

AValiação CLÍNICA DOS FATORES PREDITIVOS DE RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL EM PACIENTES COM CâNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO¹

CLINIC ASSESSMENT OF THE PREDICTIVE FACTORS OF BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS PRESENTING LOCALIZED PROSTATE CANCER

Aluizio Gonçalves da FONSECA², Fábio do Nascimento BRITO³ e Antônio Augusto Pinto FERREIRA³

RESUMO

Objetivo: avaliar os fatores preditivos de recorrência bioquímica após prostatectomia radical em pacientes com câncer de próstata localizado. **Método:** estudo retrospectivo, de coorte, realizado com participação de 99 pacientes registrados em dois ambulatorios particulares de urologia na cidade de Belém-PA, período de agosto de 1996 a novembro de 2006. A análise de sobrevivência do risco proporcional de Cox foi aplicada para avaliação multivariada e univariada. **Resultados:** 34,3% pacientes apresentaram recidiva bioquímica; na análise multivariada e univariada, a margem comprometida gerou p-valor de 0.0478 e 0.0002, respectivamente; as outras variáveis não foram significativas. **Conclusão:** o comprometimento da margem cirúrgica foi o único fator independente para a recidiva bioquímica.

DESCRITORES: câncer de próstata, recidiva, prostatectomia.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata representa importante incidência mundial. Nos Estados Unidos da América, é a neoplasia maligna mais diagnosticada nos homens¹, sendo a segunda causa de morte por câncer entre a população masculina².

Nesse contexto, a utilização do PSA nos pacientes com câncer de próstata tornou possível a identificação de um grupo de pacientes que, após serem submetidos à prostatectomia radical, apresentam elevação do PSA na ausência de sinais clínicos ou radiológicos de recidiva³.

Assim, após duas a quatro semanas do procedimento cirúrgico, espera-se que o nível sérico de PSA esteja abaixo de 0,1 ng/ml, uma vez que todo o tecido prostático foi removido e a meia-vida sérica do PSA é de 2,6 dias.

No entanto, níveis séricos indetectáveis após a cirurgia não significam a cura, pois alguns pacientes apresentarão recidiva bioquímica durante o seguimento. Esta recorrência bioquímica pode ser definida como níveis de PSA persistentemente detectáveis após a prostatectomia radical ou elevação do PSA em dosagens séricas posteriores ao nível indetectável⁴.

Nos Estados Unidos, dos cerca de 200.000 pacientes diagnosticados com câncer de próstata, anualmente, 40% irão apresentar recidiva após o tratamento local⁵.

O risco relativo para a recidiva bioquímica após a prostatectomia radical depende de fatores pré-operatórios e fatores patológicos. Análises multivariadas apontam como principais fatores prognósticos o valor do PSA pré-operatório, estágio T patológico e a escala de Gleason^{6,7,8}.

¹Trabalho de conclusão de curso pela Universidade do Estado do Pará- UEPA. Belém, Pará, Brasil

² Médico urologista, graduado pela Universidade Federal do Pará- UFPA, professor Mestre da disciplina de clínica cirúrgica da Universidade do Estado do Pará- UEPA.

³Médicos graduados pela Universidade do Estado do Pará- UEPA

A identificação dos casos com alta probabilidade de recidiva da doença, que podem se beneficiar de um tratamento adjuvante, é um desafio. Desta forma, este estudo objetivou avaliar fatores preditivos para a recorrência bioquímica após prostatectomia radical em pacientes com câncer localizado.

MÉTODOS

Os pacientes foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsink e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde após aprovação de anteprojeto pelo Núcleo de Pesquisa e Extensão de Medicina e Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna e da autorização dos pacientes por meio de termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi retrospectivo, de coorte, realizado com a participação de 99 pacientes diagnosticados com câncer de próstata localizado e submetidos à prostatectomia radical e registrados em dois ambulatórios particulares de urologia na cidade de Belém-PA.

Foram excluídos aqueles que receberam qualquer tratamento neoadjuvante ou adjuvante (em período inferior ou igual a 90 dias de pós-operatório ou antes da ocorrência de recidiva bioquímica).

O valor de antígeno prostático específico para a definição de recidiva bioquímica foi considerado igual ou maior que 0,2ng/mL^{4,5,9}.

Os dados obtidos foram analisados e interpretados, estatisticamente, através do método estatístico descritivo, além de análise uni e multivariada das variáveis para determinação da associação dos parâmetros pré-operatórios e do exame histopatológico com a recidiva bioquímica através de teste do software Bioestat[®] 5.0. Para esse fim, utilizou-se a análise de sobrevivência de risco Cox.

O nível de significância adotado para o p-valor foi igual ou menor a 0.05.

RESULTADOS:

TABELA I - Frequência das variáveis nos grupos de pacientes com e sem recidiva em ambulatórios de urologia na cidade de Belém-PA, de agosto de 1996 a novembro de 2006.

VARIÁVEIS	N	RECIDIVA BIOQUÍMICA	%	SEM RECIDIVA BIOQUÍMICA	%
Presença ou não de recidiva	99	34	34,3%	65	65,7%
PSA 0 a 4	8	0	0%	8	12%
PSA 4,1 a 10	54	17	52%	37	57%
PSA 10,1 a 20	24	11	33%	13	20%
PSA > 20	9	5	15%	4	6%
Gleason 2-4	5	2	6%	3	5%
Gleason 5-6	67	22	65%	45	69%
Gleason 7-9	22	10	29%	12	18%
MARGEM+ ¹	23	15	44%	8	12%
EEP ²	6	3	12%	2	3%
VS ³	9	5	15%	4	6%

FONTE: Protocolo de pesquisa

1-Margem positiva para tumor

2-Extensão extra-prostática

3-Vesícula seminal (comprometida pelo tumor)

TABELA II- Análise univariada das variáveis pelo risco proporcional de Cox.

VARIÁVEIS	b	p-VALOR	TX. RISCO	IC 95% (TX. RISCO)
PSA pré-operatório	0.0191	0.1055	1.0193	0.9960 - 1.0431
Vesícula comprometida	0.9199	0.0586	2.5091	0.9671 - 6.5095
Margem comprometida	1.3572	0.0002	3.8855	1.9219 - 7.8553
Gleason total patologico	0.1634	0.4401	1.1775	0.7777 - 1.7828

b=Coefficiente de regressão.

IC=Intervalo de confiança.

TX. RISCO: Taxa de risco

TABELA III- Análise multivariada pelo risco proporcional de Cox, em ambulatórios de urologia na cidade de Belém-PA, de agosto de 1996 a novembro de 2006.

VARIÁVEIS	b	P-VALOR	TX. RISCO	IC 95% (TX. RISCO)
PSA pré-operatório	0.0402	0.3520	1.0411	1.0028 - 1.0808
Vesícula comprometida	0.2728	0.7454	1.3137	0.2530 - 6.8210
Margem comprometida	0.9623	0.0478	2.6178	1.0093 - 6.7901
Gleason total patologico	0.0685	0.7872	1.0709	0.6511 - 1.7616

b=Coefficiente de regressão.

IC=Intervalo de confiança.

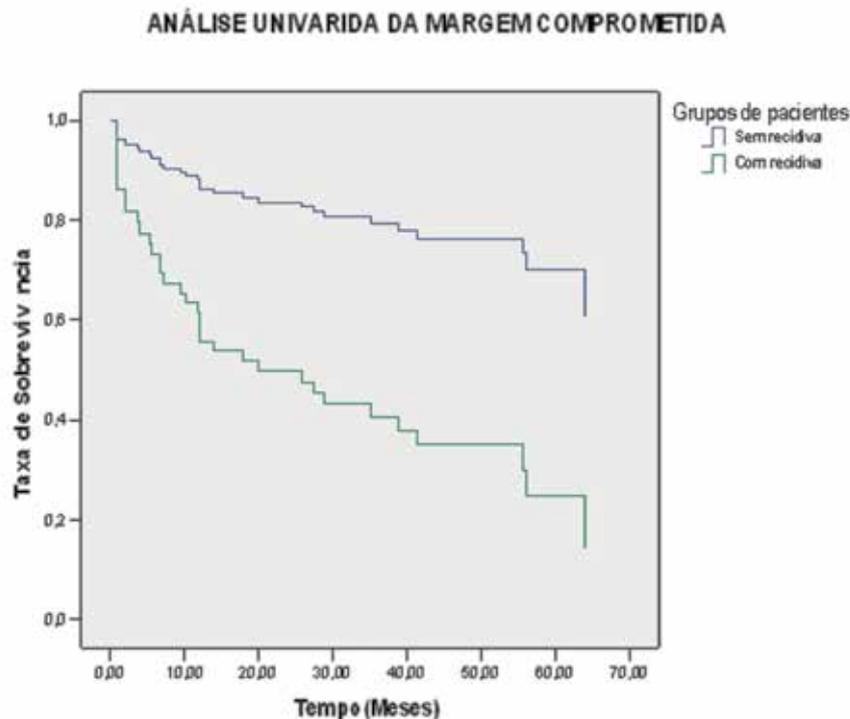


FIGURA 1 - Taxa de sobrevivência da variável margem comprometida, em ambulatórios de urologia na cidade de Belém-PA, de agosto de 1996 a novembro de 2006

RISCO PARA A RECIDIVA BIOQUÍMICA NOS PACIENTES COM OU SEM COMPROMETIMENTO DA MARGEM

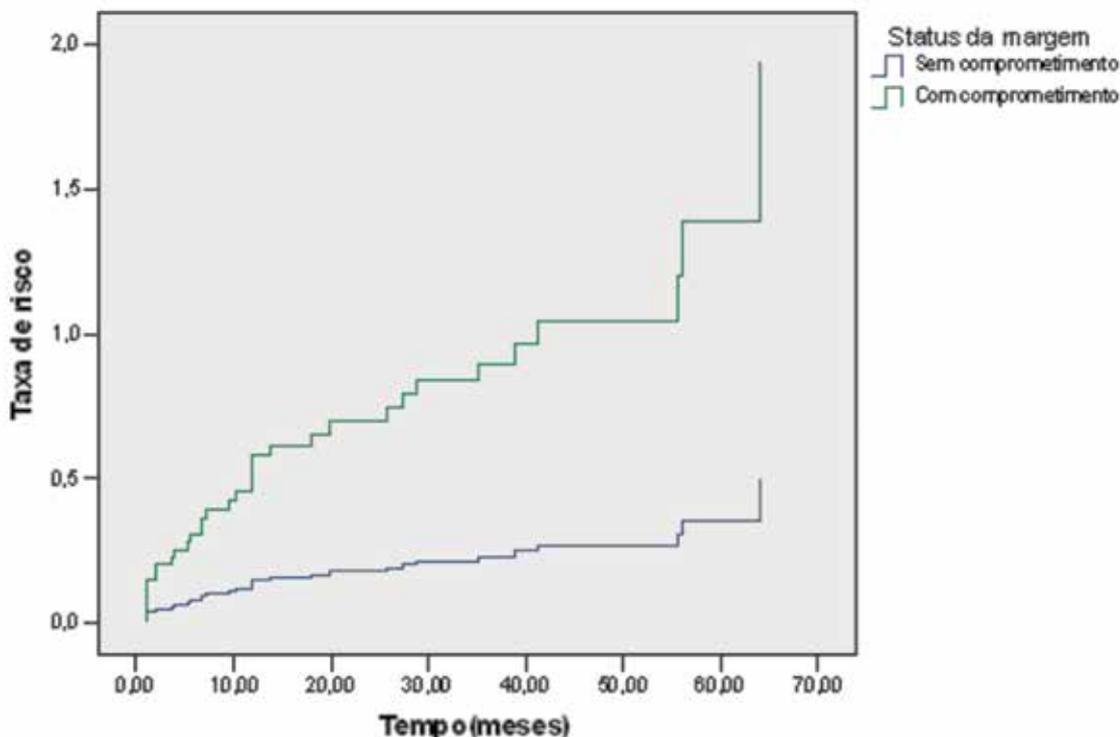


FIGURA 2 - Taxa de risco para a recorrência bioquímica em relação ao envolvimento da margem, em ambulatórios de urologia na cidade de Belém-PA, de agosto de 1996 a novembro de 2006.

DISCUSSÃO

Neste trabalho, as análises multivariada e univariada através do modelo de sobrevivência do risco proporcional de Cox demonstraram que a margem comprometida foi a única variável com valor independente para a ocorrência de recidiva bioquímica (Tabelas II e III; Figuras 1 e 2).

A margem cirúrgica é relatada como um importante fator de risco para recorrência do câncer durante o seguimento da prostatectomia radical, uma vez que os pacientes com tumores ressecados apresentando margens positivas estão mais associados à recidiva bioquímica do que aqueles com margem negativa¹⁰, sendo amplamente registrada que a sua positividade é um fator de risco significativo para a recorrência de câncer de próstata no seguimento de pacientes submetidos à prostatectomia radical¹¹.

Swanson, Riggs e Hermans (2007)¹² sugeriram que pacientes com envolvimento da margem devam ser avaliados para a possibilidade de tratamento adjuntivo, pois esse encontro patológico representou risco elevado de falha bioquímica.

A vesícula seminal comprometida com invasão

tumoral não representou importante fator para a recidiva bioquímica (Tabelas II e III). Este achado diverge de outros trabalhos^{13,14}.

Essa discordância com a literatura talvez tenha ocorrido pela baixa evidência do envolvimento da vesícula no universo dos 99 pacientes analisados. Não obstante, é importante destacar que a frequência relativa desta variável no grupo com recidiva bioquímica foi 2,5 maior do que no grupo de homens sem recidiva (Tabela I). Ademais, o p-valor gerado na análise univariada foi ligeiramente maior que 0,05 (Tabela II).

Os dados encontrados indicam que o PSA pré-operatório **não** foi significativo como variável preditora independente para a recidiva bioquímica (Tabelas II e III). Apesar disso, vários autores observaram a importância do PSA pré-operatório como fator para a evolução da recorrência bioquímica^{5,9,15}.

Entretanto, Babaian et al (2001)¹¹ observaram que não houve associação significativa entre a concentração de PSA pré-operatória e a falha bioquímica. No trabalho desenvolvido por Nelson et al (2003)¹⁶, o PSA pré-opera-

tório foi significativo em análise multivariada pelo risco proporcional de Cox para a ocorrência de recidiva bioquímica, porém não foi obtida significância para a recorrência clínica da doença.

Em relação ao escore de Gleason, não houve significância estatística (Tabelas II e III).

Epstein et al (1996)¹⁷ observaram que a escala de Gleason foi um fator de risco independente para a progressão da doença. Os tumores com pontuação 2 a 4 foram invariavelmente curados. Caire et al(2009)¹⁸ observaram que os pacientes com pontuação total igual ou maior que 7 estavam submetidos ao risco de desenvolvimento mais precoce de recorrência bioquímica.

Os dados da literatura, portanto, indicam que a escala de Gleason é um preditor importante para a progres-

são da doença, havendo relação inversa entre as taxas livres de recorrência bioquímica e a pontuação deste parâmetro patológico. **É importante frisar que estas** pesquisas tiveram metodologias diferentes e apresentaram maior volume de participantes do que a do nosso trabalho, ademais a maioria dos nossos pacientes apresentou escore até 6, ou seja, com melhor prognóstico, o que pode explicar os dados divergentes com esses autores.

CONCLUSÃO

Baseado nos resultados obtidos através da sobrevivência do risco proporcional de Cox, a margem comprometida por invasão tumoral foi a única variável com significativa estatística na análise uni e multivariada para a recorrência bioquímica.

SUMMARY

AValiação CLÍNICA DOS FATORES PREDITIVOS DE RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL EM PACIENTES COM CâNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO¹

CLINIC ASSESSMENT OF THE PREDICTIVE FACTORS OF BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS PRESENTING LOCALIZED PROSTATE CANCER

Aluizio Gonçalves da FONSECA, Fábio do Nascimento BRITO e Antônio Augusto Pinto FERREIRA

Objective: to evaluate the predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer. **Methods:** The study was cross-sectional, retrospective, cohort study, it was conducted with participation of 99 patients enrolled in two private clinics of urology in Belém-PA. Survival analysis of Cox proportional hazards model was applied to univariate and multivariate analysis. **Results:** 34.3% patients with biochemical recurrence; multivariate analysis and univariate analysis of the margin compromised generated p-value of 0.0478 and 0.0002, respectively, the other variables were not significant. **Conclusion:** the involvement of the surgical margin was the only independent factor for biochemical recurrence.

Key words: Prostatic Neoplasms, Recurrence, Prostatectomy.

REFERÊNCIAS

1. Murray T, Jemal A, Tiwari RC, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, *et al.* Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2004;54:8-29
2. Penson DE, Litwin MS. The physical burden of prostate cancer. *Urol Clin N Am.* 2003; 30: 305-313
3. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, *et al.* Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005; 294(4): 433-439
4. Scher HI. Management of prostate cancer after prostatectomy: treating the Patient, not the PSA. *JAMA.* 1999, 281(17):1642-1645

5. Fonseca RP, Júnior ASF, Lima VS, Lima SSS, Castro AF. Recidiva bioquímica em câncer de próstata: artigo de revisão. Rev. Bras. Cancerol., 2007; 53(2): 167-172
6. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 1998; 90:766-771
7. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cayanagh W, *et al.* Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. Urology. 2001; 58(3): 393-399
8. Partin AW, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, *et al.* Prostate specific antigen doubling time (PSADT) predicts for distant failure and prostate cancer specific survival (PCSS) in men with biochemical relapse after radical prostatectomy (RP). Proc Am Soc Clin Oncol. 2004; 23:394
9. Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS, Dorey F, Dekernion JB, Aronson WJ. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score. J Urol. 2002; 168:110-115
10. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Myers RP, Blute ML. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol. 2004; 172: 1328-1332
11. Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA, Johnston DA. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. Cancer. 2001; 91(8):1414-1422
12. Swanson GP, Riggs M, Hermans M. Pathologic findings at radical prostatectomy: Risk factors for failure and death. Urology Oncology. 2007; 25(2):110-114
13. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consensus patients. J Urol. 2002; 167(2): 528-534
14. Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. J Urol. 2003;169:153-156
15. D'amico AV, Moul JW, Carroll PR, Cote K, Sun L, Lubeck D, *et al.* Intermediate end point for prostate cancer-specific mortality following salvage hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. J Natl Cancer Inst. 2004; 96:509-515
16. Nelson CP, Dunn RL, Wei JT, Rubin MA, Montie JE, Sanda MG. Contemporary preoperative parameters predict cancer-free survival after radical prostatectomy: a tool to facilitate treatment decisions. Urology Oncology. 2003; 21(3): 213-218
17. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1996; 20(3): 286-292
18. Caire AA, Sun L, Ode O, Stackhouse DA, Maloney K, Donatucci C, *et al.* Delayed Prostate-specific Antigen Recurrence After Radical prostatectomy: How to Identify and What Are Their Clinical Outcomes? Urology. 2009; 74(3): 643-647

Endereço para correspondência

Aluizio Gonçalves da Fonseca

Tv. nove de janeiro, 1971, 1º andar, CEP: 66060-585

Fone: (91) 32233878

e-mail: aluiziodafonseca@uol.com.br

Recebido em 09.01.2013 – Aprovado em 30.10.2013