o mesmo resultado, esta tarefa poderá ser complicada. Assim o médico depara-se com a dificuldade de ter que optar por um modelo em detrimento do outro, simplesmente de acordo com a sua visão da performance dos vários instrumentos disponíveis. Daí a importância de serem criadas *guidelines* de tratamento defendendo nomogramas específicos para auxiliar as decisões clínicas.

É importante que o clínico verifique se o modelo que pretende utilizar tem uma validação externa na população em causa.

Apesar de os nomogramas corresponderem à melhor abordagem de obtenção de estimativas de risco, é importante ter a noção que a maioria dos estudos apresentados neste trabalho foram realizados nos Estados Unidos da América, bem como em outros países mais desenvolvidos do que Portugal. Deste modo é essencial considerar as características da população portuguesa.

Na minha opinião, actualmente a maioria dos doentes portugueses apresenta menos conhecimentos sobre o CaP e abordagens de decisão terapêutica comparativamente a doentes que pertencem a países mais desenvolvidos. Este nível de conhecimento pode estar associado ao meio sócio-cultural, bem como à menor acessibilidade a meios de informação (ex: internet) existente no nosso país. Estas limitações são ainda mais acentuadas nos doentes pertencentes à faixa etária elevada característica do CaP, dado que estes ainda estão menos familiarizados com as novas tecnologias de informação.

No entanto para minimizar essa falta de informação, os doentes por vezes surgem na consulta de decisão terapêutica acompanhados por um familiar/amigo que os possa ajudar

nesse processo tão complicado. Esta consulta devido à sua importância deve ser mais demorada do que qualquer outra, uma vez que o médico deve transmitir de forma perceptível e adequada ao doente as opções disponíveis para o seu tratamento.

Desta forma e apesar de actualmente a população portuguesa que sofre de CaP não estar alerta para a existência de ferramentas preditivas, estas podem influenciar a opinião do médico e conseqüentemente ter um papel fundamental na transmissão de conhecimentos do médico para o doente. Porém, no futuro o panorama sócio-cultural de Portugal tenderá a evoluir e por isso a utilização dos nomogramas por parte dos doentes terá maior valor na sua decisão terapêutica.

TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA

Apesar dos modelos preditivos terem uma grande relevância como métodos de apoio à decisão, estes não se destinam a substituir o julgamento clínico. Portanto, o médico continua a ter um papel fundamental na tomada de decisão visto que lhe cabe realizar as medições das variáveis que são utilizadas no processo de predição, bem como interpretar e aplicar o resultado predito na prática clínica [12,47].

O médico permanece responsável por enquadrar as previsões fornecidas por estes modelos com considerações de índole religiosa, emocional, social, bem como as comorbilidades inerentes a cada paciente [23].

CONSIDERAÇÕES A MELHORAR NO FUTURO

Existe necessidade de desenvolvimento de mais instrumentos preditivos com resultados clínicos, e que estes sejam definidos de forma mais consistente, dando-lhes a relevância merecida, uma vez que representam os resultados mais importantes para os pacientes [18]. Assim, seria útil que no futuro surgissem nomogramas relacionados com a

função sexual e urinária a longo prazo, bem como nomogramas de mortalidade específica e de progressão metastática [11,28,48].

Também são precisos mais modelos que tenham em consideração os riscos competitivos para esclarecer melhor o risco do CaP [12].

A ferramenta ideal deverá estratificar o risco independentemente da escolha terapêutica, porque por exemplo, comparar a recidiva bioquímica após dois tratamentos distintos é complicado, uma vez que as definições de recidiva bioquímica são diferentes para cada tratamento. Por este motivo os clínicos que no futuro desenvolvam nomogramas, deverão fazer um esforço no sentido de ultrapassar esta limitação.

Para melhorar a interpretação e implementação dos modelos preditivos, é conveniente que os intervalos de confiança sejam fornecidos com os modelos.

Será útil que as fórmulas preditivas derivem todas do modelo Cox, pois permitirá testar, validar ou adoptar nomogramas para incorporar em programas estatísticos com relativa facilidade. Esta alteração poderá facilitar a comparação directa de instrumentos e portanto permitir entender qual terá a melhor performance, avaliando objectivamente o valor acrescentado de cada nova ferramenta [18].

No futuro será vantajoso que as validações externas de todos os modelos sejam feitas através de estudos com uma população pertencente a um centro diferente do de construção do instrumento e de preferência que os pesquisadores sejam inteiramente independentes do centro original. Actualmente só os nomogramas pré-operatórios de Kattan e o CAPRA Score obedecem a tais regras de validação externa [18].

Existe ainda uma necessidade de modelos de predição mais exactos, que possam ser modificados e aplicados a várias populações de doentes. Logo, uma das estratégias passa por recolher os dados prospectivamente de uma forma mais específica, sistemática e clarificada. Tendo em conta que a exactidão de um nomograma pode depender de factores relacionados com a área de recrutamento, outra estratégia para melhorar a exactidão é reunir bases de

dados extensas entre a comunidade científica. Por último, a identificação de novos marcadores que acrescentem exactidão preditiva e que possam ser integrados em versões actualizadas de modelos preditivos poderá trazer vantagens [13].

Deste modo, no futuro a descoberta e o conhecimento da base biológica do CaP poderá ajudar-nos a compreender a heterogeneidade desta patologia e estabelecer um prognóstico mais individualizado. Até que novos modelos dinâmicos se tornem disponíveis, os médicos podem continuar a melhorar a sua capacidade preditiva através do uso dos actuais nomogramas que representam uma forma científica para agrupar múltiplas variáveis independentes com o objectivo de fornecer uma previsão precisa e consequentemente otimizar o processo de tomada de decisão.

CONCLUSÃO

Após o diagnóstico definitivo de CaP ser feito, o urologista e o seu doente são muitas vezes confrontados com o dilema de qual o tratamento a escolher. Para resolver esta questão é realizada uma avaliação pré-tratamento, onde se procura apurar determinados parâmetros clínicos e patológicos. Assim, o médico independentemente de usar ou não ferramentas preditivas auxiliares, tem no mínimo sempre em consideração o nível sérico do PSA, estadio clínico e a escala de Gleason, pois estes parâmetros têm mais valor prognóstico quando são analisados simultaneamente. Deste modo a base da decisão clínica, seja ela apoiada no julgamento clínico ou em modelos preditivos assenta sempre na avaliação de critérios de prognóstico considerados fundamentais.

Através deste estudo concluí que o nomograma por ser um modelo preditivo contínuo com múltiplas variáveis, representa actualmente a ferramenta mais precisa e discriminatória para predizer resultados do paciente que será submetido a uma determinada terapia para o CaP clinicamente localizado.

Este instrumento preditivo serve para minimizar as dificuldades inerentes à decisão terapêutica, visto que fornece estimativas do sucesso terapêutico, bem como das consequências de cada tratamento. Assim, uma forma apropriada de assegurar um tratamento óptimo é avaliar o risco de progressão da doença e posteriormente com essa estimativa dirigir o tratamento para o paciente em questão. No entanto, tendo em consideração que o CaP é uma doença bastante complexa, para além da recidiva bioquímica deverão ser consideradas estimativas de outros resultados que envolvam quantidade e qualidade de vida. Equipado com esta informação o paciente tem maior probabilidade de estar seguro da sua decisão e portanto tem menor probabilidade de se arrepender no futuro.

É importante realçar que as predições dos nomogramas não fazem recomendações de tratamento, nem fornecem informações definitivas da progressão sintomática da doença ou

complicações associadas ao tratamento e portanto nenhum modelo preditivo deve ser utilizado isoladamente para direccionar ou afastar a escolha de um tratamento.

Assim, apesar do importante apoio à decisão prestado pelos nomogramas, estes não são substitutos do julgamento clínico, pois o médico continua a ter um papel fundamental na tomada de decisão, uma vez que é ele o responsável por realizar as medições das variáveis, interpretar e aplicar os resultados preditos na prática clínica. O médico mantém um papel preponderante na análise de factores não medidos por estes instrumentos, tais como a qualidade de vida de base, preferências, expectativas, crenças e medos associados a cada terapia, que devem ser considerados no processo de tomada de decisão.

Portanto, sempre que seja possível é aconselhável usar os nomogramas, pois estes formam a base para a discussão subsequente das opções de tratamento entre o médico e o doente, permitindo deste modo o consentimento informado e a tomada de decisão apropriada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>, consultado em 30/12/2011.
- [2] Santos Dias J (2010) Urologia Fundamental na prática clínica. Cancro da Próstata, pp 1-17. Editora LIDEL, Lisboa.
- [3] Hammerer PG, Kattan MW, Mottet N, Prayer-Galetti T (2006) Using prostate-specific antigen screening and nomograms to assess risk and predict outcomes in the management of prostate cancer. *BJU International*, 98: 11-19.
- [4] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY:Springer; 2010.
- [5] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F (2011) Guidelines on Prostate Cancer. *European Urology*, 59: 61-67. Versão completa disponível em www.uroweb.org
- [6] Varregoso J (2006) Braquiterapia Prostática. *Acta Urológica*, 23;3: 21-30.
- [7] Lee EW, Huang WC (2011) Minimally Invasive Ablative Therapies for Definitive Treatment of Localized Prostate Cancer in the Primary Setting. *Prostate Cancer*, 2011: 394182.
- [8] Santos Dias J (2010) Urologia Fundamental na prática clínica. *Novas Técnicas de Tratamento do Cancro da Próstata*, pp 19-27. Editora LIDEL, Lisboa.
- [9] Bonillo García MA, Gimeno Argente V, Jiménez Cruz JF (2007) Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of the localised prostate cancer. *Actas Urol Esp.*, 31(6): 627-32.

- [10] Roobol MJ (2008) Algorithms, nomograms and detection of indolent prostate cancer. *World J Urol*, 26: 423-429.
- [11] Stephenson AJ, Kattan MW (2006) Nomograms for prostate cancer. *BJU International*, 98: 39-46.
- [12] Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW (2008) An Update Catalog of Prostate Cancer Predictive Tools. *Cancer*, 113: 3075-89.
- [13] Rouprêt M, Hupertan V, Comperat E, Drouin SJ, Phé V, Xylinas E, Demanse D, Sibony M, Richard F, Cussenot O (2009) Cross-cultural validation of a prognostic tool: example of the Kattan preoperative nomogram as a predictor of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJU International*, 104: 813-818.
- [14] Briganti A, Karakiewicz PI, Joniau S, Van Poppel H (2008) The motion: Nomograms Should Become a Routine Tool in Determining Prostate Cancer Prognosis. *European Urology*, 55: 743-747.
- [15] Ingram DG, Kattan MW (2010) Risk Grouping Versus Risk Continuum in Patients With clinically Localized Prostate Cancer: A Taxometric Test. *The Journal of Urology*, 184: 1937-1941.
- [16] Touijer K, Scardino PT (2009) Nomograms for Staging, Prognosis, and Predicting Treatment Outcomes. *Cancer*, 115(13 suppl): 3107-11.
- [17] Capitanio U, Briganti A, Gallina A, Suardi N, Karakiewicz PI, Montorsi F, Scattoni V (2010) Predictive Models Before and After Radical Prostatectomy. *The prostate*, 70: 1371-1378.
- [18] Cooperberg MR (2008) Prostate Cancer Risk Assessment - Choosing the Sharpest Tool in the Shed.
- [19] Lowrance WT, Scardino PT (2009) Predictive Models for Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients. *Rev Urol*, 11(3): 117-126.

- [20] Nguyen CT, Kattan MW (2009) Development of a Prostate Cancer Metagram. *Cancer*, 115 (13 suppl): 3039-45.
- [21] Eskicorapci SY, Türkeri L, Karabulut E, Çal Ç, Akpınar H, Baltacı S, Baykal K, Kattan MW, Özen H (2009) Validation of Two Preoperative Kattan Nomograms Predicting Recurrence After Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer in Turkey: A Multicenter Study of the Uro-oncology Society. *Urology*, 74: 1289-1295.
- [22] Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, Karakiewicz PI, Scardino PT (2009) Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncol*, 5(10): 1555-1584.
- [23] Chun FKH, Karakiewicz PI, Briganti A, Gallina A, Kattan MW, Montorsi F, Huland H, Graefen M (2006) Prostate Cancer Nomograms: An Update. *European Urology*, 55: 914-926.
- [24] Chun FKH, Karakiewicz PI, Huland H, Graefen M (2007) Role of nomograms for prostate cancer in 2007. *World J Urol*, 25: 131-142.
- [25] Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, Bianco FJ, Cronin AM, Eastham JA, Klein EA, Reuther AM, Pontes JE, Scardino PT (2009) Preoperative and Postoperative Nomograms Incorporating Surgeon Experience for Clinically Localized Prostate Cancer. *Cancer*, 115: 1005-1010.
- [26] Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Stephen Jones J, Stephenson AJ, Schröder FH, Klein EA (2008) Validation of Pretreatment Nomograms for Predicting Indolent Prostate Cancer: Efficacy in Contemporary Urological Practice. *The Journal of Urology*, 180: 150-154.
- [27] Nguyen CT, Zelefsky MJ, Kattan MW, (2009) The Current State of Brachytherapy Nomograms for Patients with Clinically Localized Prostate Cancer. *Cancer*, 115(13 suppl): 3121-27.
- [28] Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW (2008) Comparison of Nomograms With Other Methods for Predicting Outcomes in Prostate cancer: A critical Analysis of Literature. *Clin Cancer Res*, 14: 4400-4407.

- [29] Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schröder FH (2007) Prediction of Indolent Cancer: Validation and Updating of a Prognostic Nomogram. *Journal of Urology*, 177: 107-112.
- [30] Freedland SJ (2011) Screening, Risk Assessment, and the Approach to Therapy in Patients With Prostate Cancer. *Cancer*, 117: 1123-35.
- [31] Lughezzani G, Budäus L, Isbarn H, Sun M, Perrotte P, Haese A, Chun FK, Schlomm T, Steuber T, Heinzer H, Huland H, Montorsi F, Graefen M, Karakiewicz PI (2010) Head-to-Head Comparison of the Three Most Commonly Used Preoperative Models for Prediction of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *European Urology*, 57: 562-568.
- [32] Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, Fearn PA, Kattan MW (2006) Preoperative Nomogram Predicting the 10-Year Probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*, 98(10): 715-717.
- [33] Isbarn H, Karakiewicz PI, Walz J, Ahyai SA, Steuber T, Haese A, Budäus L, Schlomm T, Eichelberg C, Heuer R, Heinzer H, Huland H, Graefen M, Chun FK (2010) External validation of a preoperative nomogram for prediction of the risk of recurrence after radical prostatectomy. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 77: 788-792.
- [34] Kattan MW, Yu C, Salomon L, Vora K, Touijer K, Guillonneau B (2011) Development and Validation of Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Within 5 years after Laparoscopic Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Urology*, 77: 396-401.
- [35] Berglund RK, Stephenson AJ, Cronin AM, Vickers AJ, Eastham JA, Klein EA, Guillonneau BD (2009) Comparison of Observed Biochemical Recurrence Free Survival in Patients with Low PSA Values Undergoing Radical Prostatectomy to the Predictions of Preoperative Nomogram. *Urology* 73(5): 1098-1103.
- [36] Disponível em: www.urology.ucsf.edu/patientGuides/uroOncPt_Assess.html#capra
- [37] Cooperberg MR, Broering JM, Carrol PR (2009) Risk Assessment for Prostate Cancer Metastasis and Mortality at the Time of Diagnosis. *J Natl Cancer Inst*, 101:878-887.

- [38] Ishizaki F, Hoque MA, Nishiyama T, Kawasaki T, Kasahara T, Hara N, Takizawa I, Saito T, Kitamura Y, Akazawa K, Takahashi K (2011) External validation of the UCSF-CAPRA (University of California, San Francisco, Cancer of the Prostate Risk Assessment) in Japanese patients receiving radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol*, 41 (11):1259-64.
- [39] Froehner M, Koch R, Litz RJ, Wirth MP (2009) Nomogram Underestimates 10-year Survival in Healthy Men Selected for Radical Prostatectomy at Age 70 Years or Older. *Urology*, 73: 610-613.
- [40] Eastham JA, Scardino PT, Kattan MW, (2008) Predicting an Optimal Outcome After Radical Prostatectomy: The Trifecta Nomogram. *The Journal of Urology*, 179: 2207-221.
- [41] Alemozaffar M, Regan MM, Coopberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, Hembroff L, Sadetsky N, Saigal CS, Litwin MS, Klein E, Kibel AS, Hamstra DA, Pisters LL, Kuban DA, Kaplan ID, Wood DP, Ciezki J, Dunn RL, Carrol PR, Sanda MG (2011) Prediction of erectile Function Following Treatment for Prostate Cancer. *JAMA*, 306(11): 1205-1214.
- [42] Briganti A, Gallina A, Suardi N, Capitanio U, Tutolo M, Bianchi M, Passoni N, Salonia A, Colombo R, Di Giralamo V, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F (2010) Predicting Erectile Function Recovery after Bilateral Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Proposal of a Novel Preoperative Risk Stratification. *J Sex Med*, 7: 2521-2531.
- [43] Shariat SF, Karakiewicz PI, Margulis V, Kattan MW (2008) Inventory of prostate cancer predictive tools. *Curr Opin Urol*, 18: 279-296.
- [44] Shariat SF, Park S, Trinh QD, Roehrborn CG, Slawin KM, Karakiewicz PI (2007) Plasminogen Activation Inhibitor-1 Improves the Predictive Accuracy of Prostate Cancer Nomograms. *The journal of Urology*, 178: 1229-1237.
- [45] Kattan MW (2008) Do we need more nomograms for predicting outcomes in patient with prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 5(7): 366-7.

- [46] Gotto GT, Cronin AM, Laudone VP (2010) Important Considerations in the Clinical Use of Preoperative Prostate Predictive Nomograms. *European Urology*, 58:636-638.
- [47] Ross RW, Kantoff PW (2007) Predicting Outcomes in Prostate Cancer: How Many More Nomograms Do We Need?. *Journal of Clinical Oncology*, 25: 3563-3564.
- [48] Yamamoto T, Ito K, Miyakubo M, Takechi H, Suzuki K, Akimoto T, Ishikawa H, Nakano T (2008) Nomogram Ranking as New Objective Evaluation Method in Various Treatment Strategies for Patients With Prostate Cancer With Various Clinicopathologic Backgrounds. *Urology*, 72: 892-897.