

**IMPACTO DE COMORBIDADES NA
EVOLUÇÃO CIRÚRGICA E ONCOLÓGICA DE
PACIENTES SUBMETIDOS À
PROSTATECTOMIA RADICAL RETROPÚBICA**

AUGUSTO FERREIRA DE CARVALHO CAPARICA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Francisco Paulo da Fonseca

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Caparica, Augusto Ferreira de Carvalho

Impacto de comorbidades na evolução cirúrgica e oncológica de pacientes submetidos à prostatectomia radical retropúbica / Augusto Ferreira de Carvalho Caparica – São Paulo, 2013.

65p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Francisco Paulo da Fonseca

Descritores: 1. NEOPLASIAS DA PRÓSTATA/cirurgia. 2. RECIDIVA
3. PROSTATECTOMIA. 4. COMORBIDADE.

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Névio, por ter transformado seus dias de lutas em minha vida de glórias.

A minha mãe Cristina, passos que acompanham meus passos, olhos que me guiam sempre, mãos que sempre oram por mim. Amor de mãe é assim.

Aos meus irmãos Rodrigo e Carolina, companheiros de vida desde sempre e para sempre, que me deram de presente meus afilhados Luis Felipe e Vitor, e minha querida Isabel.

A minha filha Olívia, minha maior razão, meu maior amor. Meu tudo.

A minha esposa Jaqueline, pelo apoio de todas as horas, por ter compreendido que transformei momentos que deveriam ser nossos em meu. Por me levantar em todas as vezes que eu pensei em desistir. Por ser minha esposa.

Aos meus avós Nevio (in memoriam) e Lucy, Lee e Maria, meus maiores exemplos de vida.

Ao Dr. Adriano Pinto, meu mestre urológico, em quem me inspiro.

Ao Dr. Rodrigo Sousa Madeira Campos, de quem sigo os passos com muito orgulho, exemplo de médico e ser humano. Minha eterna gratidão por ter aberto portas definitivas na minha vida profissional.

Ao amigos Dr. Luiz Bonetti e Dr. Luiz Fernando Abreu, parceiros de todas as horas.

Ao Dr. Alessandro José Cavalcante Souza, um irmão que a medicina me deu.

A vocês, minha gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Francisco Paulo da Fonseca, meu orientador, pelo apoio, dedicação e ensinamentos.

Ao Dr. Valdemar Ortiz, por ter disponibilizado seu tempo para analisar e direcionar minha pesquisa.

Ao Dr. Walter Henriques da Costa, por ter me incentivado a seguir em frente e pelo auxílio com dados estatísticos fundamentais na elaboração desta dissertação.

Ao Dr. Gustavo Guimarães, pelos constantes ensinamentos durante todo o curso de pós-graduação.

Ao Dr. Stenio Zequi, fundamental no desenvolvimento desta pesquisa com seus ensinamentos e apoio incondicional.

Aos amigos de pós-graduação Samuel Spagnul e Marcelo Iwamoto, com quem dividi angústias e preocupações no decorrer dos anos de mestrado

Aos médicos assistentes e colegas de residência do Serviço de Urologia do Hospital dos Servidores do Estado de SP, que me transformaram num médico melhor e num urologista de verdade

Ao Dr. Demerval Mattos Filho, Dr. Pedro Manzini Filho e Dr. Limirio Leal da Fonseca Filho, os maiores professores que tive na vida.

Aos colegas de residência médica Dr. Antonio Falcão Neto, Dr. Roberto Cunha e Dr. Sergio Bresciane, com quem compartilhei alguns dos melhores anos da minha vida

Aos colegas da Escola de Medicina Souza Marques, em especial Dr. Rodrigo Goés dos Santos e Dra. Caroline Dias Siqueira, amigos pra vida toda.

As minhas queridas Ana Maria e Carmen Lucia, por todos os momentos inesquecíveis que passamos juntos e que o tempo jamais apagará.

À Sra. Suely Francisco e Ana Paula Teixeira Santos bibliotecárias do Hospital A.C. Camargo, pelo apoio e atenção durante o decorrer de todo o processo de levantamento bibliográfico e revisão deste estudo.

Às Sras. Luciana Pitombeira, Vanuza Rodrigues e Ana Maria Kuninari da Pós-Graduação do Hospital A.C. Camargo pela ajuda e orientação.

RESUMO

Caparica AFC. **Impacto de comorbidades na evolução cirúrgica e oncológica de pacientes submetidos à prostatectomia radical retropúbica.** São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

O câncer de próstata (CaP) é um dos tipos de câncer mais frequentes em todo o mundo. É moléstia que acomete indivíduos geralmente após a 6ª década de vida, período em que comorbidades são frequentes. Com a difusão dos exames de rastreamento e diagnóstico precoce, a incidência deste tumor cresceu nos últimos anos. A prostatectomia radical (PR) é o tratamento mais empregado em todo o mundo e geralmente indicado para pacientes com expectativa de vida superior a 10 anos. Com isso, o número de cirurgias para tratamento desta neoplasia também aumentou. Atualmente, os grandes centros têm realizado esta cirurgia para pacientes com tumores de alto risco e a idade deixou de ser fator limitante para indicação cirúrgica, importando mais o status de saúde dos pacientes de acordo com índices de comorbidades, o que pode ocasionar maior índice de complicações intra e pós-operatórias. **OBJETIVO:** determinar o impacto das comorbidades, avaliadas através da classificação ASA, na evolução cirúrgica e oncológica dos pacientes portadores de CaP submetidos à PR. **PACIENTES E MÉTODOS:** estudo retrospectivo que analisou 199 pacientes submetidos à PR nesta instituição no período de 1999 a 2005 e com seguimento mínimo de 43 meses. Utilizou-se a classificação ASA para separar os pacientes de acordo com as comorbidades e então, avaliar seu impacto na evolução cirúrgica e oncológica. **CONCLUSÃO:** encontramos associação estatística significativa entre classificação ASA 3 e sobrevida livre de recorrência bioquímica; não houve correlação entre comorbidades e complicações pós-operatórias. É fundamental que se leve em consideração o papel das comorbidades no planejamento terapêutico e seguimento oncológico dos pacientes portadores de CaP.

SUMMARY

Caparica AFC. **[Impact of comorbidity in the surgical and oncology outcomes of patients undergoing radical retropubic prostatectomy]**. São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers worldwide. It is disease that usually affects people after the 6th decade of life, during which comorbidities are common. With the spread of screening tests and early diagnosis, the incidence of this tumor has grown in recent years. Radical prostatectomy (RP) is the most widely used treatment in the world and usually indicated for patients with a life expectancy exceeding 10 years. With this, the number of surgeries to treat this malignancy also increased. Currently, the major centers have performed this surgery for patients with high-risk tumors and age is no longer a limiting factor for surgical, importing more health status of patients according to comorbidity indices, which can cause a higher rate of complications intraoperative and postoperative complications. **PURPOSE:** This study aims to determine the primary impact of comorbidities, as assessed by ASA classification, evolution and surgical oncology in patients with PCa who underwent RP. **MATERIALS AND METHODS:** This is a retrospective study that analyzed 199 patients who underwent RP at this institution from 1999 to 2005 and with minimum follow-up of 43 months. We used the ASA classification to separate patients according to comorbidities and then assess their impact on the evolution and surgical oncology. **RESULTS:** we found a statistically significant association between ASA 3 and biochemical recurrence-free survival. There was no correlation between comorbidities and postoperative complications. **CONCLUSIONS:** It is essential to consider the role of comorbidities in treatment planning and follow-up of cancer patients with CaP. We found the ASA classification impact on oncological outcome of patients with PCa who underwent RP.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 120 meses para os 199 pacientes submetidos à PR.....	26
Figura 2	Curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 120 meses para 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1, ASA 2 e ASA 3.....	28
Figura 3	Curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 120 meses para 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1+2 e ASA 3.....	29
Figura 4	Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses em 199 pacientes submetidos à PR.....	31
Figura 5	Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses para 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1, ASA 2 e ASA 3.....	32
Figura 6	Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses para 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1+2 e ASA 3.....	33
Figura 7	Curva de sobrevida global em 120 meses em 199 pacientes submetidos à PR.....	36
Figura 8	Curva de sobrevida global em 120 meses em 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1, ASA 2 e ASA3.....	37
Figura 9	Curva de sobrevida global em 120 meses em 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1+ 2 e ASA 3.....	38

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Classificação American Society of Anesthesiology-ASA 2011.....	3
Quadro 2	Classificação de D'Amico.....	7
Tabela 1	Características clínicas de 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo.....	18
Tabela 2	Características oncológicas de 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo.....	19
Tabela 3	Análise comparativa entre classificação ASA e incidência de sangramento em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	21
Tabela 4	Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e incidência de sangramento em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	21
Tabela 5	Análise comparativa entre classificação ASA e fistula urinária em 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo.....	22
Tabela 6	Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e fistula urinária em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	22
Tabela 7	Análise comparativa entre classificação ASA e disfunção erétil em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	23

Tabela 8	Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e disfunção erétil em 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo.....	23
Tabela 9	Análise comparativa entre classificação ASA e continência urinária em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	24
Tabela 10	Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e continência urinária em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	24
Tabela 11	Análise comparativa entre classificação ASA e estenose de uretra em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	25
Tabela 12	Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e estenose de uretra em 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo.....	25
Tabela 13	Probabilidade acumulada de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 10 anos de acordo com variáveis clínicas e PSA pré-operatório em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	27
Tabela 14	Probabilidade acumulada de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 10 anos de acordo com variáveis patológicas e grupo de risco de D’Amico em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	27
Tabela 15	Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada.....	30

Tabela 16	Risco de recorrência bioquímica em 199 pacientes submetidos à PR Modelo multivariado por variáveis selecionadas.....	30
Tabela 17	Probabilidade acumulada de sobrevida câncer específica em 10 anos de acordo com variáveis clínicas e PSA pré-operatório em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	34
Tabela 18	Probabilidade acumulada de sobrevida câncer específica em 10 anos de acordo com variáveis patológicas e grupo de risco de D’Amico em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo.....	34
Tabela 19	Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada.....	35
Tabela 20	Probabilidade acumulada de sobrevida global em 10 anos de acordo com variáveis clínicas e PSA pré-operatório em 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo.....	39
Tabela 21	Probabilidade acumulada de sobrevida global em 10 anos de acordo com variáveis patológicas em 199 pacientes submetidos à PR– Hospital A.C. Camargo.....	40
Tabela 22	Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA	American Society of Anesthesiology
CaP	Câncer de próstata
IC	Intervalo de confiança
IU	Incontinência urinária
PR	Prostatectomia radical retropúbica
PSA	Antígeno Prostático Específico
RR	Risco relativo
SCE	Sobrevida câncer específica
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLRB	Sobrevida livre de recorrência bioquímica

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Estadiamento câncer de próstata	4
1.2	Gradação histológica do escore de Gleason.....	6
1.3	Classificação de risco segundo D’Amico	6
1.4	Tratamento cirúrgico.....	7
2	OBJETIVO	10
3	PACIENTES E MÉTODOS.....	11
3.1	População do estudo.....	11
3.1.1	Crítérios de inclusão.....	11
3.1.2	Crítérios de exclusão	11
3.2	Metodologia	11
3.2.1	Diagnóstico	14
3.2.2	Procedimento cirúrgico	15
3.2.3	Seguimento dos pacientes	15
3.2.4	Análise estatística.....	15
3.2.5	Análise de riscos e aspectos éticos.....	17
4	CASUÍSTICA.....	18
5	RESULTADOS	20
5.1	Complicações cirúrgicas	20
5.1.1	Sangramento intra-operatório	20
5.1.2	Fístula urinária	21
5.1.3	Disfunção erétil	22
5.1.4	Continência urinária.....	23
5.1.5	Estenose de uretra	24
5.2	Análise de sobrevida	25

5.2.1	Sobrevida livre de recorrência bioquímica	25
5.2.2	Sobrevida câncer específica	31
5.2.3	Sobrevida global	35
6	DISCUSSÃO.....	41
6.1	Aspectos gerais	41
6.2	Complicações cirúrgicas	44
6.3	Sobrevida livre de recorrência bioquímica	51
6.4	Sobrevida global e câncer específica	54
7	CONCLUSÃO.....	57
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de próstata (CaP) é o segundo câncer mais comum entre os homens, atrás apenas do câncer de pele não-melanoma. Trata-se do sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de cânceres diagnosticados no país (Ministério da Saúde 2009). Sua incidência é seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. Nos últimos anos, o Brasil vem apresentando um novo padrão demográfico caracterizado pela redução da taxa de crescimento populacional e por transformações profundas na composição de sua estrutura etária, com um significativo aumento do contingente de idosos, o que ocasiona um aumento no número de diagnósticos da doença (Ministério da Saúde 2009).

Mais do que qualquer outro tipo, o CaP é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos (ALTEKRUSE et al. 2010). O aumento observado na taxa de incidência no Brasil pode ser justificado pela introdução do PSA, pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida (Ministério da Saúde 2009).

O CaP é uma das neoplasias mais estudadas em todo mundo. Inúmeros artigos são publicados frequentemente investigando fatores prognósticos relacionados ao tumor, como escore de Gleason, PSA e estágio clínico-patológico. Comparativamente, há poucos trabalhos que avaliem o papel das comorbidades como fator prognóstico em CaP localizado (FROEHNER et al. 2011). A decisão a respeito

do tratamento da doença deve levar em consideração não somente aspectos relacionados ao tumor, mas também estado geral do paciente e presença de doenças concomitantes, já que o tratamento curativo apenas será benéfico quando proporcionar redução na morbidade e mortalidade câncer específica. Habitualmente, quando a doença coexistente ocasiona expectativa de vida inferior a 10 anos não se indica tratamento curativo, especialmente prostatectomia radical (PR), tendo em vista a elevada morbidade deste procedimento e ausência de benefício em termos de sobrevida. Quando comparado com outros tipos de câncer, o impacto prognóstico das comorbidades parece ser muito mais relevante em CaP localizado, tendo em vista a natureza indolente desta doença. Portanto, muitos pacientes morrem de doenças concomitantes e não do CaP (STATIN et al. 2010).

De uma maneira geral, ocorre aumento no número de comorbidades com o aumento da idade. Segundo série de Coebergh publicada em 1999, 51% dos pacientes portadores de CaP se apresentam ao médico com pelo menos uma doença associada. Isso faz com que haja influência direta do número de comorbidades com a opção terapêutica proposta pelo médico. Quanto mais doenças associadas houver, menor a chance do paciente ser submetido a tratamento cirúrgico (MARR et al. 2006). A escolha de quais pacientes se beneficiarão do tratamento cirúrgico deverá, portanto, levar em consideração aspectos relacionados ao tumor (escore de Gleason, PSA e estágio clínico) e expectativa de vida do paciente de acordo com idade e principalmente comorbidades.

Para determinar a influência das comorbidades na sobrevida de pacientes portadores de CaP localizado, vários índices foram validados na literatura. Os mais frequentemente utilizados são o escore de Charlson e a classificação ASA. O escore

de Charlson foi descrito por CHARLSON et al. em 1987, levando em consideração as dezoito comorbidades mais frequentemente encontradas em 685 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para câncer de mama e posteriormente revalidado utilizando-se somente cinco comorbidades mais frequentemente encontradas em pacientes cirúrgicos (CHARLSON et al. 1987).

A classificação ASA foi criada em 1941 pela Sociedade Americana de Anestesiologia e é utilizada em avaliação anestésica pré-operatória. Esta classificação é utilizada para se determinar a gravidade das comorbidades do paciente, antes de selecionar o tipo de anestesia a ser utilizada. Tem como objetivos: a manutenção dos registros, comunicação entre médicos e análise estatística de dados coletados. É utilizada para prever evolução peri-operatória de acordo com o número e gravidade das comorbidades; recentemente, a classificação foi revista e a ela foi acrescida a classificação ASA 6 (American Society of Anesthesiologists-ASA 2011).

Quadro 1 - Classificação American Society of Anesthesiology - ASA 2011

ESCORE ASA	DESCRIÇÃO
ASA 1	Paciente sem comorbidades
ASA 2	Paciente com doença sistêmica leve / moderada
ASA 3	Paciente com doença sistêmica severa
ASA 4	Paciente com doença sistêmica severa, com tratamento permanente para sobreviver
ASA 5	Paciente moribundo, que não sobreviverá sem tratamento cirúrgico
ASA 6	Paciente com morte cerebral, doador de órgãos

FROEHNER et al. em 2003, compararam o uso das escalas de Charlson e ASA afim de determinar qual seria mais eficaz para prever sobrevida pós-PR.

Ambas foram eficazes na identificação de grupos de alto risco (ASA=3 ou Charlson >2), mas somente a classificação ASA determinou com segurança quais eram os grupos de baixo risco. Os autores concluíram que a classificação ASA foi mais eficaz para discriminar curva de sobrevida global (SG).

Tendo em vista a natureza indolente desta doença e a influência cada vez mais significativa das comorbidades na escolha do tratamento, estabelecer parâmetros confiáveis para a melhor condução de cada caso tem sido uma busca constante dos pesquisadores.

A classificação ASA tem sido demonstrada como fator prognóstico na sobrevida câncer específica (SCE) em alguns tipos de tumores urológicos, como carcinoma renal e carcinoma de trato urinário superior.

DE CASSIO ZEQUI et al. (2010); BEROD et al. (2012). Entretanto, não há na literatura evidência científica do papel da classificação ASA na SCE de pacientes portadores de CaP localizado.

1.1 ESTADIAMENTO CÂNCER DE PRÓSTATA

T (tumor) **N** (linfonodos) **M** (metástase)

O estadiamento clínico do CaP é realizado através do toque retal e dosagem do PSA. A realização de radiografia de tórax, tomografia computadorizada de abdômen e pelve e cintilografia óssea podem ser necessárias para a melhor avaliação de possíveis metástases, especialmente naqueles pacientes com doença de alto risco.

O estadiamento clínico é de fundamental importância para a melhor definição das possibilidades terapêuticas.

- **TNM para Câncer de Próstata (TNM 2002)**
- T: tumor primário
- Tx: tumor primário não pode ser avaliado;
- T0: sem evidência de tumor primário;
- T1: tumor clinicamente não palpável ou visível por método de imagem
- T1a: tumor incidental, achado histopatológico em $\leq 5\%$ tecido ressecado;
- T1b: tumor incidental, achado histopatológico em $> 5\%$ tecido ressecado;
- T1c: tumor identificado por biópsia por agulha (PSA elevado)
- T2: tumor confinado a próstata
- T2a: tumor confinado a menos da metade de um dos lobos da próstata ou menos;
- T2b: tumor engloba mais da metade de um lobo, mas não os dois;
- T2c: tumor engloba ambos os lobos;
- T3: tumor além da cápsula prostática
- T3a: extensão extra capsular (uni ou bilateral);
- T3b: tumor envolve uma ou ambas vesículas seminais;
- T4: tumor fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais
- T4a: tumor invade colo vesical, esfíncter externo e/ou reto;
- T4b: tumor invade músculo elevador do ânus e/ou fixo à pelve
- N: envolvimento linfonodal regional

- Nx: não mensurável;
- N0: ausência de metástases linfonodais;
- N1: comprometimento de linfonodos regionais
- M: metástases à distância
- Mx: não avaliada;
- M0: ausência de metástases;
- M1: metástases à distância

1.2 GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DO ESCORE DE GLEASON

A graduação histológica do escore de Gleason é universalmente utilizada e é um dos fatores prognósticos mais importantes, se não o mais importante, para pacientes com CaP. Leva em consideração a heterogeneidade do padrão das células tumorais, sendo constituído por cinco padrões classificados progressivamente do mais diferenciado para o menos diferenciado (1 a 5). Os dois números dos padrões mais frequentes compõem a somatória do escore (Gleason primário e secundário), sendo obrigatoriamente o primeiro número aquele mais frequente (EPSTEIN et al. 2005).

1.3 CLASSIFICAÇÃO DE RISCO SEGUNDO D'AMICO

D'AMICO et al. em 1998, publicaram um trabalho que estratificou o risco de progressão da doença localizada após tratamento cirúrgico ou com radioterapia. (D'AMICO et al. 1998) São utilizados três parâmetros preditores da evolução

oncológica: PSA pré-operatório, escore de Gleason da biópsia prostática e estadiamento clínico.

Quadro 2 - Classificação de D'Amico

Grupo de risco	Estádio clínico	Escore de Gleason	PSA	Falha do PSA
Baixo	< T2a	≤ 6	< 10	< 25%
Intermediário	T2b	7	10-20	25-50%
Alto	> T2c	8-10	> 20	> 50%

1.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO

A PR foi descrita inicialmente pelo professor Patrick Walsh, em 1978. Desde então houve avanços na técnica cirúrgica e nas diferentes possibilidades de vias de acesso para realização da cirurgia. Após a introdução da técnica com preservação de feixe vaso nervoso, as taxas de potência e de continência urinária aumentaram substancialmente (WALSH e DONKER 1982). Em 1980, somente 7% dos pacientes com Ca.P eram tratados com cirurgia. Após a introdução da técnica “nerve sparing” houve diminuição em 10 vezes na incidência de complicações nos primeiros 30 dias de pós-operatório e em 1990, 35% dos pacientes já eram tratados com PR (WALSH 2007).

Com o aprimoramento dos cirurgiões e das equipes de anestesia, assim como o manejo intra e pós-operatório dos pacientes, com uso de novas drogas durante a anestesia, a idade deixou de ser fator limitante para indicação cirúrgica. Além disso, o aumento na expectativa de vida e melhor controle de doenças crônicas, como diabetes mellitus e hipertensão arterial, contribuíram para o significativo aumento no

número de cirurgias realizadas em pacientes com idade superior a 75 anos, nos últimos anos. PIERORAZIO et al. em 2010, avaliaram a sobrevida de 336 pacientes heptagenários e octogenários (70-81 anos, com média de 71) submetidos à PR no período de 1982 a 2008: 2,6% T1a-b, 55,3% T1c e 37% T2, com média de seguimento de 6,5 anos. A média do PSA foi 6,2 ng/ml (0,2-49,9), sendo o escore de Gleason mais frequente o 6, variando de 3 a 9. Dentre os pacientes avaliados, 17 faleceram de CaP (5,06%), 14 por outras malignidades (4,17%), 14 por doenças cardiovasculares (4,17%), 4 por doenças neurológicas (1,19%), 2 por pneumonias (0,5%) e 1 paciente por fenômeno tromboembólico (0,29%). A sobrevida câncer específica em 5, 10 e 15 anos foi de 97,6%; 94,0% e 90,2%; respectivamente. A sobrevida cardiovascular em 5, 10 e 15 anos foi de 99,5%; 97,6% e 92,5%, respectivamente. A conclusão deste estudo foi de que pacientes antes considerados como não candidatos à PR podem ser operados com segurança, sem ocasionar piora na qualidade de vida e SG.

Dois estudos recentemente divulgados, *The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) e o estudo americano *US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian* (PLCO) screening trial demonstraram o benefício da detecção precoce do CaP, através de dosagem de PSA e exame de toque retal. Entretanto, ambos os estudos excluíram pacientes com idade superior a 75 anos da análise, por acreditarem que homens idosos não se beneficiariam da detecção precoce da doença em virtude da expectativa de vida reduzida após esta idade.

Para questionar essa observação, SCOSYREV et al. em 2012 publicaram um estudo que envolveu 464.918 homens diagnosticados com CaP no período entre 1998 e 2007, e concluíram que, quando comparados com homens com idade inferior a 75

anos, os pacientes mais idosos apresentavam mais frequentemente doença avançada ao diagnóstico, tinham elevado risco de morrer por CaP e contribuíam com mais da metade dos casos de morte por CaP. Este estudo ganha ainda mais importância se levarmos em conta o envelhecimento da população mundial e consequente aumento no número de diagnósticos da doença, especialmente nos pacientes acima de 75 anos.

KUNDU et al. em 2004 publicaram estudo retrospectivo com 3.447 pacientes submetidos à PR em um mesmo serviço e por um mesmo cirurgião, para determinar a incidência de complicações relacionadas ao ato cirúrgico. Ereção suficiente para intercurso sexual foi encontrada em 76% dos pacientes com preservação bilateral de feixe vâsculo-nervoso e em 53% com preservação unilateral, sendo a idade um fator determinante. Em relação à continência urinária, 93% dos pacientes recuperaram a continência, novamente a idade sendo fator com relevância estatística para esta análise. O estágio tumoral, escore de Gleason e PSA pré-operatório não foram fatores determinantes nesta análise. A incidência global de complicações foi de 9%, sendo hérnia incisional a complicação mais frequente, que habitualmente cursa em torno de 15% em seguimento maior que 10 anos (LEPOR et al. 2001).

2 OBJETIVO

Determinar o impacto das comorbidades, avaliadas através da classificação ASA e ASA recodificada, na incidência de complicações cirúrgicas e sobrevida livre de recorrência bioquímica, câncer específica e global dos pacientes portadores de CaP submetidos à PR.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

3.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de CaP localizado, submetidos à PR por via retropúbica convencional.

3.1.2 Critérios de exclusão

- Tipo histológico que não fosse adenocarcinoma;
- Pacientes submetidos à neoadjuvância;
- Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por outra via de acesso que não a aberta e retropúbica;
- Pacientes submetidos à PR de resgate (realizada após falha da radioterapia);
- Pacientes cujos dados estavam incompletos ou insuficientes no prontuário para que analisássemos as variáveis pertinentes ao estudo.

3.2 METODOLOGIA

Este é um estudo retrospectivo cujas informações foram coletadas no serviço de arquivo médico e estatística (SAME) do Hospital A.C. Camargo.

Nosso banco de dados continha 464 pacientes submetidos à PR nesta instituição, no período entre 1999 e 2010. Levando-se em consideração dos critérios

de exclusão, 202 pacientes tinham sido operados após 2005, 9 pacientes submetidos a neoadjuvância, 3 pacientes com tipos histológicos que não adenocarcinoma, 1 PR de resgate, 19 pacientes com perda de seguimento e 31 com dados incompletos em prontuário.

Sendo assim, foram selecionados 199 pacientes portadores de CaP localizado e/ou localmente avançado submetidos à PR pelo Serviço de Urologia do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo, no período de 1999 até 2005, com mínimo de seguimento de 43 meses. A análise patológica das peças cirúrgicas foi feita no Departamento de Anatomia Patológica desta instituição, levando-se em consideração a classificação TNM de 2002 e o escore de Gleason.

As variáveis consideradas foram: idade, classificação ASA, classificação ASA recodificada (pacientes divididos em dois grupos: ASA1+2 e ASA 3), PSA pré-operatório, escore de Gleason da peça cirúrgica, estadiamento clínico; data da PR, primeiro PSA após a cirurgia (colhido no 45º dia de pós operatório), recidiva bioquímica precoce e/ou tardia; sangramento intra-operatório, ocorrência de fístula urinária, ocorrência de estenose de uretra, disfunção erétil e continência urinária; data da última consulta, tempo de seguimento até recidiva bioquímica e seguimento total. Durante a coleta de dados, abandonamos a classificação de Charlson para avaliar as comorbidades em decorrência da dificuldade em classificar as doenças existentes e relatadas precariamente no prontuário médico, de acordo com os índices da tabela. Por este motivo, utilizamos somente a classificação ASA para análise das comorbidades. Para análise estatística, em decorrência dos padrões de curva semelhantes, agrupamos em grupo único os pacientes ASA 1 e 2 e comparamos com pacientes ASA 3. Esta classificação foi chamada de ASA recodificada.

As comorbidades foram avaliadas pelos anestesistas durante consulta ambulatorial pré-operatória, para determinar a classificação ASA de cada paciente. Nesta consulta eram anotadas as doenças prévias e atuais, assim como as drogas que os pacientes faziam uso rotineiro.

Os desfechos avaliados foram os seguintes:

A Desfechos clínicos:

- **Recidiva bioquímica:** consideramos como recidiva bioquímica PSA $>0,2$ ng/ml (STEPHENSON et al. 2005).
- **Mortalidade global:** morte relacionada a qualquer causa;
- **Mortalidade câncer específica:** morte relacionada ao CaP ou ao tratamento até 30 dias de pós-operatório;

B Desfechos cirúrgicos:

- **Sangramento intra-operatório:** níveis de hemoglobina $<10\text{mg/dl}$ e/ou necessidade de transfusão sanguínea (SCHMITGES et al. 2012).
- **Extravasamento urinário:** débito do dreno superior a 100 ml após o terceiro dia de pós-operatório e/ou uretrocistografia que comprove a existência de fístula urinária (TYRITZIS et al. 2012).
- **Disfunção erétil:** incapacidade de ereção peniana que permita penetração com ou sem uso de medicação, em pacientes previamente potentes, após 18 meses da cirurgia (CATALONA et al. 2002). Como nem todos os pacientes tinham relato da

qualidade de ereção antes do procedimento, incluímos no análise somente pacientes cuja qualidade da ereção constava em prontuário.

- **Estenose de uretra:** pacientes com necessidade de qualquer tipo de procedimento para dilatação uretral e/ou uretrocistografia que comprove a existência da stenose (WANG et al. 2012).
- **Incontinência urinária:** necessidade de utilização de mais de um forro/dia e/ou pacientes submetidos a qualquer tipo de tratamento cirúrgico para correção da incontinência, após 12 meses da cirurgia (SACCO et al. 2006).

3.2.1 Diagnóstico

Todos os pacientes foram avaliados e examinados pelos cirurgiões do Serviço de Urologia desta instituição. Os pacientes foram indagados sobre presença de sintomas do trato urinário inferior, vida sexual e qualidade da ereção, e foram submetidos a exame de toque retal. A indicação de biópsia de próstata ocorreu quando: toque retal suspeito, elevação de PSA $>0,75$ ng/ml/ano, pacientes com PSA entre 4,0 e 10 ng/ml, com relação entre PSA livre e PSA total $\leq 18\%$ ou pacientes com PSA ≥ 10 ng/ml. Após confirmação da doença pela biópsia prostática, foram informados sobre possibilidades terapêuticas, vantagens e desvantagens de cada um, complicações precoces e tardias, e então optaram por tratamento cirúrgico.

Os pacientes foram encaminhados para o ambulatório do Departamento de Anestesia para consulta pré-anestésica, quando foram classificados quanto ao score ASA.

3.2.2 Procedimento cirúrgico

A cirurgia realizada foi sempre a PR por via aberta conforme técnica descrita pelo professor Patrick Walsh em 1982. Os pacientes foram submetidos à linfadenectomia obturatória bilateral, sendo que após 2004 a linfadenectomia estendida foi realizada em pacientes considerados de risco intermediário e alto pela classificação de D'Amico. Todos os pacientes mantiveram dreno no sítio cirúrgico durante pelo menos os 3 primeiros dias de pós-operatório e a sonda vesical de Foley foi retirada em consulta ambulatorial, geralmente após o 10º dia de pós-operatório.

3.2.3 Seguimento dos pacientes

O acompanhamento dos pacientes foi realizado em consultas ambulatoriais, sendo a primeira consulta pós-operatória habitualmente dentro dos primeiros 20 dias após a alta hospitalar, quando era solicitado o primeiro exame de PSA, para ser realizado no 45º dia de pós-operatório. As consultas eram realizadas a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses nos 2 anos seguintes e anualmente após. Em todas as consultas, o paciente era indagado sobre qualidade da ereção, continência urinária e avaliado o PSA para detecção de recidiva bioquímica. Eram ainda questionados, quando havia suspeita, de sinais e sintomas sugestivos de recorrência local ou à distância.

3.2.4 Análise estatística

Os dados obtidos dos prontuários foram registrados em ficha de levantamento padronizada, digitados e arquivados em banco de dados com o auxílio do programa

Excel 7.0 for Windows. Para a análise estatística utilizou-se o software *Windows Statistical Package for Social Science (SPSS)*, versão 17.0.

A distribuição das variáveis clínicas e anatomopatológicas referentes ao tratamento foram apresentadas na forma de tabelas de contingência. A mensuração das variáveis quantitativas foi expressa pelas médias e seus respectivos desvios-padrão. A comparação classificação ASA e desfechos cirúrgicos e oncológicos citados acima como objetivos do trabalho foram realizados através do teste estatístico de Mann-Whitney, já que se tratou de grupos não pareados e não paramétricos.

Com o intuito de se verificar a existência de associação da classificação ASA às demais variáveis, foi realizado o teste Qui-Quadrado de Pearson (Morettin e Bussab 2005 citado por DA COSTA 2011). Para os casos em que as frequências esperadas foram inferiores a 5 foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi o de 5%.

A identificação dos fatores independentes relacionados à SG, SCE e SLD foi realizada pela regressão logística múltipla. As variáveis selecionadas para o estudo múltiplo foram as que atingiram significância estatística na análise univariada, bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20. O resultado final para os modelos multivariados, regressão logística e de COX (1972), foi obtido pela estratégia *stepwise forward selection*, onde a partir da variável de maior significância na análise univariada foram acrescentadas às outras, uma a uma, em ordem crescente.

Para estudar as análises de SG, SCE e SLD utilizou-se o estimador de Kaplan e Meier (1958) como ferramenta para estimar a probabilidade de um paciente com CaP estar vivo ou não apresentar recidiva até o instante de tempo considerado. Através da representação gráfica desse estimador, conseguimos visualizar, para uma

determinada variável, qual categoria de pacientes apresenta maior probabilidade de não morrer por CaP ou não apresentar recidiva de CaP ao longo do tempo. Quanto mais superior for a curva referente a uma determinada categoria, maior será a probabilidade de os pacientes dessa categoria estarem vivos ou sem recidiva do CaP até o instante de tempo considerado. Para a comparação das curvas estimadas para cada categoria dentro de uma determinada variável utilizou-se o teste não-paramétrico de LogRank.

Pacientes considerados perdidos de seguimento na data da última informação contribuíram para a curva de sobrevida até tal data, sendo então considerados sob censura.

Os valores referentes aos dados de frequência e taxas de sobrevida foram simplificados com técnicas de arredondamento padronizadas com eliminação de casas decimais. A significância estatística foi determinada para um valor de $p < 0,05$.

3.2.5 Análise de riscos e aspectos éticos

Por se tratar de estudo retrospectivo, não houve a participação direta de pacientes, nem a alteração da estratégia de seguimento pós-operatório ou a introdução de qualquer modificação terapêutica, ou aplicação de qualquer medicação ou método que tenha gerado danos, benefícios, ou outras consequências a qualquer paciente, os pacientes não foram chamados para assinar o consentimento informado do presente estudo.

Este projeto foi aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A.C. Camargo em 23 de dezembro de 2011 e registrado com o número 1605/11.

4 CASUÍSTICA

As Tabelas 1 e 2 apresentam características clínicas e patológicas tumorais dos pacientes.

A média de idade dos pacientes foi de 61,38 anos (45-79 anos), com média do PSA de 12,43 ng/ml (1,1-161 ng/ml) e média do tempo de seguimento pós-operatório de 100,26 meses (43-149 meses).

Tabela 1 - Características clínicas de 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo

Variável	Categoria	n	%
Idade (anos)	≤65	64	32,2
	>65	135	67,8
Classificação ASA	1	31	15,6
	2	149	74,9
	3	19	9,5
Nível de PSA (ng/ml)	≤10	133	66,8
	10,1-20	53	26,6
	>20,1	13	6,6
Classificação de D'Amico	Baixo	94	47,2
	Intermediário	79	39,7
	Alto	26	13,1

Tabela 2 - Características oncológicas de 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	(%)
Escore de Gleason	≤6	138	69,3
	7	42	21,1
	≥8	19	9,5
Estádio clínico	T1c	129	64,8
	T2a	59	29,6
	T2b	11	5,6
Estádio patológico	T2a	51	26,1
	T2b	85	42,7
	T2c	19	9,5
	T3a	29	14,6
	T3b	9	4,0
	T4a	4	2,0
	T4b	1	0,5

5 RESULTADOS

Trinta e um (15,6%), 149(74,9%) e 19(9,5%) pacientes foram classificados respectivamente como ASA 1, ASA 2 e ASA 3. Nenhum paciente foi classificado como ASA 4.

5.1 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

Não houve significância estatística entre classificação ASA e nenhuma das complicações cirúrgicas avaliadas, mesmo quando foi utilizada a classificação ASA recodificada.

5.1.1 Sangramento intra-operatório

A incidência de sangramento foi de 13%. Na nossa casuística, houve 26 pacientes (13%) que apresentaram sangramento significativo. Dentre estes, 3 pacientes eram ASA 1 (9,6%), 19 pacientes ASA 2 (12,7%) e 4 pacientes (21 %) eram ASA 3.

Não houve associação significante entre classificação de ASA e sangramento peri-operatório, embora os pacientes ASA 3 tenham sido os que mais receberam transfusão de hemácias (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise comparativa entre classificação ASA e incidência de sangramento em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

ASA	SANGRAMENTO			p
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)	
1	3 (9,6)	28 (90,3)	31 (100)	0,49
2	19 (12,7)	130 (87,3)	149 (100)	
3	4 (21,0)	15 (79,0)	19 (100)	
Total	26 (13,0)	173 (87,0)	199 (100)	

Também não houve associação quando utilizamos a classificação ASA recodificada, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e incidência de sangramento em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

ASA recodificada	SANGRAMENTO			p
	Sim N (%)	Não N (%)	Total N (%)	
1+2	22 (84,6)	158 (91,3)	180 (100)	0,22
3	4 (15,4)	15 (8,7)	19 (100)	
Total	26 (13)	173 (87)	199 (100)	

5.1.2 Fístula Urinária

A incidência de fistula urinária foi de 8%. Houve 16 casos de fistula urinária, nenhum deles ocorrendo em pacientes ASA 3. Não houve associação estatisticamente significante entre classificação ASA e ocorrência de fistula urinária (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise comparativa entre classificação ASA e fístula urinária em 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo

ASA	FÍSTULA URINÁRIA			p
	Sim	Não	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
1	1 (3,3)	30 (96,7)	31 (100)	0,17
2	15 (10,1)	134 (89,9)	149 (100)	
3	0	19 (100)	19 (100)	
Total	16 (8,0)	183 (92,0)	199 (100)	

A classificação ASA recodificada não se associou com a ocorrência de fístula urinária, conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e fístula urinária em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

ASA recodificada	FÍSTULA URINÁRIA			p
	Sim	Não	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
1+2	16 (100)	164 (89,6)	180 (100)	0,18
3	0	19 (8,7)	19 (100)	
Total	16 (8,0)	173 (92,0)	199 (100)	

5.1.3 Disfunção erétil

No nosso grupo de pacientes, 142 pacientes (71,3%) evoluíram com disfunção erétil, 53 pacientes (26,6%) mantiveram ereção satisfatória e quatro pacientes não apresentavam informações adequadas no prontuário. (ignorado)

Dentre os pacientes que ficaram impotentes, 21 eram ASA 1 (14,8%), 109 ASA 2 (76,8%) e 12 pacientes (8,5%) ASA 3 (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise comparativa entre classificação ASA e disfunção erétil em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

ASA	EREÇÃO				p
	Sim N (%)	Não N (%)	Ignorado N (%)	Total N (%)	
1	8 (25,8)	21 (67,7)	2 (6,4)	31 (100)	0,30
2	38 (25,5)	109 (73,1)	2 (1,3)	149 (100)	
3	7 (36,8)	12 (63,1)	0 (0)	19 (100)	
Total	53 (26,6)	142 (71,3)	4 (2,01)	199 (100)	

Ao utilizarmos a classificação ASA recodificada, também não houve relação com significância estatística com a ocorrência de disfunção erétil (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e disfunção erétil em 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo

ASA recodificada	EREÇÃO				p
	Sim N (%)	Não N (%)	Ignorado N (%)	Total N (%)	
1+2	46 (86,8)	130 (91,5)	4 (100)	180 (100)	0,48
3	7 (13,2)	12 (8,5)	0	19 (100)	
Total	53 (26,6)	142 (71,3)	4(2,01)	199(100)	

5.1.4 Continência urinária

A incidência de incontinência urinária foi 30,2%. Dentre os pacientes ASA 1, seis pacientes (19,4%) ficaram incontinentes; no grupo ASA 2, 47 pacientes (31,5%) ficaram incontinentes assim como sete pacientes ASA 3 (36,8%). Os pacientes ASA 3 foram os que mais ficaram incontinentes (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise comparativa entre classificação ASA e continência urinária em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

ASA	CONTINÊNCIA URINÁRIA			p
	Sim	Não	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
1	25 (80,6)	6 (19,4)	31 (100)	0,32
2	102 (68,4)	47 (31,5)	149 (100)	
3	12 (63,1)	7 (36,8)	19 (100)	
Total	139 (69,8)	60 (30,2)	199 (100)	

Mesmo quando utilizado a classificação ASA recodificada, não se encontrou associação com o grau de continência urinária ($p=0,50$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e continência urinária em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

ASA recodificada	CONTINÊNCIA URINÁRIA			p
	Sim	Não	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
1+2	127 (91,4)	53 (88,3)	180 (100)	0,48
3	12 (8,6)	7 (11,7)	19 (100)	
Total	139 (69,8)	60 (30,2)	199(100)	

5.1.5 Estenose de uretra

A incidência de estenose de uretra no grupo estudado foi de 9,5%. Houve 19 casos de estenose de uretra, sendo 5 casos em pacientes ASA 1, 13 casos em pacientes ASA 2 e 1 caso em paciente ASA 3 (Tabela 11).

Também utilizamos o teste estatístico Qui-quadrado para analisar a relação entre classificação ASA e incidência de estenose de uretra.

Tabela 11 - Análise comparativa entre classificação ASA e estenose de uretra em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

ASA	ESTENOSE DE URETRA			p
	Sim	Não	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
1	5 (16,1)	26 (83,9)	31 (100)	0,35
2	13 (8,7)	136 (91,3)	149 (100)	
3	1 (5,3)	18 (94,7)	19 (100)	
Total	19 (9,5)	180 (90,5)	199 (100)	

Não houve associação entre estenose de uretra e classificação ASA recodificada, conforme demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12 - Análise comparativa entre classificação ASA recodificada e estenose de uretra em 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo

ASA recodificada	ESTENOSE DE URETRA			p
	Sim	Não	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	
1 + 2	18 (94,7)	162 (90)	180 (100)	0,43
3	1 (5,3)	18 (10)	19 (100)	
Total	19 (9,5)	180 (90,5)	199(100)	

5.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA

5.2.1 Sobrevida livre de recorrência bioquímica

A sobrevida livre de recorrência bioquímica foi de 61,8%. Houve nessa amostra 76 casos de recorrência bioquímica. A curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica estimada para seguimento de 120 meses está expressa na Figura 1.

Dos 19 pacientes ASA 3 avaliados, somente 2 (10,5%) pacientes apresentaram doença de alto risco, sendo 5 pacientes (26,4%) com doença de risco intermediário e 12 pacientes (63,1%) com doença de baixo risco.

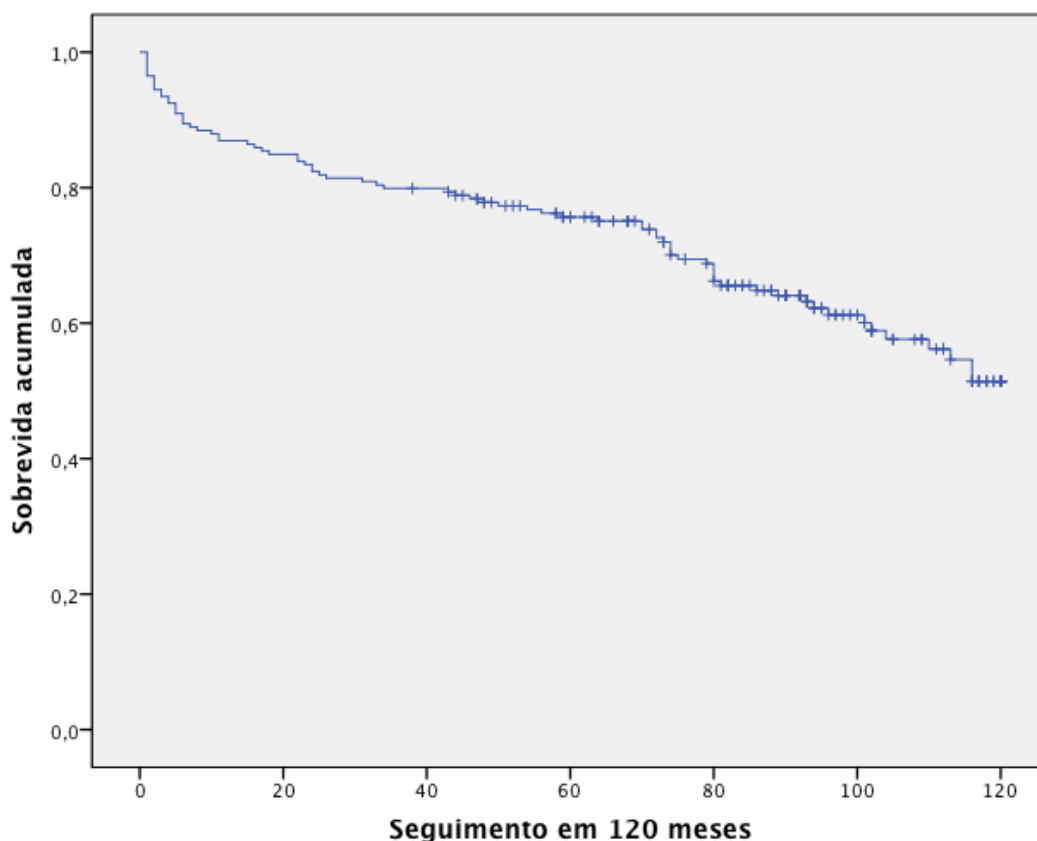


Figura 1 - Curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 120 meses para os 199 pacientes submetidos à PR

Dentre as variáveis clínicas, ASA recodificada ($p < 0,01$), estágio clínico ($p = 0,008$), nível de PSA ($p < 0,01$) e classificação de risco de D'Amico ($p < 0,01$) tiveram significância estatística quanto ao risco de recidiva bioquímica.

Já dentre as variáveis patológicas, escore de Gleason ($p < 0,01$) e estágio patológico ($p < 0,01$) tiveram significância estatística (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 - Probabilidade acumulada de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 10 anos de acordo com variáveis clínicas e PSA pré-operatório em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	SLRB 10 ANOS (%)	p
Idade (anos)	≤70	175	61,7	0,7
	>70	24	62,5	
Classificação ASA	1	31	64,5	0,06
	2	149	64,4	
	3	19	36,8	
ASA recodificada	1+2	180	64,4	0,006
	3	19	36,8	
Nível PSA (ng/ml)	≤10	132	71,2	0,01
	>10	67	43,9	
Estádio clínico	T1c	129	65,9	0,008
	T2a	59	59,3	
	T2b	11	27,3	
Classificação D`Amico	Baixo	94	76,6	0,01
	Intermediário	79	50,6	
	Alto	26	42,3	

SLRB: sobrevida livre de recorrência bioquímica

Tabela 14 - Probabilidade acumulada de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 10 anos de acordo com variáveis patológicas em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	SLRB 10 anos (%)	p
Escore de Gleason (pós-operatório)	4	3	100	<0,01
	5	17	64,7	
	6	118	68,6	
	7	42	47,6	
	8	15	46,7	
	9	3	33,3	
	10	1	100	
Estádio patológico	T2	156	67,3	0,01
	T3+T4	43	41,9	

SLRB: sobrevida livre de recorrência bioquímica

A classificação ASA 3 esteve associada a maior probabilidade de recorrência bioquímica, com significância estatística ($p < 0,05$), na análise feita com a classificação ASA recodificada em ASA 1+2 e ASA 3, conforme demonstrado na Figuras 3.

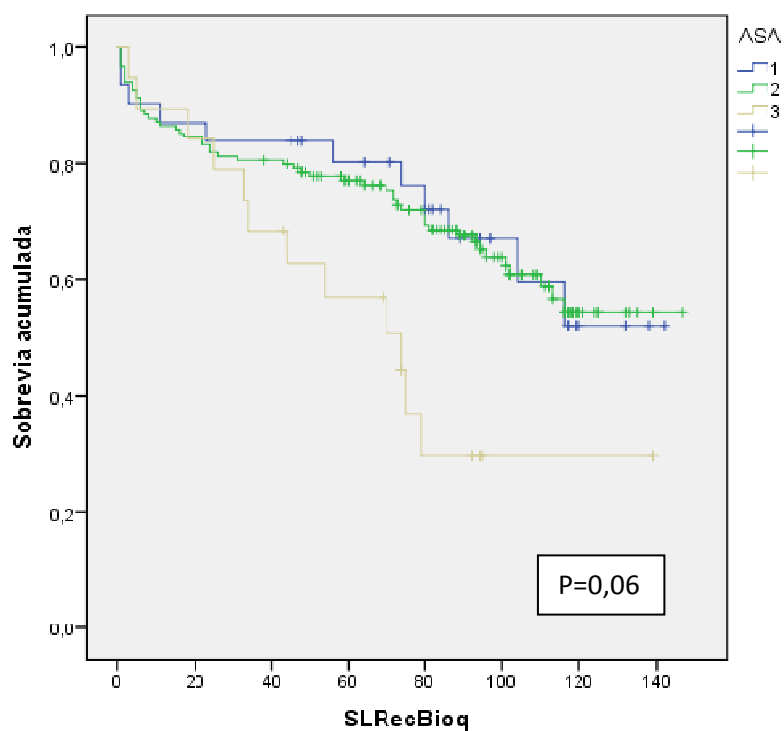


Figura 2 - Curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 120 meses para 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1, ASA 2 e ASA 3

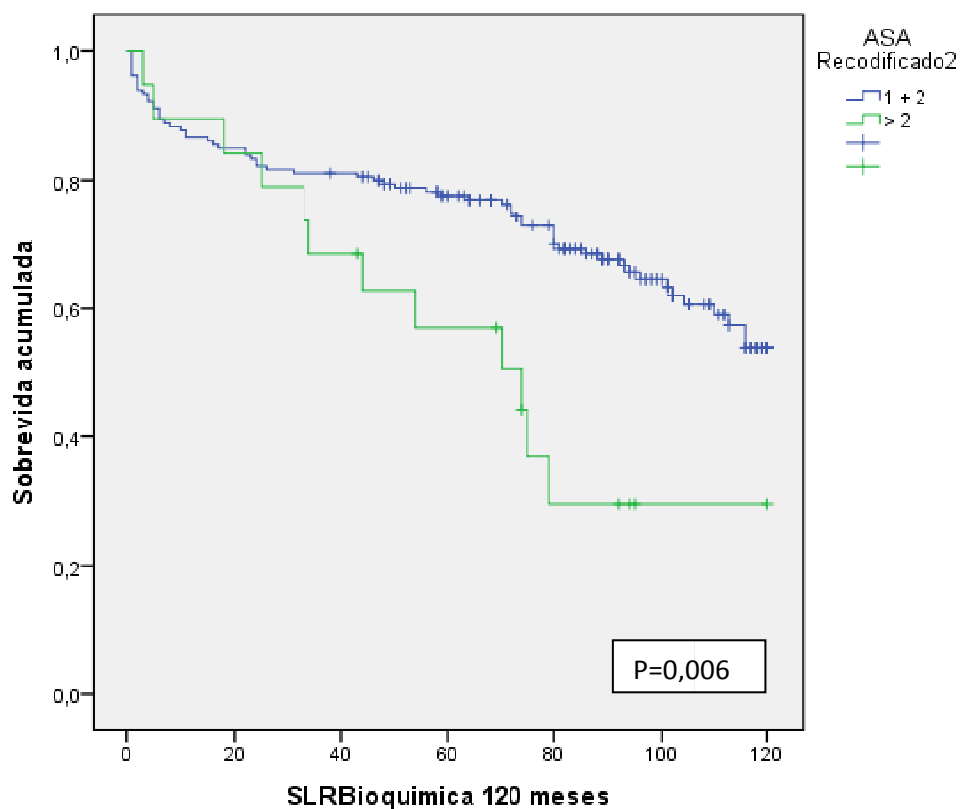


Figura 3 - Curva de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 120 meses para 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1+2 e ASA 3

- **Análise multivariada**

As variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada para SL recorrência bioquímica bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20 foram selecionadas para a análise multivariada, estando listados na Tabela 15.

Tabela 15 - Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada

VARIÁVEL	p
Classificação ASA	0,44
Classificação ASA recodificada	0,006
Nível de PSA	0,007
Escore de Gleason pós-operatório	0,019
Estádio clínico	0,008
Estádio patológico	0,001
Grupo de risco de D'Amico	0,001

No modelo multivariado, as variáveis selecionadas para predizer o risco de recidiva bioquímica, ASA recodificada (RR=1,92; IC 95% [1,016-3,642]), PSA (RR=2,28; IC 95% [1,448-3,598]), estágio clínico (RR=1,576; IC 95% [0,992-2,502]), estágio patológico (RR=1,807; IC 95% [1,076-3,642]), escore e Gleason (RR= 2,10; IC 95% [1,29-3,42]) e grupo de risco de D'Amico intermediário/alto (RR=1,97; IC 95% [1,210-2,561]) foram fatores considerados independentes. A classificação ASA (RR=1,13; IC 95% [0,910-2,561]), assim como na análise univariada, não atingiu nível de significância estatística (p=0,44).

Tabela 16 - Risco de recorrência bioquímica em 199 pacientes submetidos à PR
Modelo multivariado por variáveis selecionadas

VARIÁVEL	CATEGORIA	RR	IC 95%	p
Classificação ASA recodificada	1+2	1,00 (Ref.)		
	3	1,92	1,016-3,642	0,006
Nível de PSA (ng/ml)	≤10	1,00 (Ref.)		
	>10	2,28	1,448-3,598	0,007
Escore de Gleason	≤6	1,00 (Ref.)		
	>7	2,109	1,299-3,423	0,019
Estádio clínico	T1c	1,00 (Ref.)		
	T2	1,576	0,992-2,502	0,008
Estádio patológico	T2	1,00 (Ref.)		
	T3 + T4	1,807	1,076-3,037	0,001
Grupo de Risco D'Amico	Baixo	1,00 (Ref.)		
	Intermediário/Alto	1,97	1,21-2,56	0,001

5.2.2 Sobrevida câncer específica

A taxa de sobrevida câncer específica estimada para período de 120 meses foi de 99%. Houve duas mortes relacionadas ao CaP. A curva de sobrevida câncer específica estimada em 120 meses está expressa na Figura 4.

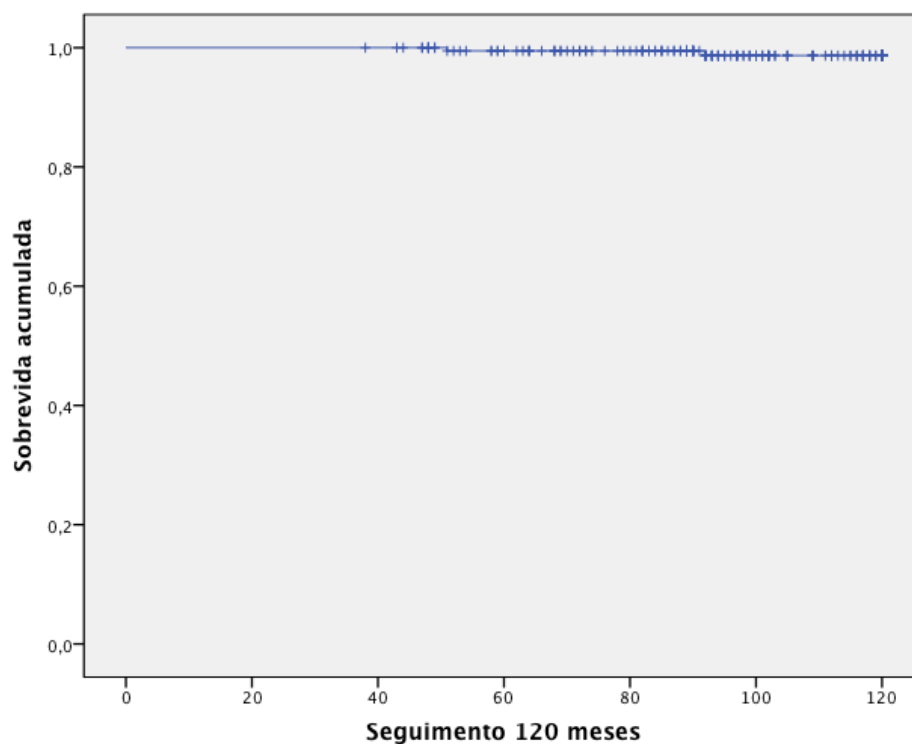


Figura 4 - Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses em 199 pacientes submetidos à PR

A sobrevida câncer específica de acordo com a classificação ASA está expressa na Figura 5. Não houve significância estatística entre essas variáveis ($p=0,85$).

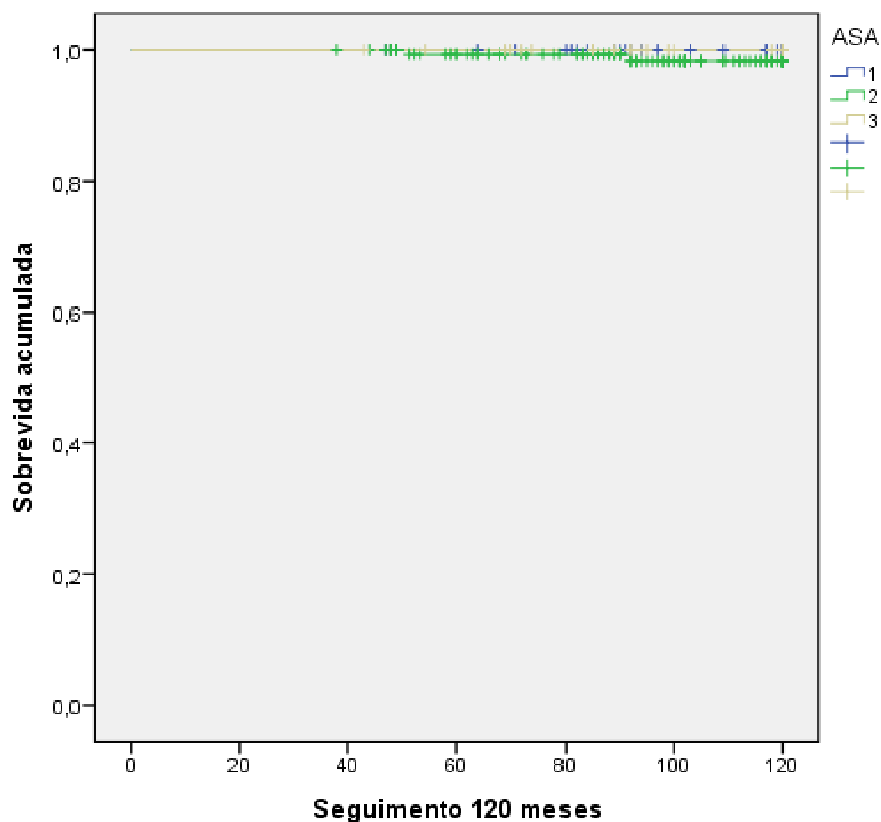


Figura 5 - Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses para 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1, ASA 2 e ASA 3

Ao estratificarmos a classificação de ASA em ASA 1+2 e ASA 3, também não houve correlação estatisticamente significante com sobrevida câncer específica ($p=0,65$), Figura 6.

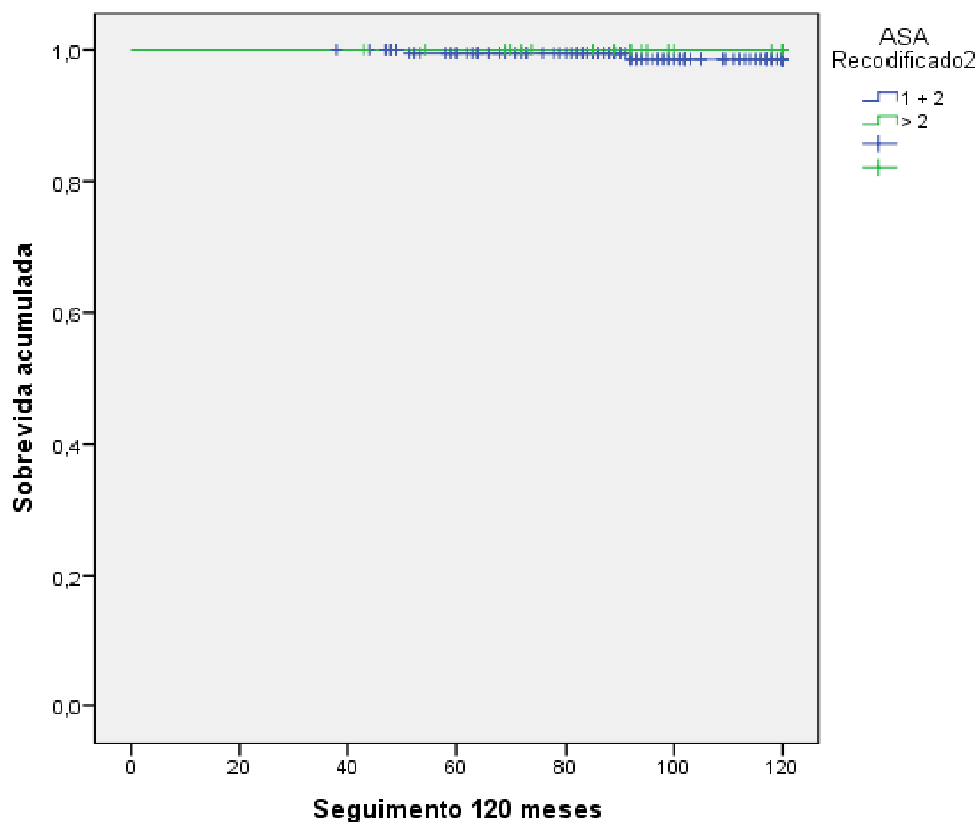


Figura 6 - Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses para 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1+2 e ASA 3

Dentre as variáveis clínicas avaliadas, somente o estágio clínico influenciou na SCE ($p < 0,01$).

Já dentre as variáveis patológicas, somente o escore de Gleason pós-operatório ($p < 0,01$) teve significância estatística na sobrevida câncer específica (Tabelas 17 e 18).

Tabela 17 - Probabilidade acumulada de sobrevida câncer específica em 10 anos de acordo com variáveis clínicas e PSA pré-operatório em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	SCE 10 ANOS (%)	p
Classificação ASA	1	31	100	0,85
	2	149	98,7	
	3	19	100	
ASA recodificada	1+2	180	98,9	0,65
	3	19	100	
Nível de PSA (ng/ml)	≤10	132	99,2	0,68
	>10	67	98,5	
Estádio clínico	T1c	129	100	0,01
	T2a	59	98,3	
	T2b	11	90,9	

SCE: sobrevida câncer específica

Tabela 18 - Probabilidade acumulada de sobrevida câncer específica em 10 anos de acordo com variáveis patológicas e grupo de risco de D'Amico em 199 pacientes submetidos à PR – Hospital A.C. Camargo

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	SCE 10 ANOS (%)	p
Escore de Gleason	≤6	128	100	< 0,01
	7	42	100	
	8	15	93,3	
	9	3	100	
	10	1	0	
Estádio patológico	T2	156	99,4	0,30
	T3	38	96,6	
	T4	5	100	
Grupo de risco	Baixo	94	100	0,07
	Intermediário	79	100	
	Alto	26	92,3	

SCE: sobrevida câncer específica

- **Análise multivariada**

Foram selecionadas as variáveis com significância estatística na análise univariada e aquelas com $p < 0,20$ para análise multivariada. (Tabela 8) Devido ao baixo número de eventos (duas mortes relacionadas ao tumor) não foi possível a realização da mesma.

Tabela 19 - Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada

VARIÁVEL	p
Estádio clínico	0,01
Escore de Gleason pós-operatório	<0,01
Classificação de risco de D'Amico	0,07

5.2.3 Sobrevida global

A taxa de sobrevida global foi de 96,5%. Houve 7 mortes no grupo de pacientes estudado, sendo 5 mortes por causas não relacionadas ao câncer e 2 mortes em decorrência da doença.

A curva de sobrevida global estimada em 120 meses está demonstrada na Figura 7.

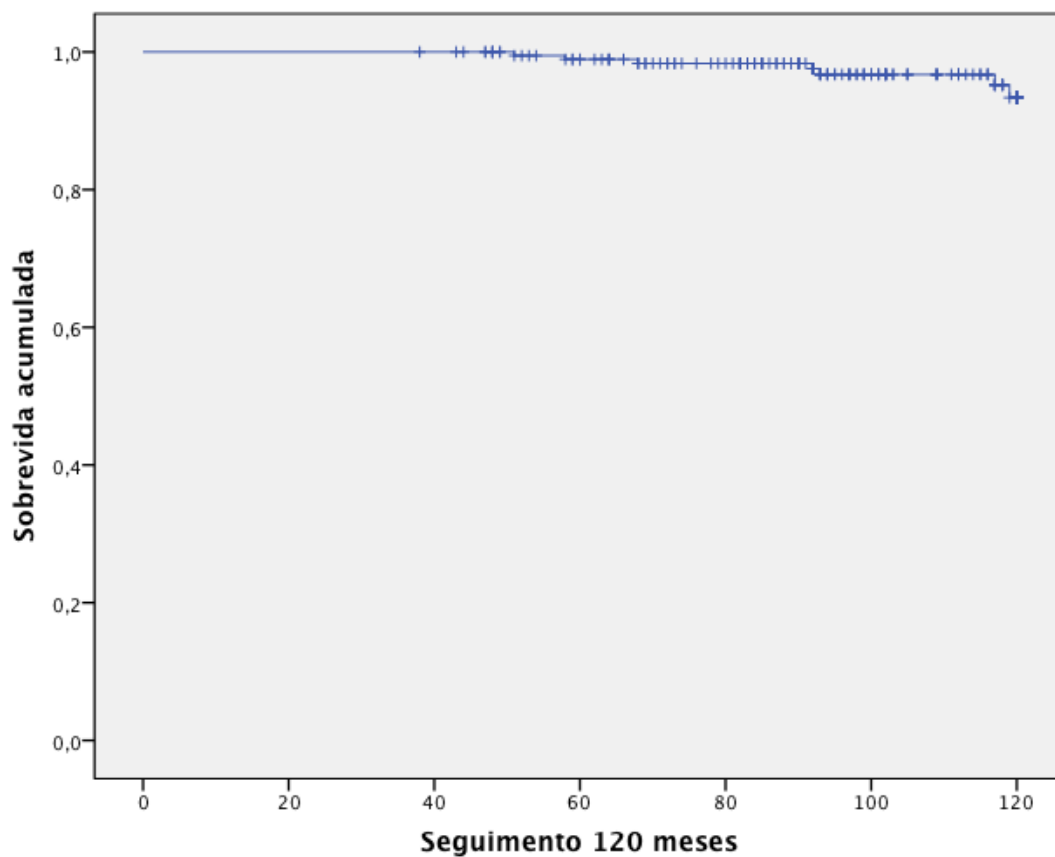


Figura 7 - Curva de sobrevida global em 120 meses em 199 pacientes submetidos à PR

A classificação de ASA não teve relação estatística significativa com a sobrevida global ($p=0,65$). Ao estratificarmos os pacientes em ASA 1+2 e ASA 3, também não houve significância estatística ($p=0,41$), (Figuras 8 e 9).

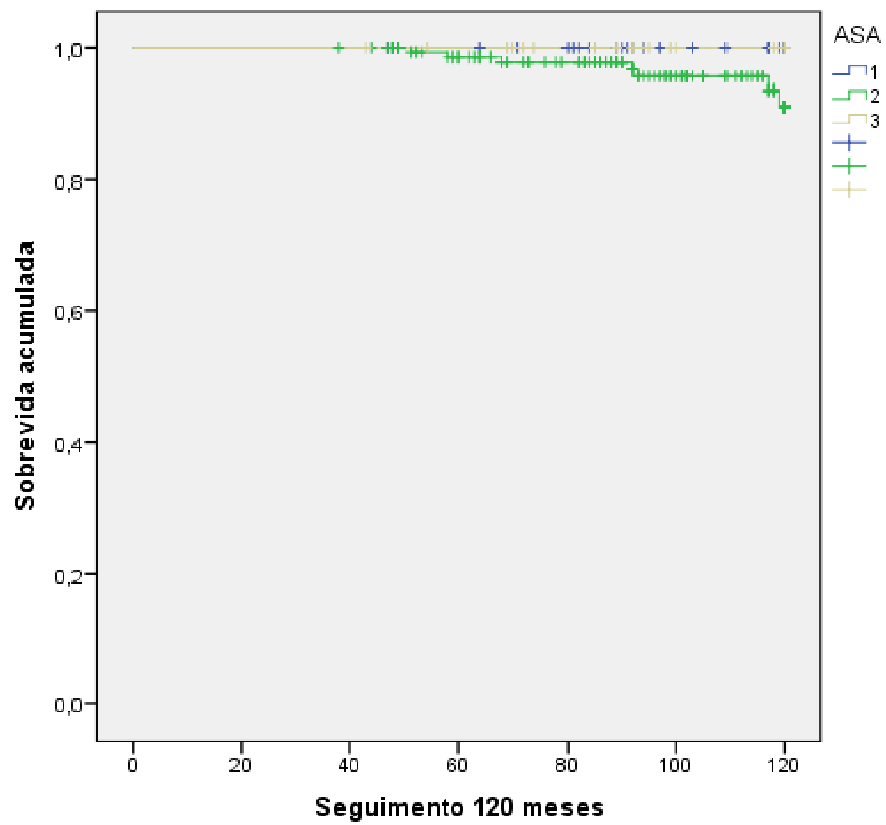


Figura 8 - Curva de sobrevida global em 120 meses em 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1, ASA 2 e ASA3

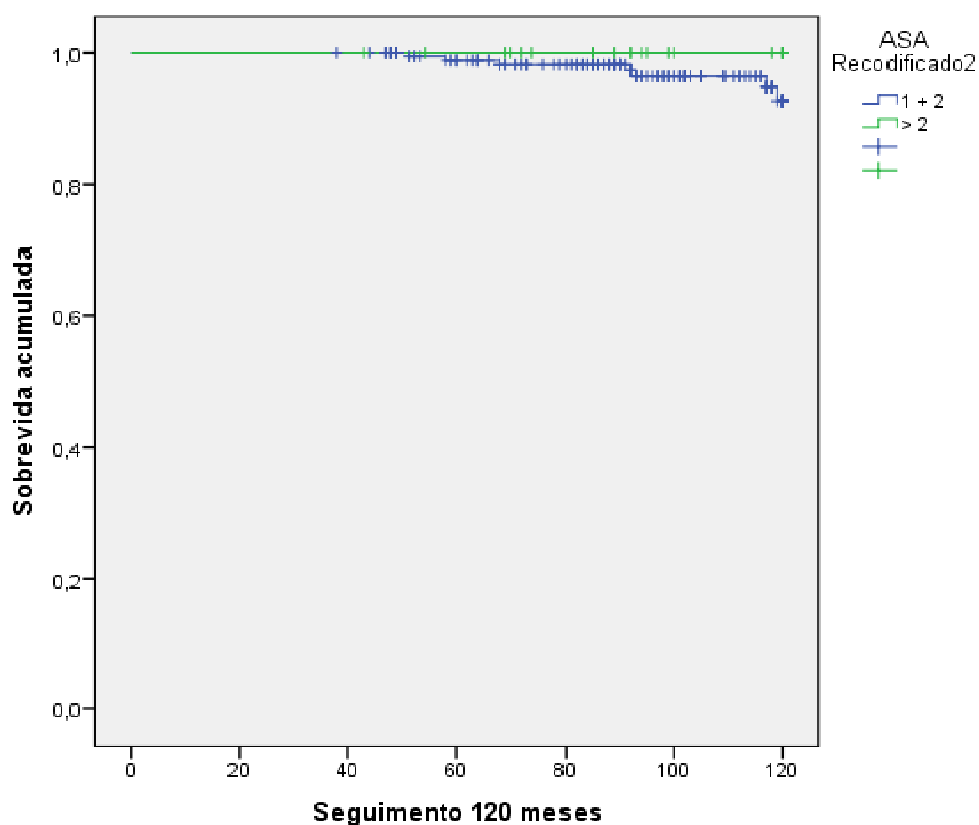


Figura 9 - Curva de sobrevida global em 120 meses em 199 pacientes submetidos à PR, estratificados em ASA 1+ 2 e ASA 3

Não se observou variáveis clínicas e laboratoriais que influenciaram a sobrevida global, conforme descrito na Tabela 20.

Tabela 20 - Probabilidade acumulada de sobrevida global em 10 anos de acordo com variáveis clínicas e PSA pré-operatório em 199 pacientes submetidos à PR - Hospital A.C. Camargo

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	SG 10 ANOS (%)	p
PSA pré-operatório (ng/ml)	≤10	132	97,7	0,27
	>10	67	94	
	1	31	100	
Classificação ASA	2	149	95,3	0,65
	3	19	100	
	1+2	173	96,1	
ASA recodificada	3	19	100	0,41
	T1c	129	96,1	
	T2a	59	98,3	
Estádio clínico	T2b	11	90,9	0,99

SG: sobrevida global

Já dentre as variáveis anatomopatológicas, a que influenciou na sobrevida global foi escore de Gleason ($p = 0,01$), conforme expresso na Tabela 21.

Tabela 21 - Probabilidade acumulada de sobrevida global em 10 anos de acordo com variáveis patológicas em 199 pacientes submetidos à PR– Hospital A.C. Camargo

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	SG 10 ANOS (%)	p
Escore de Gleason (pós-operatório)	4	3	100	0,01
	5	17	100	
	6	118	96,6	
	7	42	97,6	
	8	15	93,3	
	9	3	100	
	10	1	0	
Estádio patológico	T2a	49	95,6	0,96
	T2b	85	97,6	
	T2c	19	89,5	
	T3a	29	96,6	
	T3b	12	100	
	T4a	4	100	
	T4b	1	100	
Recidiva bioquímica	Sim	76	96,1	0,81
	Não	123	96,7	
Classificação de D’Amico	Baixo	94	97,9	0,18
	Intermediário	79	96,2	
	Alto	26	92,3	

SG: sobrevida global

• Análise multivariada

As variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada para SG bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20 foram selecionadas para a análise multivariada, estando listadas na Tabela 22.

No modelo multivariado com as variáveis selecionadas, não observamos nenhum fator independente para risco de óbito.

Tabela 22 - Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada

VARIÁVEL	P
Escore de Gleason (pós-operatório)	Gleason primário
	0,02
	Escore de Gleason
	0,01
Grupo de risco de D’Amico	0,18

6 DISCUSSÃO

6.1 ASPECTOS GERAIS

O CaP tem, frequentemente, história natural longa. Com o envelhecimento da população, mais casos da doença têm sido diagnosticados em pacientes idosos e, portanto, com mais comorbidades presentes (YANCIK 2005). Na ausência de terapia curativa (PR ou radioterapia), a sobrevida câncer específica em 20 anos é aproximadamente 20% (BILL-AXELSON et al. 2011) e por esse motivo, o National Comprehensive Cancer Network prostate cancer guideline sugere que o tratamento curativo seja indicado somente para pacientes com expectativa de vida superior a 10 anos; da mesma forma, o US Preventive Services task force sugere que homens com mais de 75 anos não se beneficiam de screening para CaP porque a minoria deles viverá mais de 10 anos (SCARDINO 2005). Alguns autores demonstraram benefício ao tratar pacientes selecionados com mais de 75 anos, especialmente aqueles com doença de alto risco; neste grupo de pacientes, a SCE e SLRB são piores quando comparados com homens com CaP baixo risco que permanecem sem tratamento (JOHANSSON et al. 2004). Homens mais idosos com doença de alto risco e submetidos a tratamento (PR ou radioterapia) apresentam SCE melhor do que os não tratados, e habitualmente falecem de outras causas não relacionadas ao CaP e/ou ao tratamento da doença (NEWSCHAFFER et al. 2000).

A maioria dos CaP diagnosticados hoje em dia são homens com mais de 65 anos e frequentemente são doenças de risco baixo ou intermediário (BRAWLEY

2012). Mais de 90% desses pacientes serão submetidos a tratamento curativo sem que isso aumente sua expectativa de vida, tendo em vista a evolução lenta e indolente deste câncer. O tratamento da doença tem impacto na sobrevida global dos pacientes mais jovens e aqueles com doença de alto risco (COOPERBERG et al. 2005). Tendo em vista a morbididade do tratamento do CaP, foram estabelecidos parâmetros que permitam definir com segurança quais os pacientes se beneficiarão ou não da cirurgia. Todos aqueles com doença de alto risco se beneficiam do tratamento. A média de idade dos pacientes avaliados na casuística foi de 61,38 anos, com a maioria dos casos de baixo risco. Apesar de os benefícios da PR serem bem estabelecidos para esse grupo de pacientes, ainda é controverso o papel da cirurgia em pacientes mais idosos. Muitos especialistas entendem que o custo-benefício da cirurgia é ruim, especialmente quando avaliado a sobrevida global em 10 anos. Além disso, a incidência de complicações cirúrgicas, necessidade de transfusão sanguínea e tempo de hospitalização parecem ser maiores nos pacientes idosos (TRINH et al. 2012).

Apesar de ser uma das doenças mais estudadas na literatura científica e com muitos fatores relacionados ao tumor sendo identificados como fatores prognósticos, poucos artigos foram publicados sobre o papel das comorbidades na evolução oncológica desse grupo de pacientes. Crescente importância tem sido dada a esta análise. BERGLUND et al. em 2011, estudaram retrospectivamente 77.500 pacientes com CaP e concluíram que as comorbidades têm influência direta na escolha do tratamento e estão associadas com maior mortalidade global e câncer específica. Entretanto, há dificuldade em determinar com precisão qual a real expectativa de vida do paciente diagnosticado com câncer. Além disso, os pacientes ainda

apresentam uma visão distorcida do real risco que o câncer representa e principalmente, dos benefícios da terapia curativa em relação à sobrevida. MOHAN et al. em 2009, demonstraram que pacientes com CaP localizado subestimam sua expectativa de vida sem tratamento para a doença e superestimam as vantagens da terapia curativa em relação à sua sobrevida. Sendo assim, uma estimativa segura da sobrevida global e câncer específica é primordial para definição terapêutica; isso dependerá, em parte, dos riscos inerentes ao tumor e dos riscos inerentes às comorbidades do paciente.

Em 2006, iniciou-se o “Metabolic syndrome and Cancer Project” (Me-Can), um amplo estudo multicêntrico para se avaliar o papel dos fatores da síndrome metabólica e seu impacto coletivo e individual no risco de desenvolver e morrer de câncer (STOCKS et al. 2010). Um dos braços desse estudo avaliou a correlação desta síndrome com risco de desenvolvimento e morte por CaP. A síndrome metabólica é constituída por resistência periférica à insulina, obesidade, hipertensão arterial, elevação nos níveis séricos de glicose e lipídeos. Alguns estudos já demonstraram associação fraca entre obesidade e CaP mas evidenciaram associação forte entre elevação de IMC e risco de morte por CaP (MACINNIS e ENGLISH 2006). No Me-Can, os autores não encontraram associação entre IMC, hipertensão arterial e elevação de colesterol e risco de CaP. Condizente com outros artigos publicados na literatura (RODRIGUEZ et al. 2005; KASPER e GIOVANNUCCI 2006), houve relação inversa entre diabetes melitus e elevação de triglicerídeos e risco de CaP, ou seja, os pacientes com elevação nos níveis de glicose e triglicerídeos apresentaram redução no risco de desenvolverem a doença. Apesar de não encontrarem correlação entre IMC e desenvolvimento de CaP, este estudo encontrou associação direta entre

obesidade e risco de progressão e morte pela doença (HÄGGSTRÖM et al. 2012). Este achado corrobora a hipótese já apontada por outros autores de que, apesar de não haver associação direta entre IMC e risco de desenvolver CaP, há forte correlação entre obesidade e risco de morte pela doença (CALLE et al. 2003).

6.2 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

Apesar da radioterapia ter sido estudada e indicada como opção para tratamento do CaP por YOUNG em 1922, e posteriormente aprimorada com a técnica de braquiterapia descrita por Flocks et al. em 1951, foi com a divulgação da prostatectomia retropúbica por Millin et al. em 1947 e a melhor definição das bases anatômicas e da técnica cirúrgica para realização da PR por Walsh, em 1983, que o tratamento do CaP sofreu uma grande revolução. Simultaneamente, com o advento e propagação do rastreamento com PSA como marcador de risco para CaP, houve uma grande explosão no interesse por diagnosticar e curar a doença. Com o aumento no número de PR realizadas em todo o mundo, houve aumento na incidência das complicações relacionadas à cirurgia e, obviamente, maior interesse dos urologistas em entender e minimizar sua ocorrência (WALSH 2007).

As complicações cirúrgicas são habitualmente de fácil diagnóstico, ocorrem no período pós-operatório imediato e tendem à resolução com o processo fibrótico local.

A PR é uma cirurgia desafiadora para os cirurgiões e historicamente associada a morbidades peri e pós-operatórias (WALSH 2007). A abordagem à próstata não é simples, em decorrência de sua localização retropúbica e por ser uma

glândula em íntimo contato com outros órgãos, como reto, bexiga e ureteres. Além disso, adjacente à próstata existe o feixe vâsculo-nervoso, que contém os nervos cavernosos, responsáveis pela ereção, além da vascularização arterial e venosa. Durante a cirurgia, a uretra é dissecada e seccionada, para posterior anastomose à bexiga. Portanto, os principais riscos imediatos inerentes ao procedimento são sangramento, fistula urinária e lesão de estruturas adjacentes. Disfunção erétil e incontinência urinária são complicações tardias, mas que causam impacto direto na qualidade de vida dos pacientes. Essas são as eventuais complicações que mais preocupam os pacientes ao optarem por tratamento cirúrgico.

Em nossa série, não houve associação entre a classificação ASA e nenhuma complicação cirúrgica. Porém observamos que a incidência de sangramento significativo foi de 13%, sendo a maioria deles em pacientes ASA 3. Este achado está próximo a valores descritos na literatura. LEPOR et al. em 2001, publicaram série com 1.000 pacientes operados pelo mesmo cirurgião, onde houve incidência de 9,7% de sangramento significativo. A razão mais plausível para que estes pacientes recebam mais hemotransusão se relaciona às comorbidades cardiovasculares, sendo que o anestesista é mais liberal para realizá-la, como medida para proteção isquêmica visceral, como miocárdio, rins e cérebro.

SCHMITGES et al. em 2012, avaliaram retrospectivamente 120.000 pacientes submetidos à PR entre 1998 e 2007, encontraram queda na taxa de transfusão sanguínea com o passar dos anos e este achado teve associação direta com a disseminação de técnicas minimamente invasivas para realização da cirurgia. Apesar de não haver dados consistentes na literatura de melhora na sobrevida oncológica de pacientes submetidos à PR por via laparoscópica ou robótica, assim

como em relação à disfunção erétil e incontinência urinária, vários estudos demonstraram os benefícios das técnicas minimamente invasivas em relação a sangramento intra-operatório e tempo de hospitalização (FICARRA et al. 2012).

A fístula urinária é uma das complicações precoces mais frequentes em pacientes submetidos à PR, com incidência variando entre 0,3 e 15% (LEPOR et al. 2001). Encontramos incidência de 8%, sendo que nenhum dos casos ocorreu em pacientes ASA 3.

Não há consenso na literatura quanto à definição de fístula urinária, sendo duas delas as mais aceitas: (1) extravasamento na cistografia em relação ao dia de pós-operatório; (2) saída de urina pelo dreno. A definição mais aceita é o extravasamento de contraste pela cistografia entre o terceiro e décimo quarto dia de pós-operatório.

A prevalência de extravasamento urinário é alta nos primeiros 10 dias de pós-operatório e tende a decrescer com o passar dos dias, sugerindo um importante papel do tempo na resolução da fístula. Após sete dias do pós-operatório, a incidência varia entre 28 e 25%, chegando próximo de 8% com três semanas da cirurgia (DALTON et al. 1989). Portanto, após esse período a anastomose vesico-uretral já se encontra totalmente cicatrizada e não há benefício em manter a sonda vesical por períodos maiores.

Alguns fatores podem predizer a ocorrência de fístula. Obesidade e insuficiência coronariana são relacionadas ao paciente e sangramento intra-operatório, por dificultar a visualização da uretra no momento da confecção da anastomose, são os mais frequentes. Habitualmente é de tratamento conservador e

está associada a maior incidência de incontinência urinária (RAMSDEN e CHODAK 2004).

A real incidência de complicações uretrais pós-PRR é difícil de ser determinada. Não há consenso entre os cirurgiões quanto ao diagnóstico de estenose de uretra bulbo-membranosa e estenose de colo vesical. As estenoses de uretra posterior são mais frequentes pós-PR, ocorrem habitualmente após 3 meses da cirurgia e em pacientes mais velhos (ELLIOTT et al. 2007). A incidência descrita nas principais séries da literatura varia de 0,4 a 32%. Na nossa casuística, houve 19 casos de estenose de uretra (9,5% de incidência), sendo que ocorreu somente um caso em paciente ASA 3. Esse achado é condizente com a série de 6.597 pacientes tratados de CaP, descrita por ELLIOTT et al., em 2007. Os autores encontraram incidência de 5,3% de estenose de uretra, sendo mais frequente após PR do que outros tipos de tratamento e teve associação direta com IMC e idade.

Não encontramos relação entre ASA e estenose de uretra provavelmente pelo pequeno número de pacientes da casuística avaliada. Mas os dados nos permitem supor que pode haver associação direta entre idade, e provavelmente comorbidades, com a ocorrência de complicações uretrais.

A disfunção erétil talvez seja a complicação mais temida pelos pacientes submetidos à PR. Sua real incidência não é bem definida, com séries variando entre 20 e 90% (KUNDU et al. 2004). Essa discrepância pode ser explicada por diferentes perfis demográficos da população estudada, variações nos questionários utilizados, tempo de seguimento após a cirurgia e dificuldade em definir disfunção sexual e qualidade da ereção. A descrição da técnica “nerve sparing” por WALSH e DONKER, em 1982, alterou a história desta cirurgia. Até então, a maioria dos

pacientes submetidos à PR ficavam impotentes. O melhor entendimento da abordagem à dupla camada da fáscia endopélvica (membrana prostática e membrana pélvica) e ao complexo dorsal do pênis, e a descoberta de que os nervos cavernosos localizam-se adjacentes à capsula e a porção prostática da fáscia endopélvica, permitindo a preservação do feixe vâsculo nervoso, proporcionaram melhora significativa nos índices de disfunção erétil. Após isso, o número de procedimentos aumentou em todo mundo e o estudo da disfunção erétil pós-PR tornou-se um grande desafio à comunidade científica.

Em nosso estudo, a incidência de disfunção erétil foi 71,4%, com média de seguimento de 62 meses. Dentre os pacientes ASA 3, 63,1% ficaram impotentes. Os nossos dados são condizentes com os achados em outras séries. CHIEN et al. em 2005, utilizando o mesmo critério aqui utilizado para definir disfunção erétil após a PR (capacidade de penetração, com ou sem inibidor de fosfodiesterase), encontrou incidência de 69%.

É bem determinada na literatura a dificuldade existente em se avaliar a qualidade da ereção antes do procedimento cirúrgico, já que muitos bancos de dados não dispõem desta informação (MULHALL 2009). Apesar do baixo número de pacientes avaliados, nossa série têm resultados semelhantes às demais e não encontramos associação com significância estatística entre comorbidades e disfunção erétil no pós-operatório. Sabe-se que pacientes mais velhos e com disfunção erétil pré-existente, assim como aqueles submetidos à PR sem preservação do feixe vâsculo nervoso estão mais sujeitos a impotência após a cirurgia, o que está diretamente associado à piora na qualidade de vida (RABBANI et al. 2000).

Incontinência urinária (IU) tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente submetido à PR. Não se sabe com exatidão a real incidência desta complicação, havendo grande disparidade na incidência de IU pós-PR reportada na literatura. É difícil encontrar uma divergência tão grande como esta em outros aspectos da cirurgia urológica. Isso pode ser explicado por três motivos: definição de IU pós-PR; seleção dos pacientes; diferenças na técnica cirúrgica. Um dos mais importantes fatores na análise da IU pós-PR é o tempo de seguimento. É bem conhecido na literatura que a continência melhora significativamente nos primeiros 24 meses de pós-operatório (EASTHAM et al. 1996), o que deixa claro a importância do tempo de seguimento para sua análise. No nosso estudo, houve incidência de 30,2% com média de tempo de seguimento de 100,2 meses. Não houve associação entre a classificação ASA e a ocorrência de IU. Hollabough et al. demonstraram que os nervos pélvico e pudendo emitem ramos para o esfíncter urinário externo e este achado serviu de base anatômica para a detecção por alguns autores de que a técnica “nerve sparing”, além de melhorar os índices de ereção no pós-operatório, melhoram também o grau de continência (WEI et al. 2000).

Com o aumento na expectativa de vida, a relação custo-benefício do tratamento cirúrgico imediato de pacientes com CaP em estádios precoces ainda é incerta. A elevada morbidade do procedimento cirúrgico e as frequentes complicações pós-operatórias precoces e tardias influenciam diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Portanto, uma seleção cuidadosa é particularmente importante para indicação de PR em pacientes idosos. Atualmente, estes pacientes vêm sendo mais operados pela confiança e experiência dos cirurgiões com a técnica operatória e pelo desejo pessoal dos pacientes para serem submetidos à PR, mesmo

sabendo das suas comorbidades e possíveis maiores complicações no pós-operatório imediato.

Sendo assim, as classificações de comorbidades podem e devem ser utilizadas para o planejamento terapêutico do paciente. Entretanto, ainda não há consenso na literatura sobre qual a melhor escala de avaliação e, principalmente, a melhor forma de utilizá-las. Quando essas classificações são usadas como ferramentas na tomada de decisão terapêutica, é fundamental que se verifique como e se elas são aplicáveis em cada situação clínica individual.

Este estudo apresenta alguns problemas. O número de pacientes estudados é pequeno e o grupo ASA 3 teve somente 19 pacientes. Entretanto, a proporção entre os grupos ASA 1+2 e ASA 3 foi semelhante às series maiores descritas na literatura. Mesmo nos estudos com mais doentes avaliados houve claramente a impressão de que pacientes clinicamente mais graves e/ou mais idosos evoluem pior do ponto de vista oncológico. ABDOLLAH et al. em 2011, compararam pacientes com CaP de baixo risco tratados com PR ou somente observados. A cirurgia diminuiu a possibilidade de morte por CaP nos pacientes mais velhos em 50%, quando comparados com os pacientes observados. Isso nos leva a crer que mesmo os pacientes mais idosos e habitualmente com mais comorbidades devem se beneficiar do tratamento cirúrgico.

Apesar de o maior tempo de seguimento nessa casuística ter sido de 12,4 anos e a média de tempo de seguimento ter sido de 8,3 anos, estudos que avaliem evolução oncológica em CaP devem ter preferencialmente 15 a 20 anos de seguimento para que conclusões mais seguras possam ser descritas. Além disso, analisamos casos de CaP diagnosticados até 2005, antes da revisão do score de

Gleason, quando alguns casos antes considerados como escore de Gleason 3 foram reclassificados como Gleason 4 (EPSTEIN et al. 2005).

6.3 SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA

A história natural da recorrência bioquímica após PR pode ser longa e variável. É importante que se ressalte que recorrência bioquímica não significa recorrência clínica da doença. Muitos pacientes que evoluem com elevação do PSA após a cirurgia não evoluirão para progressão clínica da doença (POUND et al. 1999).

Nosso grupo encontrou uma taxa de sobrevida livre de recorrência bioquímica de 61,8%. Coincidente com dados já descritos na literatura, estágio clínico e patológico (TOLLEFSON et al. 2012), escore de Gleason (LAVERY e DROLLER 2012) e classificação de risco de D'Amico (D'AMICO et al. 1998) associaram-se com maior incidência de recidiva bioquímica. Dos 19 pacientes ASA 3 avaliados, somente dois (10,5%) eram pacientes com doença de alto risco. Este achado corrobora ainda mais a influência da classificação ASA 3 na sobrevida livre de recorrência bioquímica.

Dentre os parâmetros clínicos avaliados, a classificação ASA e ASA recodificada estiveram relacionadas com menor sobrevida livre de recorrência bioquímica, tanto na análise univariada como na multivariada. Não há na literatura nenhum artigo que mostre associação entre classificação ASA e recorrência bioquímica pós-PR. Esse achado ainda tem explicação incerta. Sabidamente, pacientes com mais de 70 anos apresentam tumores biologicamente mais agressivos

e doenças localmente avançadas. KUNZ et al. em 2012, publicaram artigo que investigou o efeito da idade nas características tumorais, evolução oncológica e sobrevida de pacientes com mais de 70 anos. Apesar de a idade não ter se mostrado preditor independente de sobrevida, a doença foi mais agressiva nesse grupo de pacientes, e por este motivo, apresentaram pior sobrevida global e câncer específica. A melhor opção de tratamento para este grupo de pacientes ainda é motivo de discussão. Os pacientes com doença de alto risco normalmente falecem de complicações loco-regionais, com invasão de estruturas adjacentes pelo tumor. São esses os pacientes que necessitam de melhor controle local da doença e, portanto, a PR se impõe como melhor opção de tratamento (SPAHN et al. 2010).

A associação entre classificação ASA e evolução peri e pós-operatória em cirurgia geral já foi estudada. WOLTERS et al. em 1996, avaliaram 6.300 pacientes cirúrgicos e encontraram associação direta entre ASA e complicações peri e pós-operatórias. O risco de complicações pós-operatórias foi significativamente maior em pacientes ASA 3 e ASA 4.

Em uro-oncologia, a correlação entre ASA e evolução oncológica dos pacientes também já foi estudada. DE CASSIO ZEQUI et al. em 2010, avaliaram 145 pacientes submetidos a nefrectomia radical por carcinoma de células renais. Nesta série, a classificação ASA teve impacto na sobrevida câncer específica tanto na análise univariada como na multivariada.

Recentemente, BEROD et al. 2012 determinaram o impacto da classificação ASA na evolução de pacientes portadores de carcinomas uroteliais de trato urinário superior. Apesar de se tratar de uma doença rara, os autores avaliaram 554 pacientes

tratados cirurgicamente e novamente encontraram associação entre classificação ASA e sobrevida câncer específica.

RUSSO et al. em 2012, para determinar o impacto da idade na sobrevida câncer específica, avaliaram a evolução de pacientes com mais de 70 anos quando comparados com pacientes mais jovens. Neste estudo, só foram avaliados pacientes com escore de Gleason 6 e 7. O grupo com mais de 70 anos apresentou pior sobrevida câncer específica. A explicação para esse achado parece ser a presença de doença com escore de Gleason ≥ 8 na próstata de pacientes mais velhos, e portanto não identificada na biópsia.

Se levarmos em consideração o papel do sistema imunológico na defesa do organismo contra células tumorais e progressão da doença, teoricamente os pacientes com mais comorbidades apresentam um sistema imunológico mais frágil e, portanto, incapazes de combater a proliferação e progressão de células malignas. Outro fator importante é a exposição ambiental a fatores carcinogênicos. Na China, por exemplo, a incidência de CaP é menor do que 1/10 da incidência nos Estados Unidos (EUA). Quando populações chinesas migram para os EUA, ocorre uma dramática elevação na incidência da doença em gerações subsequentes. Isso nos leva a concluir que existe um papel significativo da exposição ambiental e/ou mudanças no estilo de vida que interferem diretamente na interação oncogene e o meio ambiente, promovendo maior carcinogênese. Obviamente indivíduos mais idosos estão mais sujeitos a estas interações oncogênicas com o meio ambiente e, portanto, mais susceptíveis a desenvolver CaP. Nas próstatas de indivíduos mais velhos ocorrem múltiplos pequenos focos de atrofia, o que indica baixa síntese de DNA, fato observado quando ocorre deprivação androgênica. Em consequência da queda nos níveis de androgênio,

todo epitélio prostático se atrofia, ocorrendo assim queda na síntese de DNA. Paradoxalmente, em algumas próstatas é possível que se observe ácinos com células epiteliais altamente estimuladas, situação essa associada a estímulo androgênico. Esse paradoxo foi desvendado em parte, quando se observou que essas células epiteliais apresentavam altas taxas de síntese de DNA; essas áreas de atrofia com proliferação celular estavam habitualmente associadas a áreas de inflamação prostática, o que ocasiona altos níveis de radicais livres de oxigênio, que são extremamente deletérios ao DNA. Um dos mecanismos mais frequentes de proteção celular à ação destruidora dos radicais livres é o aumento na síntese de glutathione S transferase pi (GSTPi). A maioria dessas células se protege através desse mecanismo. Entretanto, um pequeno grupo celular não é capaz de aumentar a síntese de GSTPi, expondo o DNA a danos que serão replicados e acumulados, levando ao processo inicial do aparecimento de neoplasia intra-epitelial (PIN), precursor do CaP (NELSON et al. 2003).

6.4 SOBREVIDA GLOBAL E CÂNCER ESPECÍFICA

No nosso grupo, a maioria dos pacientes foi classificada como ASA 2, sendo hipertensão arterial leve a comorbidade mais frequente. Este achado é condizente com outros artigos já publicados, que utilizaram a classificação de ASA para avaliar comorbidades em pacientes portadores de CaP (FROEHNER et al. 2003). Dentre os 7 pacientes que morreram, 71% foram por causas não relacionadas ao CaP e não houve correlação estatística significativa com a classificação ASA. Segundo o autor acima citado, a classificação ASA relaciona-se diretamente com sobrevida tardia de

forma mais significativa do que outros critérios de avaliação, como a classificação de risco cardíaco da New York Heart Association, que está associada a complicações precoces, relacionadas ao procedimento cirúrgico.

Em relação às variáveis patológicas, o escore de Gleason da peça cirúrgica teve influência significativa na SG e SCE. Mais de 45 anos após sua descrição original, o escore de Gleason permanece como um dos mais importantes preditores do comportamento biológico do CaP. Esta classificação, diferentemente da graduação usada para outras neoplasias sólidas, não leva em consideração alterações celulares isoladas típicas de células tumorais como tamanho do núcleo, agregação da cromatina, índice mitótico. O escore de Gleason se baseia na arquitetura glandular, sem levar em consideração alterações morfológicas individuais de cada célula. A quantidade de componente Gleason 4 ou 5 na peça cirúrgica influencia diretamente na recorrência bioquímica e na SCE (LAVERY e DROLLER 2012).

Em nosso estudo, diferenciamos três grupos da classificação ASA. Para análise estatística e melhor entendimento do comportamento clínico e oncológico de pacientes ASA 3, que foram o foco principal do estudo, dividimos os 3 grupos de ASA em dois grupos: ASA 1+2 e ASA 3. Assim como outros trabalhos que avaliaram classificação ASA, uma grande desproporção entre esses grupos foi encontrada. Há muito mais pacientes classificados com ASA 1 e 2 do que ASA 3, já que esta última classificação envolve pacientes com outras doenças associadas e que portanto habitualmente não se opta por tratamento cirúrgico (FROEHNER et al. 2011). Não encontramos associação entre classificação ASA e SCE. Dentre as variáveis clínicas avaliadas, o estágio clínico mostrou, na análise univariada, ser preditor de morte pela doença. Apesar de muitos estudos terem demonstrado o valor

prognóstico do escore de Gleason (SABOLCH et al. 2011), PSA (SPAHN et al. 2010) e outros achados das biópsias de próstata, o valor preditivo do estágio clínico ainda é incerto. TOLLEFSON et al. em 2012, estudaram o papel do estágio clínico na SCE em pacientes submetidos à PR. Foram avaliados 14.800 pacientes retrospectivamente, operados entre 1970 e 2008. Neste estudo, os autores demonstraram que quanto mais avançada é a doença, pior é a evolução do paciente, com progressão e morte por câncer. Ainda concluem os autores que o valor prognóstico do estadiamento clínico foi progressivamente maior com o passar dos anos, apesar da disseminação do screening com PSA.

7 CONCLUSÃO

Baseado no presente estudo a classificação ASA teve impacto na evolução oncológica de pacientes com CaP submetidos à PR. Os mesmos fatores relacionados ao tumor já descritos na literatura tiveram papel na evolução oncológica do nosso grupo de pacientes, o que valida ainda mais o achado de interferência das comorbidades na sobrevida livre de recorrência bioquímica e, por consequência, a sobrevida câncer específica.

Não houve impacto de comorbidades na incidência de complicações cirúrgicas imediatas ou tardias no grupo estudado.

Mesmo com as deficiências inerentes ao estudo retrospectivo, deixou-se claro a importância da avaliação pré-operatória das comorbidades na decisão terapêutica. Não é possível, somente com os dados aqui apresentados, afirmar que os pacientes com mais comorbidades evoluam pior do ponto de vista oncológico, mas nossos achados levantam essa possibilidade como real.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ASA] American Society of Anesthesiologists. **ASA physical status classification System-2011**. Available from: <URL:<http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>> [2012 jun 01].

Abdollah F, Sun M, Schmitges J, et al. Cancer-specific and other-cause mortality after radical prostatectomy versus observation in patients with prostate cancer: competing-risks analysis of a large North American population-based cohort. **Eur Urol** 2011; 60:920-30.

Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007**. Bethesda: National Cancer Institute; 2010. Available from: <URL:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/> [2012 jun 01].

Berglund A, Garmo H, Tishelman C, Holmberg L, Stattin P, Lambe M. Comorbidity, treatment and mortality: a population based cohort study of prostate cancer in PCBaSe Sweden. **J Urol** 2011; 185:833-9.

Berod AA, Colin P, Yates DR, et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. **BJU Int** 2012; 110:E1035-E1040.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. **N Engl J Med** 2011; 364:1708-17.

Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. **J Natl Cancer Inst Monogr** 2012; 2012:152-6.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **N Engl J Med** 2003; 348:1625-38.

Catalona W, Roehl KA, Antenor JA. Potency, continence, complications, and survival analysis in 3032 consecutive radical retropubic prostatectomies. **J Urol** 2002; 167:S625.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis** 1987; 40:373-83.

Chien GW, Mikhail AA, Orvieto MA, et al. Modified clipless antegrade nerve preservation in robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with validated sexual function evaluation. **Urology** 2005; 66:419-23.

Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Post PN, Razenberg PP. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the southeastern part of The Netherlands in 1993-1996. **J Clin Epidemiol** 1999; 52:1131-6.

Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. The changing face of prostate cancer. **J Clin Oncol** 2005; 23:8146-51.

da Costa WH. **Estudo do valor prognóstico e da expressão imuno-histoquímica das células-tronco tumorais, através do CD133 e CD44 em carcinoma de células renais.** São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Dalton DP, Schaeffer AJ, Garnett JE, Grayhack JT. Radiographic assessment of the vesicourethral anastomosis directing early decatheterization following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. **J Urol** 1989; 141:79-81.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **JAMA** 1998; 280:969-74.

de Cassio Zequi S, de Campos EC, Guimarães GC, Bachega W Jr, da Fonseca FP, Lopes A. The use of the American Society of Anesthesiology Classification as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. **Urol Int** 2010; 84:67-72.

Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al: Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. **J Urol** 1996; 156:1707-13.

Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. **J Urol** 2007; 178:529-34.

Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. **Am J Surg Pathol** 2005; 29:1228-42.

Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. **Eur Urol** 2012; 62:405-17.

Froehner M, Koch R, Litz R, Heller A, Oehlschlaeger S, Wirth MP. Comparison of the American Society of Anesthesiologists Physical Status classification with the Charlson score as predictors of survival after radical prostatectomy. **Urology** 2003; 62:698-701.

Froehner M, Hentschel C, Koch R, Litz RJ, Hakenberg OW, Wirth MP. Which comorbidity classification best fits elderly candidates for radical prostatectomy? **Urol Oncol** 2011; Apr 15. [Epub ahead of print].

Häggström C, Stocks T, Ulmert D, et al. Prospective study on metabolic factors and risk of prostate cancer. **Cancer** 2012; 118:6199-206.

Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. **JAMA** 2004; 291:2713-9.

Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2006; 15:2056-62.

Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. **J Urol** 2004; 172:2227-31.

Kunz I, Musch M, Roggenbuck U, Klevecka V, Kroepfl D. Tumour characteristics, oncological and functional outcomes in patients aged ≥ 70 years undergoing radical prostatectomy. **BJU Int** 2012 Sep 5.

Lavery HJ, Droller MJ. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? **J Urol** 2012; 188:1667-75.

Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. **J Urol** 2001; 166:1729-33.

MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. **Cancer Causes Control** 2006; 17:989-1003.

Marr PL, Elkin EP, Arredondo SA, Broering JM, DuChane J, Carroll PR. Comorbidity and primary treatment for localized prostate cancer: data from CaPSURE. **J Urol.** 2006; 175:1326-31

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2010 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Mohan R, Beydoun H, Barnes-Ely ML, et al. Patients' survival expectations before localized prostate cancer treatment by treatment status. **J Am Board Fam Med** 2009; 22:247-56.

Mulhall JP. Defining and reporting erectile function outcomes after radical prostatectomy: challenges and misconceptions. **J Urol** 2009; 181:462-71.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. **N Engl J Med** 2003; 349:366-81.

Newschaffer CJ, Otani K, McDonald KM, Penberthy LT. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison non prostate cancer cohort. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:613-21.

Pierorazio PM, Humphreys E, Walsh PC, Partin AW, Han M. Radical prostatectomy in older men: survival outcomes in septuagenarians and octogenarians. **BJU Int** 2010; 106:791-5.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. **JAMA** 1999; 281:1591-7.

Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. **J Urol** 2000; 164:1929-34.

Ramsden AR, Chodak GW. Can leakage at the vesico-urethral anastomosis be predicted after radical retropubic prostatectomy? **BJU Int** 2004; 93:503-6.

Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. **Am J Epidemiol** 2005; 161:147-52.

Russo AL, Chen MH, Aizer AA, Hattangadi JA, D'Amico AV. Advancing age within established Gleason score categories and the risk of prostate cancer-specific mortality. **BJU Int** 2012; 110:973-9.

Sabolch A, Feng FY, Daignault-Newton S, et al. Gleason pattern 5 is the greatest risk factor for clinical failure and death from prostate cancer after dose-escalated radiation therapy and hormonal ablation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2011; 81:e351-60.

Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. **BJU Int** 2006; 97:1234-41.

Scardino P. Update: NCCN prostate cancer Clinical Practice Guidelines. **J Natl Compr Canc Netw** 2005; 3 Suppl 1:S29-33.

Schmitges J, Sun M, Abdollah F, et al. Blood transfusions in radical prostatectomy: a contemporary population-based analysis. **Urology** 2012; 79:332-8.

Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, Golijanin D, Wu G. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. **Cancer** 2012; 118:3062-70.

Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. **Eur Urol** 2010; 58:1-7; discussion 10-1.

Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al: Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. **J Natl Cancer Inst** 2010; 102:950-8.

Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. **Clin Oncol** 2005; 23:7005-12.

Stocks T, Borena W, Strohmaier S, et al. Cohort Profile: the Metabolic Syndrome and Cancer project (Me-Can). **Int J Epidemiol** 2010; 39:660-7.

Tollefson MK, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Boorjian SA. The Impact of Clinical Stage on Prostate Cancer Survival Following Radical Prostatectomy. **J Urol** 2012; pii:S0022-5347(12)05555-3.

Trinh QD, Schmitges J, Sun M, et al. Open radical prostatectomy in the elderly: a case for concern? **BJU Int** 2012; 109:1335-40.

Tyritzis SI, Katafigiotis I, Constantinides CA. All you need to know about urethrovesical anastomotic urinary leakage following radical prostatectomy. **J Urol** 2012; 188:369-76.

Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. **J Urol** 1982; 128:492-7.

Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. **J Urol** 2007; 177:1632-5.

Wang R, Wood DP Jr, Hollenbeck BK, et al. Risk factors and quality of life for post-prostatectomy vesicourethral anastomotic stenoses. **Urology** 2012; 79:449-57.

Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence radical prostatectomy. **J Urol** 2000; 164(3 Pt 1):744-8.

Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. **Br J Anaesth** 1996; 77:217-22.

Yancik R. Population aging and cancer: a crossnational concern. **Cancer J** 2005; 11:437-41.

Young HH. Technique of radium treatment of cancer of the prostate and seminal vesicles. **Surg Gynecol Obstet** 1922; 34:93-8.