

Ricardo Ehlert – ISCMC; Rafael Dias da Cunha – ISCMC; Eduardo Wei Kin Chin– ISCMC; Aquiles Jose Fridichsen – ISCMC; Henrique Burger – ISCMC; João Dias Neto – ISCMC; Gabriel Bobato – ISCMC; Ary Adami Junior – ISCMC; João Carlos Schneider Michelotto - ISCMC

## Introdução e Objetivo

**Introdução:** A vigilância ativa é uma das formas preferenciais no tratamento do câncer de próstata de baixo risco. Entretanto, um número não desprezível de pacientes apresentam progressão da doença durante os primeiros anos de seguimento, sugerindo subestadiamento da doença na avaliação inicial.

**Objetivos:** Avaliar os fatores preditores de patologia desfavorável em pacientes com câncer de próstata de baixo risco. O objetivo secundário foi avaliar resultados oncológicos nos pacientes que apresentaram patologia favorável e desfavorável.

## Método

Análise retrospectiva longitudinal de pacientes submetidos a prostatectomia radical no serviço de Urologia do Hospital Santa Casa de Curitiba entre 1996 e 2019. De 585 pacientes, 249 casos com critérios de inclusão para CaP de baixo risco (Gleason < 7 e cT2a ou menor e PSA ≤ 10 mg/dl). O desfecho primário foi a presença de patologia adversa na peça cirúrgica após a prostatectomia radical, que foi definida como escore de Gleason (GS) ≥ 7 ou presença de extensão extra-prostática (≥ pT3) na peça cirúrgica. O desfecho secundário foi o resultado oncológico definido pela recidiva bioquímica (RBQ), sendo comparados os resultados dos pacientes com patologia favorável e desfavorável. A RBQ foi definida como 2 aumentos consecutivos do PSA acima de 0,2 ng/dL. Foram analisadas as variáveis idade, estadiamento clínico inicial, PSA total inicial, número de fragmentos retirados na biópsia, fragmentos acometidos, margem positiva na peça e recidiva bioquímica. As variáveis analisadas foram: PSA inicial, número de fragmentos na biópsia, número de fragmentos positivos e maior porcentagem de um único fragmento comprometido, estadiamento clínico e recidiva bioquímica.

## Figuras

Tabela 2 – Dados demográficos dos pacientes de BR submetidos a PR.

Variável	Total (n=249) Média (desvio padrão)	Patologia Inalterada (n=164) Média (desvio padrão)	Patologia Desfavorável (n=85) 34% Média (desvio padrão)	Valor de p*
Idade (anos)	61,5 (7,2)	60,6 (7,6)	63,2 (6,1)	0,006
PSATI (ng/mL)	6,2 (1,9)	5,91 (1,92)	6,75 (1,79)	0,001
Estadio Clínico				0,49
T1	130 (52%)	88 (54%)	42 (49%)	
T2	119 (48%)	76 (46%)	43 (51%)	
Número de fragmentos (n=204)	8,48	8,22	8,99	
Fragmentos Positivos	2,5 (1,7)	2,38 (1,6)	2,8 (1,96)	0,09
% fragmento acometido n=135	40,3% (27%)	37,4% (26%)	45,8% (28,2%)	0,08

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento patológico, escore de Gleason e positividade da margem cirúrgica.

Estadio Patológico	Patologia Inalterada	Patologia Desfavorável	Valor de p
T2	164	53 (62%)	
≥ T3*	0	32 (38%)	
*Obs: Um paciente com pT3b e um com pT4 foram incluídos em ≥ T3			
Gleason ≤ 6	164	19 (22%)	
7	0	62 (73%)	
≥ 8	0	4 (5%)	
Margem Positiva n=30 (12,2%)	1 (0,6%)	29 (35%)	0,000

Tabela 4 – Análise multivariada dos fatores preditores de patologia desfavorável.

Variável	OR (95% CI)	Valor de p
Idade (anos)	1,04 (1 – 1,08)	0,04
PSA (ng/ml)	1,23 (1,06 – 1,43)	0,006
Estadio Clínico		
T1	Ref	0,5
T2	1,2 (0,7 – 2,07)	

Tabela 5 – Análise multivariada dos fatores preditores de patologia desfavorável incluindo o número de fragmentos positivos na biópsia.

Variável	OR (95% CI)	Valor de p
Idade, anos	1,04 (0,99 – 1,09)	0,07
PSA (ng/ml)	1,28 (1,08 – 1,52)	0,003
Estadio Clínico		
T1	Ref	0,23
T2	1,45 (0,79 – 2,65)	
Fragmentos Positivos	1,12 (0,95-1,33)	0,16

## Resultados

A idade média no momento da prostatectomia radical foi de 61,5 anos (variou de 42 a 76 anos). O tempo médio de seguimento desde o diagnóstico foi de 4,66 anos (máximo de 13 anos), setenta e cinco pacientes acompanharam por mais de 5 anos. A distribuição dos pacientes por idade, PSA, estadiamento clínico e patológico, número de fragmentos na biópsia e tempo de seguimento está demonstrado na tabela 2. Pacientes que apresentaram patologia desfavorável após a prostatectomia radical apresentavam idade mais avançada (60,6 anos vs. 63,2 anos, p=0,006) e com PSA inicial mais elevado (5,91 ng/mL vs. 6,75 ng/mL, p=0,001). Quarenta e oito por cento dos pacientes apresentavam nódulo palpável na próstata (estadio clínico T2), sendo que presença de doença palpável não foi diferente entre os pacientes com patologia desfavorável. Em nosso estudo, o número de fragmentos comprometidos e a porcentagem do fragmento acometido também não apresentaram diferença estatística entre os grupos. Na análise multivariada, o valor inicial do PSA foi o único fator preditivo para presença de subestadiamento na biópsia inicial independentemente da idade, estadiamento clínico ou do número de fragmentos acometidos. A margem positiva está intimamente relacionada com patologia desfavorável, e ocorreu principalmente quando a doença não estava órgão confinada. No grupo de pacientes com patologia desfavorável, a maioria mostrou apresentar doença restrita a próstata (T2) e escore de Gleason 7. Dos 249 pacientes, 242 pacientes apresentavam pelo menos 2 meses de seguimento, permitindo análise de recorrência bioquímica. Desses pacientes, 7 apresentaram RBQ. O perfil desses pacientes foi semelhante, cinco deles apresentavam Gleason 7, doença não confinada ao órgão e margens positivas. O tempo médio de seguimento para os pacientes sem recidiva foi de 45 meses. A sobrevida livre de RBQ, de todos os pacientes, em 2 e 5 anos foi de 99% e 95%, respectivamente. Dos pacientes com patologia favorável a sobrevida livre de RBQ em 2 anos foi de 100% e 98% em 5 anos. Enquanto os pacientes com patologia desfavorável apresentaram sobrevida livre de RBQ de 98% em 2 anos e 90% em 5 anos. (log-rank test p=0,01).

## Conclusão

Os resultados deste trabalho nos permitem concluir que a idade e o valor do PSA são fatores preditores de patologia desfavorável naqueles pacientes elegíveis para VA. Dessa forma, pacientes mais jovens seriam melhores candidatos para VA. Além disso, o estadiamento clínico e o número de fragmentos positivos na biópsia não teve relação com a elevação do estadiamento. Entretanto, os dados devem ser avaliados com cuidado, visto ser um estudo retrospectivo e que durante esse período ocorreu alteração na classificação do GS e do número de fragmentos obtidos nas biópsias, apesar de apresentar boa correspondência com a literatura. Podemos inferir que os pacientes em VA com maior idade e PSA estão sob risco de subestadiamento, nos quais poderiam ser realizados testes adicionais como dPSA, PSA<sub>at</sub>, RNMmp e a localização cumulativa de câncer para melhor estratificação e conduta. Embora o resultado oncológico no grupo de baixo risco seja melhor, não difere muito do grupo com patologia desfavorável ao longo dos 5 anos de observação do presente estudo (98% vs. 90%).

## Referências

- Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. 2017. doi:10.1056/NEJMoa1615869
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1995, 154:131-8;
- Ribas EF, Rocha ALM, Ehlert R, Kamei DJ, Suzuki TT, Pereira BRG, Sanvido LV, Cintra FH, Chin EWK, Machado C, Adami AJ. Mudança na indicação de prostatectomia radical de acordo com a estratificação pré-operatória de prognóstico de risco entre 1996 e 2017 em um hospital brasileiro. Int Braz J Urol. 2019 (Supl. 1); 45: 406-466