

Fatores anatomopatológicos preditivos para recorrência bioquímica do câncer de próstata após prostatectomia radical

Anatomopathologic factors predicting prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy

Paulo Eduardo Goulart Maron¹, Matheus Pereira Vieira¹, André Costa-Matos², Fernando Korkes³, Roni de Carvalho Fernandes⁴, Celso de Oliveira⁵, Marjo Deninson Cardenuto Perez⁶

Resumo

Objetivos: Definir os fatores anatomopatológicos implicados em um maior risco de recorrência bioquímica do câncer de próstata após prostatectomia radical na casuística do Serviço de Urologia da Santa Casa de São Paulo. **Materiais e Métodos:** Estudo observacional, com delineamento longitudinal retrospectivo, onde foram analisados os prontuários de 106 pacientes, com idade variando entre 49 e 80 anos, que foram submetidos à prostatectomia radical para o tratamento do câncer de próstata localizado, entre 1996 e 2006, com um tempo de seguimento mínimo de 2 anos. Recorrência bioquímica foi definida como dois valores de PSA pós-operatório acima de 0,2 ng/ml. Foram estudadas as peças cirúrgicas e relacionadas ao conceito de recidiva. Para análise estatística foram utilizados os testes t de Student e qui-quadrado. O valor de p considerado como significativo foi <0,05. **Resultados:** Verificou-se que presença de invasão da cápsula prostática (72% "vs" 40,6%, p=0,008), ou vesículas seminais (86,7% "vs" 42,9%, p = 0,002), além da presença de margem cirúrgica comprometida (69% vs 29,8%, p=0,001) foram preditores de recidiva de acordo com o conceito de recorrência bioquímica. Presença de invasão

angiolinfática e perineural e o acometimento de linfonodos não se relacionaram com o risco de recorrência do câncer de próstata. **Conclusão:** O risco de recorrência bioquímica do câncer de próstata pode ser estimado de forma precoce a partir do estudo da peça cirúrgica. Embora a presença de PSA detectável no pós operatório tenha tido melhor correlação quanto ao prognóstico, algumas variáveis anatomopatológicas também predizem maior chance de recidiva.

Descritores: Neoplasias da próstata, Recidiva, Antígeno prostático específico, Prostatectomia, Prognóstico

Abstract

Objectives: to define the pathologic factors associated with increased risk of prostate cancer biochemical recurrence following radical prostatectomy in the experience of the Division of Urology, Santa Casa Medical School, São Paulo. **Methods:** observational with a longitudinal retrospective study that analyzed the charts of 106 patients, aged between 49 and 80, who underwent radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer between 1996 and 2006, with a minimal follow up of 2 years. Biochemical recurrence was defined as two postoperative PSA values higher than 0.2 ng / ml. Surgical specimens have been evaluated and related to the concept of recurrence. Statistical analysis was performed using the Student t and the chi-square tests. The p value considered significant was <0.05. **Results:** The involvement of prostatic capsule (72% "vs" 40.6%, p = 0.008), seminal vesicles invasion (86.7% "vs" 42.9%, p = 0.002), and the presence of positive surgical margins (69% vs 29.8%, p = 0.001) were predictors of biochemical relapse. The presence of angio-lymphatic invasion, perineural and lymph node involvement were not related with the risk of biochemical recurrence of prostate cancer. **Conclusion:** The risk of biochemical recurrence of prostate cancer can be estimated through pathologic findings. Although a detectable postoperative PSA had a better correlation in terms of prognosis, some pathological variables also predict a greater chance of recurrence.

Key words: Prostatic neoplasms, Recurrence, Prostate-specific antigen, Prostatectomy, Prognosis

1. Médico-residente do 2º ano de Cirurgia Geral do Departamento de Cirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

2. Médico-residente do 3º ano de Urologia do Departamento de Cirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

3. Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC

4. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Cirurgia - Disciplina de Urologia

5. Instrutor de Ensino da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Cirurgia - Disciplina de Urologia

6. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – do Departamento de Cirurgia - Disciplina de Urologia

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Cirurgia. Serviço de Urologia
Endereço para correspondência: Paulo Eduardo Goulart Maron. Rua Martinico Prado, 142, apt. 112 - Vila Buarque – 01224-010 - São Paulo – SP – Brasil. E-mail: paulomaron@hotmail.com.

Introdução

O câncer de próstata ocupa o sexto lugar em ordem de frequência no mundo e é o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total dos cânceres. A taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos comparados aos países em desenvolvimento. Mais que qualquer outro tipo, este é considerado o câncer da terceira idade, uma vez que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. No Brasil, em 2008 foram estimados 49.530 casos, com incidência de 52 casos para cada 100.000 habitantes. Destes, 13.310 pertencem ao estado de São Paulo com 4.170 apenas na capital. Com esses números, representa a neoplasia maligna mais frequente em todas as regiões do país excluindo os cânceres de pele não melanoma¹. Nos Estados Unidos, são diagnosticados cerca de 200.000 pacientes com câncer de próstata anualmente².

Com o advento do antígeno prostático específico (PSA) como instrumento de rastreamento, os custos com o tratamento do câncer de próstata aumentaram em 3 a 10 vezes. Este aumento é devido ao maior número de indivíduos sendo rastreados pelo PSA, com maior número de biópsias realizadas e maior oferta de tratamento para os cânceres confirmados^{3,4}. Sua utilização iniciou-se na década de 80 e desde então tem sido aplicado como instrumento diagnóstico. Foi responsável por aumentar a taxa de prostatectomia radical (PTR) de tal forma, que entre 1988 e 1992, elevou-se mais que o dobro o número deste procedimento². Dentre as diferentes modalidades utilizadas para o tratamento do câncer de próstata localizado, a PTR apresenta melhores resultados na redução da mortalidade câncer específico e progressão local e sistêmica da doença, de acordo com estudos randomizados publicados⁵.

Após a prostatectomia radical é esperado que o nível de PSA torne-se indetectável, o que é definido como valores menores que 0,1ng/ml (< 0,04 ng/ml no nosso serviço) dentro de duas a quatro semanas². Apesar disso, 40% dos pacientes submetidos a tratamento com finalidade curativa para doença localizada, apresentarão elevação do PSA na ausência de sinais clínicos ou radiológicos de recidiva. Têm-se então o conceito de recidiva bioquímica, caracterizada na maior parte da literatura como duas dosagens acima de 0,2ng/ml após 30 dias do procedimento. Numa pequena parcela de pacientes esta elevação se deve a tecido benigno residual, porém valores mais elevados e com subsequente aumento são indicativos de doença residual, local ou metastática⁶. O valor do PSA pós-operatório, o grau de diferenciação celular segundo o escore de Gleason e as características anatomopatológicas da peça cirúrgica têm sido citados

como preditores de recidiva tumoral. Dentre todos os fatores, o PSA pós operatório têm sido correlacionado como o principal preditivo de recidiva e na distinção entre recidiva local ou sistêmica⁶. Presença de invasão da cápsula prostática, das vesículas seminais, margens cirúrgicas comprometidas, invasão angiolinfática e/ou perineural e o acometimento de linfonodos têm sido alvo de estudos, e são o enfoque deste trabalho.

Objetivos

Analisar fatores anatomopatológicos e definir aqueles implicados em um maior risco de recorrência bioquímica após prostatectomia radical de acordo com a casuística da disciplina de Urologia da Santa Casa de São Paulo.

Material e Métodos

Tipo e delineamento do estudo

Este é um estudo do tipo observacional com delineamento longitudinal retrospectivo.

População, local, período, amostra

Foram analisados os prontuários de 106 pacientes, com idade variando entre 49 e 80 anos, que foram submetidos à prostatectomia radical para o tratamento do câncer de próstata localizado, entre 1996 e 2006, no Serviço de Urologia da Santa Casa de São Paulo. Todos os pacientes tiveram um tempo de seguimento mínimo de 2 anos.

Variáveis estudadas

Foram analisados dados referentes à idade dos pacientes, nível de PSA pós-operatório (obtido após 30 dias da cirurgia, a cada três meses nos dois primeiros anos, e a cada seis meses nos anos subsequentes) e o estudo anatomo-patológico do espécime cirúrgico.

A idade registrada foi o número de anos completos no momento da cirurgia. Recorrência bioquímica foi definida como dois valores de PSA pós-operatório acima de 0,2 ng/ml. Quanto ao resultado anatomo-patológico, foram consideradas as informações referentes à presença de margens cirúrgicas comprometidas, presença de invasão angiolinfática ou perineural, invasão da cápsula prostática ou das vesículas seminais e presença de linfonodos comprometidos.

Análise estatística

Para análise das variáveis contínuas, foi utilizado o teste *t* de Student. Ao analisar a associação entre duas

Tabela 1

Relação entre achados anatomopatológicos e recorrência bioquímica do câncer de próstata.

Achados Anatomopatológicos		Recorrência bioquímica (PSA>0,2ng/ml)		X ² p
		Sim	Não	
Invasão de vesículas seminais	Sim	13 (86,7%)	2 (13,3%)	0,002
	Não	33 (42,9%)	44 (57,1%)	
Invasão perineural	Sim	24 (54,5%)	20 (45,5%)	0,109
	Não	14 (36,8%)	24 (63,2%)	
Invasão angiolinfática	Sim	10 {62,5%}	6 {37,5%}	0,108
	Não	27 {40,3%}	40 (59,7%)	
Linfonodos comprometidos	Sim	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,108
	Não	40 (47,6%)	44 (52,4%)	

Tabela 2

Relação entre margem comprometida no anatomopatológico e recorrência bioquímica do câncer de próstata.

Achados Anatomopatológicos		Recorrência bioquímica (PSA>0,2ng/ml)		X ² p
		Sim	Não	
Invasão da capsula	Sim	18 (72%)	7 (28%)	0,008
	Não	26 (40,6%)	38 (59,4%)	
Margem uretral Acometida	Sim	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,006
	Não	30 (40,5%)	44 (59,5%)	
Margem vesical acometida	Sim	3 (50%)	3 (50%)	0,830
	Não	42 (54,5%)	35 (45,5%)	
Margem cirúrgica comprometida	Sim	20 (69%)	9 (31%)	0,001

variáveis nominais, utilizou-se o teste do qui-quadrado. O valor de p considerado significativo foi <0,05.

Resultados

A idade média dos pacientes foi de 64±6,8 anos (49-80). O seguimento médio foi de 47 meses, com mínimo de 2 anos.

Os resultados encontrados estão expostos nas Tabelas 1 e 2.

Discussão

Cerca de um terço dos pacientes com câncer de próstata localizado apresentam recidiva do antígeno prostático específico (PSA) após terem sido submetidos a tratamento cirúrgico curativo. Variáveis clínicas e anatomopatológicas que incluem a graduação histológica de Gleason, a extensão extraprostática do tumor, o comprometimento de vesículas seminais e o *status* das margens cirúrgicas no pós-operatório ajudam a prever os pacientes com maior chance de recidiva⁶.

Está definido e bem estabelecido na literatura mundial que pacientes com estadiamento patológico pT3a (invasão da cápsula prostática) ou pT3b (invasão de vesículas seminais) apresentam um maior risco de recorrência bioquímica. Neste estudo houve relação estatisticamente significativa entre o risco de recidiva

da doença e a presença de doença extraprostática. Em recente trabalho publicado, Jayachandran et al⁷ concluem que a presença de doença extraprostática aumenta substancialmente o risco de recidiva bioquímica.

A importância da invasão microscópica das margens cirúrgicas como fator prognóstico independente ainda permanece controversa. Alguns estudos como o de Poulos et al⁸ e Emerson et al⁹ demonstraram a relação entre a presença de margens cirúrgicas comprometidas e o risco de recorrência bioquímica do câncer de próstata. Por outro lado, outros trabalhos como o realizado por Zhou et al¹⁰ não demonstraram esta relação. No presente estudo, a invasão das margens cirúrgicas foi fator de risco independente. Porém, analisando individualmente a presença de margem uretral e vesical positiva, observou-se que esta última não teve relação com o risco de recorrência da doença. No trabalho de Sofer et al¹¹ os autores concluem que em pacientes com câncer de próstata localizado e margens cirúrgicas comprometidas, a progressão bioquímica não se deve a um local específico de margem positiva, porém múltiplas margens positivas estão associadas com um risco significativamente elevado de recorrência da doença. Isto explica o resultado observado no presente estudo, ao se analisar individualmente o tipo de margem comprometida, uma vez que não foi levado em consideração o número de margens positivas.

Na literatura os trabalhos que analisam a invasão angiolinfática e do espaço perineural ainda permanecem sem obter resposta quanto ao valor prognóstico para recidiva do câncer. Na análise apresentada não foram observadas significância estatística de ambos os aspectos avaliados. De acordo com de la Taille et al¹² a biópsia pré operatória com invasão perineural seria considerado fator independente de elevação do PSA pós prostatectomia radical. De fato, são necessários mais estudos bem elaborados para melhor avaliação dessas variáveis. A presença de linfonodos comprometidos no presente estudo não se correlacionou com recidiva tumoral, contrariamente ao que mostra a maioria dos trabalhos nessa linha de pesquisa, ilustrado por Herman et al¹³ no estudo clássico do seu nomograma. Cordon-Cardo et al¹⁴ definem tal variável como principal fator preditor de recorrência bioquímica dentre os seguintes aspectos clínico-patológicos: status linfonodal, margens, score de Gleason e invasão de vesículas seminais. Após o uso do PSA como vigilante do câncer de próstata, reduziu-se consideravelmente o número de pacientes operados que apresentam acometimento linfonodal no estadiamento¹⁵, fato que corrobora com a pequena amostra com linfonodos positivos neste estudo, influenciando no resultado encontrado.

Com estes conceitos, terapias multimodais com radioterapia e hormonioterapia, podem ser consideradas precocemente, a fim de permitir um maior tempo livre de doença, e neste sentido, aumentar a sobrevida global dos pacientes.

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- 1 – A presença de doença extraprostática (invasão da cápsula ou das vesículas seminais), além de margens cirúrgicas positivas, relacionou-se com um maior risco de recorrência bioquímica do câncer de próstata.
- 2 – A presença de múltiplas margens cirúrgicas comprometidas, mais do que um sítio específico, foi fator de risco independente.
- 3 – Variáveis anatomopatológicas como invasão angiolinfática ou perineural, além da presença de linfonodos comprometidos na peça cirúrgica, não se relacionaram com maior recorrência da doença.
- 4 – Achados anatomopatológicos pós prostatectomia radical – cirurgia curativa – podem prever recidiva tumoral. Isto implica em considerar terapia complementar precoce para maior sobrevida livre de doença.

Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. [on line] Rio de Janeiro: INCA; 2007. Disponível em: www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1793 [22 set. 2009].
2. Fonseca RP, Fernandes Junior AS, Lima VS, Lima SSS, Castro AF, Lins e Horta H, et al. Recidiva bioquímica em câncer de próstata: artigo de revisão. *Rev Bras Cancerol*. 2007; 53:167-72.
3. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, Gosselaar C, van der Kwast TH, Bangma CH et al. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol*. 2006; 50:475-82.
4. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RCN, Gosselaar C, Bangma CH, et al. Early detection of prostate cancer in 2007: Part 1: PSA and PSA Kinetics. *Eur Urol*. 2008; 53: 468-77.
5. Dall'Oglio MF, Nadalin W, Vaz FP, Arruda HO, Gouvêa e Silva ECC. Câncer de Próstata localizado: tratamento. [on line] Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2006. Disponível em: www.projetodiretrizes.com.br [23 set. 2009].
6. Sadi MV, Wroclawski ER, Fonseca CEC, Fonseca Filho LL, Billis A. Câncer de próstata localizado: progressão bioquímica (PSA) após tratamento. [on line] Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia e Sociedade Brasileira de Patologia; 2006. Disponível em: www.projetodiretrizes.com.br [25 set. 2009].
7. Jayachandran J, Bañez L, Levy D, Aronson W, Terris M, Presti Jr J, et al. Risk Stratification for biochemical recurrence in men with positive surgical margins or extracapsular disease after radical prostatectomy: results from the SEARCH Database. *J Urol*. 2008; 179:1791-6.
8. Poulos CK, Koch MO, Eble JN, Daggy JK, Cheng L. Bladder neck invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Cancer*. 2004; 101:1563-8.
9. Emerson RE, Koch MO, Jones TD, Daggy JK, Juliar BE, Cheng L. The influence of extent of surgical margin positivity on prostate specific antigen recurrence. *J Clin Pathol*. 2005; 58: 1028-32.
10. Zhou M, Reuther AM, Levin HS, Falzarano SM, Kodjoe E, Myles J, et al. Microscopic bladder neck involvement by prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens is not a significant independent prognostic factor. *Mod Pathol*. 2009; 22: 385-92.
11. Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol*. 2002; 167: 2453-6.
12. de la Taille A, Rubin MA, Bagiella E, Olsson CA, Buttyan R, Burchardt T et al. Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? *J Urol*. 1999; 162: 103-6.
13. Herman CM, Kattan MW, Ohori M, Scardino PT, Wheeler TM. Primary gleason pattern as a predictor of disease: progression in gleason score 7 prostate cancer – a multivariate analysis of 823 men treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 657-60.
14. Cordon-Cardo C, Kotsianti A, Verbel DA, Teverovskiy M, Capodici P Hamann S, et al. Improved prediction of prostate cancer recurrence through systems pathology. *J Clin Invest*. 2007; 117: 1876-83.
15. Khalil W, Paiva C, Antunes A, Krebs R, Arruda H, Srougi M, et al. A linfadectomia pélvica deve sempre ser realizada no câncer de próstata localizado? [on line] São Paulo: Sinopse de Urologia, 2006 (4): 100 – 4. Escola Paulista de Medicina. Disponível em: www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3415 [25 set. 2009].

Trabalho recebido: 05/05/2010

Trabalho aprovado: 20/07/2010