

A correlação histopatológica entre a biópsia por aguda e a peça cirúrgica em pacientes com câncer de próstata localizado submetidos a prostatectomia radical

Histopathological correlation between acute biopsy and surgical specimen in patients with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy

DOI:10.34117/bjdv8n5-177

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Paulo Kawano

Professor Adjunto do Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia
Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu (Universidade Estadual Paulista
UNESP)

Endereço: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n – Botucatu –SP
CEP: 186186-87

E-mail: prkawano@gmail.com

Ioana Bittencourt Mourão

Discente de Medicina do 6º ano

Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu (Universidade Estadual Paulista
UNESP)

Endereço: Rua João Dias Cordeiro, 199, Jd Santa Thereza – Botucatu-SP
CEP: 18609-450

E-mail: ioanabm@hotmail.com

RESUMO

No Brasil, o câncer de próstata (CaP) é o segundo tipo de câncer mais comum entre os homens, sendo responsável por mais de 14 mil mortes/ano. Embora o diagnóstico e parte do planejamento terapêutico sejam baseados nos achados da biópsia, o risco de subestadiamento não é desprezível. O objetivo desse estudo foi comparar os dados da biópsia de próstata transretal guiada por ultrassom (BTUS) com os resultados anatomopatológicos da peça cirúrgica (APp) de pacientes com CaP submetidos à prostatectomia radical (PR) em um Hospital Universitário, visando conhecer e avaliar a taxa de graduação e subestadiamento desse procedimento. Foram avaliados, retrospectivamente, todos os pacientes com diagnóstico de CaP clinicamente localizado, realizado através de BTUS, submetidos à PR em nosso hospital, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019. Esta população foi caracterizada segundo dados clínico-demográficos e achados obtidos a partir da BTUS e peça cirúrgica. A média de idade dos 150 pacientes que preencheram os critérios de inclusão foi de 63,1 ($\pm 6,5$) anos, com um valor médio de PSA de 10,8 ($\pm 14,1$) ng/mL ao diagnóstico, sendo a maioria brancos (84,3%). Em média, foram amostrados 9,65 ($\pm 4,7$) fragmentos, com uma porcentagem de acometimento de cerca de 42,5%. O tempo decorrido entre a biópsia e a cirurgia foi de 5,7 ($\pm 3,9$) meses. A comparação dos escores de Gleason entre as BTUS e os APp revelou maiores níveis de concordância entre os tumores que apresentavam escore intermediário (Gleason 7: 85,1%), porém a taxa de subestadiamento encontrada para o Gleason 6 foi de 75%. O APp revelou invasão da vesícula seminal em 11,1% dos casos,

invasão angiolinfática em 39,2% e perineural em 84,3%. Com relação ao estadiamento patológico, 58,5% apresentavam tumor restrito à próstata (T2). Nossos resultados demonstraram que, embora os índices de concordância da BTUS com o APp estejam de acordo com aqueles observados na literatura, tais valores diminuem consideravelmente quando avaliamos os extremos da diferenciação tumoral. Sendo assim, seus resultados devem ser interpretados com cautela, onde a decisão pela correta modalidade de tratamento deve se multifatorial e sempre discutida com o paciente.

Palavras-chave: câncer de próstata, biopsia, prostatectomia, subestadiamento.

ABSTRACT

In Brazil, prostate cancer (PCa) is the second most common cancer among men, accounting for more than 14,000 deaths per year. Although the diagnosis and part of the therapeutic planning are based on biopsy findings, the risk of substaging is not negligible. The aim of this study was to compare transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (BTUS) data with anatomopathological findings of the surgical specimen (APp) of patients with PCa undergoing radical prostatectomy (RP) at a University Hospital, aiming to know and evaluate the grading and substaging rate of this procedure. We retrospectively evaluated all patients with a diagnosis of clinically localized CaP, performed through BTUS, who underwent PR in our hospital in the period from January 2015 to December 2019. This population was characterized according to clinical-demographic data and findings obtained from BTUS and surgical specimen. The mean age of the 150 patients who met the inclusion criteria was 63.1 (± 6.5) years, with a mean PSA value of 10.8 (± 14.1) ng/mL at diagnosis, with the majority being white (84.3%). On average, 9.65 (± 4.7) fragments were sampled, with a percentage of involvement of about 42.5%. The time between biopsy and surgery was 5.7 (± 3.9) months. Comparison of Gleason scores between BTUS and APp revealed higher levels of agreement among tumors that had an intermediate score (Gleason 7: 85.1%), but the substaging rate found for Gleason 6 was 75%. APp revealed seminal vesicle invasion in 11.1% of cases, angiolymphatic invasion in 39.2% and perineural invasion in 84.3%. Regarding pathological staging, 58.5% had tumor restricted to the prostate (T2). Our results demonstrated that, although the BTUS and APp agreement rates are in agreement with those observed in the literature, such values decrease considerably when we evaluate the extremes of tumor differentiation. Therefore, the results should be interpreted with caution, and the decision for the correct treatment modality should be multifactorial and always discussed with the patient.

Keywords: Prostate cancer, biopsy, prostatectomy, substaging.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o tumor que afeta a próstata, glândula do sistema genital masculino, cuja função é produzir parte do líquido que compõe o sêmen, sendo responsável pela nutrição e proteção dos espermatozoides [Ministério da Saúde, 2020]. Sua incidência tem aumentado significativamente nas últimas quatro décadas, em

grande parte devido à adoção generalizada do teste de antígeno prostático específico (PSA) para a detecção do CaP assintomático [POTOSKY et al, 1995].

Apesar de sua mortalidade ter diminuído mais de 40% desde 1991, devido a uma combinação de maior triagem e também às melhorias incorporadas às diferentes modalidades de tratamento [ETZIONI et al, 2012], o CaP tem sido a neoplasia não cutânea mais comum entre os homens nos Estados Unidos, com 1 em cada 7 homens diagnosticados com a doença [BRAWLEY et al, 2012]. No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o CaP já é o segundo câncer mais comum entre os homens, sendo superado apenas pelo câncer de pele não-melanoma, com uma estimativa de 65.840 casos novos/ano e 15.391 mortes [INCA, 2020].

Além de sua prevalência crescente na população mundial, outro fator preocupante é sua taxa de mortalidade. Estima-se que 1 em 38 homens americanos morrerão de câncer de próstata. Este comportamento faz do CaP a principal causa de morte por câncer em todo o mundo, com as maiores taxas de mortalidade observadas no Caribe e na África austral e central [BRAWLEY et al, 2012]. Por tais razões, devido à sua importância e seu impacto na população global, o CaP se constitui um problema de saúde pública mundial.

Embora o toque retal e o PSA se constituam exames fundamentais na triagem do CaP, o diagnóstico final é dado a partir da biópsia prostática (BxP). De maneira resumida, a biópsia da próstata é indicada quando o PSA sérico está aumentado além dos valores considerados normais para idade e/ou volume da próstata, se ele se eleva significativamente em um curto período de tempo ou se o exame de toque retal for anormal [AUA, 2000]. Avanços tecnológicos como os probes de ultrassom portáteis de alta resolução com imagens multiaxiais e pistolas de agulhas com mola permitiram uma significativa melhora na amostragem do tecido prostático, resultando na elevação da acurácia diagnóstica, particularmente nos tumores não palpáveis [DONAHUE et al, 2002]. Com isso, o uso do ultrassom transretal (USTR) para direcionar a biópsia da próstata rapidamente se disseminou como meio diagnóstico por resultar em uma melhora aproximada de 14% na detecção de CaP quando comparado aos 74% da biópsia digital direcionada [RENFER et al, 1995]. Mais recentemente, novos métodos diagnósticos têm sido propostos na tentativa de aprimorar o diagnóstico do CaP, como a biópsia por via transperineal ou mesmo utilização de outras modalidades de imagem, como a ressonância magnética (RM). Entretanto, embora essas novas opções estejam despertando grande interesse, seu uso rotineiro e em larga escala ainda carece de aperfeiçoamento técnico e viabilidade econômica [VALERIO M et al, 2013].

Outro fato que merece destaque é que o diagnóstico proporcionado pelos avanços das novas técnicas resultou em um novo problema: uma proporção crescente de CaP passou a ser diagnosticada em estágios clinicamente insignificantes. Este fato tem levantando controvérsias sobre o diagnóstico e tratamento excessivo de um crescente número de pacientes com doença potencialmente não mortal, mas psicologicamente mórbida [BARQAWI et al, 2012]. Segundo Epstein e colaboradores, 16% dos CaP não palpáveis diagnosticados por técnicas de triagem são insignificantes e poderiam ser gerenciados com segurança de forma conservadora [EPSTEIN et al, 1998]. Entretanto, é preciso ressaltar que o principal fator determinante do sucesso nos protocolos de vigilância ativa é a adequada seleção dos pacientes.

Atualmente, os pacientes são selecionados de acordo com achados específicos na BxP e no estadio clínico, mas os critérios de não significância clínica ainda são discutíveis [OLIVEIRA et al, 2010]. Como agravante, o erro de amostragem inerente à metodologia diagnóstica da biópsia por agulha, associada à natureza multifocal do CaP, faz com que a discrepância entre o achado patológico da BxP e o da prostatectomia radical seja relativamente comum [GONZALO et al, 2006]. Apenas a critério de ilustração, uma revisão que resumiu 11 séries publicadas, totalizando mais de 2600 pacientes, mostrou uma correspondência exata na classificação em apenas 42% dos casos [KING et al, 2000]. Tais imprecisões tem clara relevância clínica, na medida em que decisões de tratamento para pacientes com doença localizada são guiadas, em grande parte, pelo comportamento clínico antecipado dos tumores detectados.

Diante de tudo o que foi apresentado, fica evidente que a imprecisão dos métodos de estadiamento e classificação do CaP usando a BxP influenciam diretamente na conduta a ser adotada no tratamento, seja através da adoção de protocolos de vigilância ativa para pacientes com tumores clinicamente insignificantes, seja para orientação terapêutica definitiva dos tumores mais agressivos. Independentemente do cenário, a possibilidade de subestadiamento é uma ameaça real que pode colocar em risco o planejamento do tratamento a ser instituído. O conhecimento das limitações e das taxas de subestadiamento da BxP pode auxiliar médicos e pacientes na melhor escolha da terapia a ser adotada objetivando melhores resultados com morbidades mínimas.

O presente estudo tem como objetivo principal comparar os dados da biópsia da próstata diagnóstica pré-operatória com os resultados dos espécimes cirúrgicos de pacientes com CaP submetidos à prostatectomia radical em um hospital universitário, a fim de conhecer e avaliar a taxa de graduação e subestadiamento desta importante doença.

2 PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata obtido a partir da BTUS, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019, acompanhados no ambulatório de Uro-oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB- UNESP). Foram excluídos desta análise pacientes com dados incompletos ou que realizaram qualquer outro tipo de tratamento prévio ou concomitante para o CaP.

Dessa forma, 150 pacientes foram considerados elegíveis para estudo, sendo esta população caracterizada segundo seus dados individuais (idade, raça, idade do diagnóstico, antecedentes familiares, número de biopsias realizadas, etc), achados histológicos obtidos a partir da BTUS (número de fragmentos retirados, número de fragmentos acometidos e escore de Gleason) e achados anatomopatológicos da peça cirúrgica (escore de Gleason, estadimento patológico, invasão da vesícula seminal, invasão microvascular e perineural, invasão extracapsular, margem positiva), bem como valores de PSA ao diagnóstico.

A partir dos dados obtidos foi feita uma análise descritiva com o cálculo de média e desvio padrão para as variáveis quantitativas, e frequências e percentuais para as variáveis categorizadas. Para o número de amostras e fragmentos acometidos a comparação de médias foi feita ajustando um modelo linear generalizado com distribuição de Poisson, seguido pelo teste de comparação múltipla de Wald. Foram obtidos os percentuais de concordâncias entre os escores de Gleason para BTUS e APP. Para avaliar essas concordâncias foi obtido o coeficiente Kappa e a comparação entre elas foi feita utilizando o teste de diferença de proporções qui-quadrado. O mesmo foi feito estratificando por serviços. Um modelo de regressão linear simples foi ajustado para avaliar a correlação entre níveis de Gleason e o PSA obtendo-se a reta de regressão e a região de confiança. Foi ainda avaliada a curva ROC entre PSA e os escores de Gleason.

Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todos os testes foram feitos utilizando o programa SAS for Windows, v.9.4 e SPSS for Windows, v.21.0.

O presente estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição, seguindo rigorosamente os preceitos éticos estabelecidos nas diversas diretrizes éticas internacionais (Declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais para as Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos - CIOMS) e brasileiras (Resolução

CNS 196/96 e complementares), visando salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito de pesquisa (CAAE: 33554820.9.0000.5411 4).

3 RESULTADOS

A análise do perfil da população estudada demonstrou que a média de idade dos pacientes submetidos à investigação do CaP foi de aproximadamente 63 anos, com um valor médio de PSA de 10,8ng/mL no momento da biópsia. A maioria dos homens biopsiados eram brancos (84,3%), seguidos por pardos (7,8%) e pretos (6,5%) e, menos de 1%, amarelos. Em média, a cada biópsia, foram amostrados cerca de 10 fragmentos, com uma porcentagem de acometimento de cerca de 42,5% deles.

Com relação ao tratamento definitivo, os pacientes foram submetidos à prostatectomia radical cerca de 5,7 meses após o diagnóstico de câncer de próstata. Os principais dados que caracterizam esta população estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1: Caracterização dos pacientes submetidos à biópsia de próstata transretal acompanhados no Serviço de Urologia do HCFMB-UNESP, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

VARIÁVEL	Média	DP	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	63,11	6,59	42,00	77,00
Valor PSA no momento da biópsia (ng/mL)	10,82	14,13	2,20	147,00
Número de fragmentos retirados	9,65	4,72	1,00	16,00
Número de fragmentos comprometidos	3,73	2,87	1,00	16,00
Porcentagem de comprometimento (%)	42,54	24,89	6,25	100,00
Tempo entre a cirurgia e a biópsia (meses)	5,74	3,97	1,00	21,00

DP: Desvio padrão; PSA: Antígeno prostático específico; mL: mililitros; ng: nanogramas

A comparação dos escores de Gleason obtidos a partir da BxP com o exame anatomopatológico da peça cirúrgica (APp) revelou maiores níveis de concordância entre os tumores que apresentavam escore intermediário, classificados como Gleason 7 (85,1%), seguidos pelos tumores mais indiferenciados, conforme demonstrado na tabela 2. Considerando-se a probabilidade de subestadiamento do escore de Gleason na BxP, pudemos identificar a grande maioria dos pacientes diagnosticados como Gleason 6 (cerca de 75%) apresentaram classificação superior na análise final ao APp. A porcentagem de subestadiamento reduziu-se para 12,6 e 11,1% para os escores mais indiferenciados 7 e 8, respectivamente. Não houve subestadiamento nos pacientes diagnosticados com Gleason 9 pela BxP. Sendo assim, considerando-se a amostra total

avaliada, 45 pacientes (30,8% do total) foram inicialmente subestadiados pela biópsia. Os dados estão sumarizados na tabela 2.

Tabela 2: Comparação dos escores de Gleason entre a biópsia de próstata transretal (BxP) e o resultado do anátomopatológico da peça cirúrgica (APp) dos pacientes submetidos à prostatectomia radical, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

PARÂMETRO	Escore de Gleason				
	6	7	8	9	10
BxP	44 (33,1%)	87 (65,4%)	9 (6,8%)	6 (4,5)	0
APp	14 (9,1%)	117 (76,5%)	7 (4,6%)	15 (9,8%)	0
Concordância	11 (25,0%)	74 (85,1%)	5 (55,6%)	2 (33,3%)	0
Subestadiamento BxP	75%	12,6%	11,1%	0%	0%

*BxP: Biópsia de próstata transretal; App: anatomopatológico da peça cirúrgica

A análise histopatológica dos espécimes cirúrgicos após a realização da prostatectomia radical permitiu realizar a caracterização do grau de acometimento local da neoplasia. Assim, observamos que a invasão das vesículas seminais esteve presente em cerca de 11% dos casos, sendo observada, principalmente, entre os tumores de grau intermediário (Gleason7).

Aproximadamente um terço dos pacientes submetidos a prostatectomia radical apresentaram algum tipo de margem comprometida, sendo a circunferencial a mais frequente, presente em cerca de 73% dos casos onde este achado foi observado.

A caracterização histopatológica dos espécimes cirúrgicos demonstrou ainda que cerca de 40% das próstatas avaliadas apresentavam invasão angiolinfática pelo tumor, mais uma vez, predominantemente entre os tumores de escore 7. Da mesma forma, a grande maioria dos pacientes avaliados que apresentavam invasão perineural (66,7%) pertencia este mesmo grupo de tumores de grau intermediário.

Os dados relacionados à caracterização histopatológica das peças cirúrgicas estão sumarizados na tabela 3.

Tabela 3: Caracterização dos espécimes cirúrgicos a partir do resultado anatomopatológico após a cirurgia de prostatectomia radical dos pacientes acompanhados no Serviço de Urologia do HCFMB-UNESP, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

VARIÁVEIS	ESCORE DE GLEASON					TOTAL
	6	7	8	9	10	
Invasão de vesículas seminais	2	11	1	5	0	19 (12,6%)
Margem cirúrgica						
Circunferencial	2	33	0	5	0	40
Apical	2	8	0	2	0	12

Basal	1	1	1	0	0	3
Total*						55 (36,6%)
Invasão angiolinfática	1	46	4	9	0	60 (40%)
Invasão perineural	8	100	6	15	0	129 (86%)

* Obs: O mesmo paciente pode ter mais de um tipo de margem comprometida.

Com relação ao estadiamento tumoral, dos 150 pacientes submetidos à prostatectomia radical, 88 deles (58,6%) apresentavam tumor restrito à próstata (T2), sendo o comprometimento bilateral encontrado em 25 (16,6%) dos casos analisados. Por outro lado, em 62 pacientes (41,3% da amostra estudada) foi observada extensão tumoral para a cápsula prostática. Considerando-se especificamente este subgrupo, em 17 pacientes (27,4%) a invasão da vesícula seminal estava presente, sendo que, em três deles, foi detectada a presença de metástase ganglionar. No total, o comprometimento ganglionar (N1) foi confirmado em 7 pacientes ou 4,6% dos casos avaliados. A caracterização do estadiamento tumoral em detalhes está representada na tabela 4.

Tabela 4: Caracterização do estadiamento patológico tumoral (pT) dos pacientes submetidos à prostatectomia radical no Serviço de Urologia do HCFMB-UNESP.

ESTADIAMENTO TUMORAL						
	pT2			pT3		Total (%)
	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	
N0	47 (31,3%)	4 (2,6%)	21 (14%)	34 (22,6%)	10 (6,6%)	116 (77,3%)
N1	0	0	0	4 (2,6%)	3 (2%)	7 (4,7%)
NX	11 (7,3%)	1 (0,66%)	4 (2,6%)	7 (4,6%)	4 (2,6%)	27 (18%)
Total	58 (38,6%)	5 (3,3%)	25 (16,6%)	45 (30%)	17 (11,3%)	150 (100%)

Objetivando determinar um valor e PSA que pudesse se correlacionar com os escores de Gleason encontrados tanto na BxP quanto no APp os resultados obtidos foram categorizados em dois grupos. Assim, o primeiro grupo representava os pacientes com melhor prognóstico (composto pelos escores de Gleason 6 e 7) e o segundo, abrangendo os tumores mais agressivos (Gleason 8, 9 e 10). Os resultados encontrados demonstraram uma curva não significativa, tanto para aqueles observados na BxP (AUC=0,52; p=0,798) quanto para o APp (AUC=0,56; p=0,365). As representações das curvas ROC correlacionando os valores de PSA e os escores de Gleason são demonstradas a seguir.

Figura 1: Curva ROC: PSA e Gleason na BXp (6,7 versus 8,9,10); p=0,355

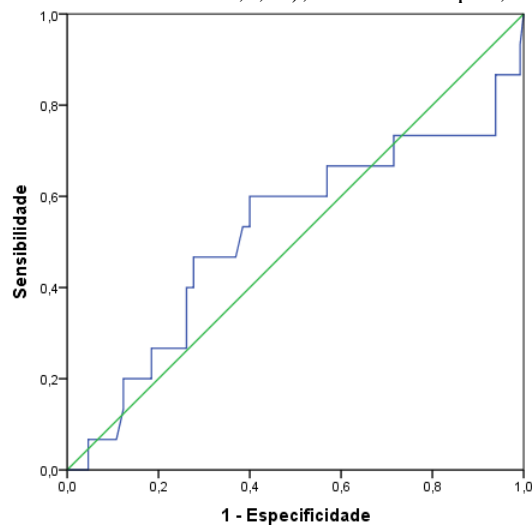
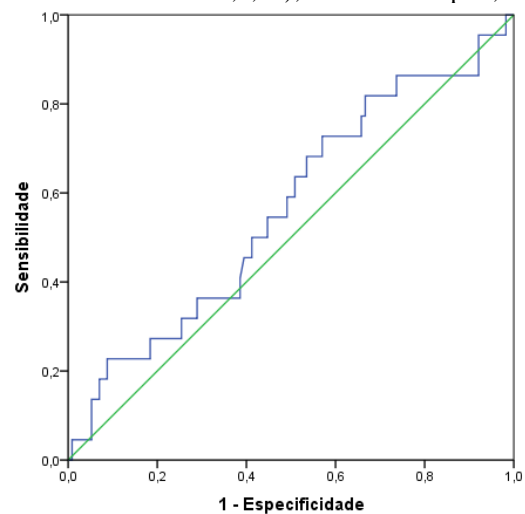


Figura 2: Curva ROC: PSA e Gleason no APp (6,7 versus 8,9,10); p=0,798



4 DISCUSSÃO

De acordo com o World Cancer Research Fund International (2018), o câncer de próstata ocupa a quarta posição no ranking das neoplasias mais prevalentes no mundo, sendo a segunda mais comum em homens, precedida apenas pelo câncer de pulmão. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o CaP já é o mais comum entre os homens, excluindo o câncer de pele não melanoma, sendo o segundo tipo que mais evolui para a morte nestes pacientes [INCA, 2020].

Classicamente, o CaP é considerado um câncer da terceira idade, pois cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem após os 65 anos de idade [INCA, 2014]. De acordo com nossa análise, o perfil da população estudada demonstrou que a média de idade dos pacientes submetidos à investigação do CaP em nosso serviço foi de 63 anos, sendo a maioria dos homens biopsiados brancos (84,3%). Considerando-se a cor/raça, de acordo com dados do DATASUS, brancos e pardos perfazem, juntos, mais de 70% dos casos de neoplasia prostática maligna no nosso país [DATASUS; 2008].

O nível de PSA no sangue pode variar ao longo do tempo. De acordo com a American Cancer Society, a chance de CaP aumenta à medida que o nível de PSA se eleva, mas não existe um ponto de corte definido a partir do qual se possa afirmar com certeza que um homem tem (ou não) câncer, já que vários outros fatores podem afetar seus níveis. Assim, em linhas gerais, cerca de 15% dos homens com PSA abaixo de 4ng/mL terão CaP se fizerem uma biópsia. Já homens com níveis de PSA entre 4 e 10 ng/mL têm cerca de 1 chance em 4 de serem acometidos pela neoplasia, enquanto que, se o PSA for superior a 10, a chance de ter CaP é superior a 50% [AMERICAN CANCER

SOCIETY; 2021]. Na presente análise, o valor médio do PSA entre os pacientes submetidos à investigação prostática no momento da biópsia foi de 10,8ng/mL. Na tentativa de buscar determinar um valor e PSA que pudesse se correlacionar com os escores de Gleason encontrados na população analisada, os resultados obtidos foram categorizados em dois grupos. O primeiro grupo representava os pacientes com CaP de melhor prognóstico (composto pelos escores de Gleason 6 e 7) e o segundo, abrangendo os tumores mais agressivos (Gleason 8, 9 e 10). Os resultados observados demonstraram uma curva não significativa com baixa área sob a curva, aproximando-se da linha de nulidade, tanto para os resultados observados na BxP quanto no APp. Dessa forma, corroborando os dados de literatura, não foi possível determinar um valor de corte de PSA que se correlacionasse significativamente com a ocorrência de CaP ou com sua agressividade nos pacientes por nós avaliados.

Segundo o Ministério da Saúde, a lei que instituiu prazo máximo de 60 dias para o tratamento de pacientes com câncer (Lei 12.732, de 2012) não é cumprida no Brasil. Ainda de acordo com o Ministério, os tratamentos com demora além do prazo são os realizados para câncer de mama e de próstata, sendo que os procedimentos com maior atraso são as cirurgias [VALENTE J; 2018]. Com relação ao tratamento definitivo, os pacientes amostrados neste estudo foram submetidos à prostatectomia radical cerca de 5,7 meses após o diagnóstico. Embora este prazo esteja além daquele recomendado é preciso considerar o enorme fluxo de pacientes, a grande área de abrangência e as dificuldades impostas pelo atendimento em um centro de referência em oncologia como o HC-FMB. Vale ressaltar que, apesar deste intervalo não ser ideal, o tempo médio de espera pela cirurgia em nosso serviço não compromete o prognóstico oncológico de nossos pacientes. De acordo com Xia e colaboradores, em um estudo de coorte usando um grande banco de dados nacional com cerca de 32.184 pacientes com CaP de alto risco, a cirurgia pode ser adiada com segurança por até 6 meses após o diagnóstico, sem que haja comprometimento dos resultados oncológicos ou de suas taxas de sobrevivência global [XIA et al, 2008]. Tais achados também foram corroborados por outros autores [REDANIEL et al, 2013].

Em média, cada biópsia amostrou cerca de 10 fragmentos, com uma taxa de acometimento de cerca de 42,5%. Tal fato se justifica visto que, em nosso serviço, são obtidos rotineiramente, pelo menos 12 fragmentos para cada análise. Embora os primeiros estudos tenham observado taxas de detecção de CaP aceitáveis nas BxP sextantes, vários autores demonstraram que uma maior amostragem aumentou

significativamente esta taxa, sem aumentar consideravelmente a morbidade [LEVINE et al, 1998]. Como resultado, os protocolos de biópsia de hoje, geralmente, envolvem extração de pelo menos 10-12 fragmentos por biópsia [LUGHEZZANI et al, 2010]. Em uma grande revisão de 87 estudos envolvendo 20.698 pacientes, Eicher e colaboradores descobriram que um maior número de fragmentos foi significativamente associado a uma maior taxa de detecção de CaP. De acordo com esses autores, a biópsia de 12 fragmentos, incluindo as porções laterais da próstata, tal qual realizada em nosso serviço, teve uma taxa preditiva relativa 31% maior do que o esquema sextante [EICHLER et al, 2006].

Mesmo após décadas de sua descrição inicial, o grau de Gleason continua sendo uma importante ferramenta preditora do prognóstico do adenocarcinoma da próstata. Apesar da possibilidade de erro de amostragem, inerente à obtenção de sua amostra a partir da biópsia por agulha e da natureza frequentemente multifocal do CaP, a discordância de grau entre a biópsia e os achados observados na análise dos espécimes cirúrgicos não é incomum, com taxas relatadas na literatura que variam de 32 a 73% [MIAN et al, 2006]. De acordo com nossos resultados, a comparação dos escores de Gleason obtidos a partir da BTUS com o APp revelou maiores níveis de concordância entre os tumores que apresentavam escore intermediário, classificados como Gleason 7 (85,1%), seguidos pelos tumores mais indiferenciados. Entretanto, os menores índices de concordância foram observados entre os tumores Gleason 6, com apenas 25% de concordância e cerca de 75% de subestadiamento. Nossos resultados estão de acordo com aqueles observados na literatura [KASTENDIECK et al, 1980; CATALONA et al; 1982; LANGE et al 1983; COOKSON et al, 1997]. No Brasil, um estudo publicado por Cury e colaboradores analisando 120 espécimes de prostatectomia radical (PR) encontrou taxas gerais de concordância de 32,5% onde, a exemplo do que foi por nós observado, os autores afirmam que maior será a taxa de concordância quanto menores forem os casos de tumores de baixo grau pelo escore de Gleason [CURY et al, 1999]. Da mesma forma, Oliveira e colaboradores encontraram uma discordância substancial do escore de Gleason entre a biópsia e a amostra cirúrgica em pacientes diagnosticados com Gleason 6 na biópsia. De acordo com os autores, em um grupo de pacientes com tumores não palpáveis de baixo grau, 25% apresentaram escore de Gleason igual ou superior a 7 na peça cirúrgica, refletindo a inadequação da predição do grau com os métodos atualmente empregados [OLIVEIRA et al, 2010]. Alguns estudos na área propõem hipóteses para tentar explicar tais discrepâncias, onde a subestratificação incluiria, entre outras causas, a possibilidade de uma classificação patológica equivocada; casos limítrofes (onde a BXp

e o APp podem ter sido classificados de maneira diferentes, mas não necessariamente incorretas); erro de amostragem (em que um dos principais componentes do tumor presente na PR não foi previamente amostrado na BXp) e, finalmente, um erro de amostragem reversa (onde um componente menor e menos importante do tumor foi amostrado na BXp) [STEINBERG et al, 1997]. Independentemente da razão, é preciso considerar que uma taxa de subestratificação de 75%, como aquela por nós observada em tumores de baixo grau (escore de Gleason 6), ressalta a necessidade de acompanhamento crítico e especial atenção ao risco e às consequências da avaliação incorreta do grau na BXp em um grupo de pacientes onde, provavelmente, seria designado o tratamento conservador.

Como objetivo secundário deste estudo, a possibilidade de análise do espécime cirúrgico pós-PR nos permitiu caracterizar e graduar o padrão de acometimento dos pacientes acompanhados em nosso serviço. Na opinião de muitos autores, vários parâmetros podem atuar como fatores preditores sendo pois, capazes de estabelecer o tempo de sobrevida livre de doença e/ou prognóstico em casos de CaP. Alguns desses fatores estariam associados a parâmetros histopatológicos, incluindo a avaliação do comprometimento das margens cirúrgicas, da invasão extracapsular e também do acometimento de vesícula seminal [MEYER et al, 2016].

As margens cirúrgicas positivas (MCP) constituem um achado relativamente frequente após a PR no tratamento do câncer de próstata localizado. Os fatores prognósticos que apontam para a sua presença variam de acordo com as características patológicas do tumor e, até mesmo, com a experiência dos cirurgiões e técnicas cirúrgicas empregadas. As taxas de MCP observadas em nosso estudo (36,6%) estão condizentes com aquelas relatadas nas séries contemporâneas, que variam de 10–42% [FONTENOT et al, 2013]. Vale ressaltar que em nossa análise, embora tenhamos separados os casos considerando os diferentes tipos de margem comprometida, um mesmo paciente poderia ter mais de um tipo de comprometimento, o que faz com que nossa taxa de MCP esteja seguramente, superestimada. A exemplo do que foi por nós observado, La Roca e colaboradores avaliando 1250 pacientes, dos quais 161 com MCP, identificaram que o comprometimento da margem circunferencial da próstata foi a mais comum, ocorrendo em 78 ou 48,44% dos casos [DE LA ROCA et al, 2014].

A invasão da vesícula seminal encontrada no estadiamento patológico após a PR é geralmente considerada um marcador de mau prognóstico, ocorrendo em 8,4 a 16% dos casos, dependendo-se da série analisada [RODRIGUEZ et al, 2004]. Salomon e

colaboradores, após um seguimento médio de 4,9 anos de 137 pacientes com comprometimento da vesícula seminal pós PR, observaram que 70 (51,9%) tiveram progressão, com uma taxa de sobrevida livre de progressão bioquímica em 5 anos de apenas 33,8%. Ainda neste estudo, em análises univariadas e multivariadas, apenas o nível de PSA pré-operatório e o escore de Gleason foram preditores independentes de progressão, onde nem a invasão capsular nem as margens cirúrgicas positivas previram a progressão [SALOMON et al, 2003]. Embora não tenhamos buscado estudar uma eventual correlação com os níveis de PSA pré-cirúrgicos, observamos que em cerca de 13% dos pacientes por nós avaliados foi detectada a invasão das vesículas seminais, ocorrendo, principalmente, entre os tumores de grau intermediário (Gleason 7), seguidos pelos de alto grau (Gleason 9). Um achado que merece destaque foi a presença de dois casos de invasão seminal observados entre tumores de baixo grau. Embora incomum, tal achado também foi relatado por Meyer e colaboradores, os quais observaram uma incidência de 2% de invasão de vesícula seminal em tumores Gleason 6. Na opinião dos autores, por mais que o câncer prostático receba uma graduação de Gleason baixa, o acometimento de vesícula seminal não pode ser descartado apenas por este critério (MEYER et al, 2016).

A invasão angiolinfática (IAL) é definida como a presença inequívoca de células tumorais em um espaço vascular ou linfático. De acordo com a recomendação da International Society of Urological Pathology (ISUP), a IAL faz parte do exame padrão de amostras de PR e as taxas de incidência relatadas diferem amplamente, variando de 5 a 53% em pacientes submetidos à PR [FAJOVIC et al, 2016]. Embora haja um consenso de que a IAL seja preditor significativo de pior prognóstico em análises univariadas, a questão que permanece é se ela interfere negativamente ou não nos demais parâmetros comumente utilizados, visto que nem todos a aceitam como um fator independentemente em análises multivariadas. Em nosso estudo, a caracterização histopatológica dos espécimes cirúrgicos demonstrou que cerca de 40% das próstatas avaliadas apresentavam invasão angiolinfática pelo tumor, mais uma vez, predominantemente entre os tumores de escore 7.

Da mesma forma, a grande maioria dos pacientes que apresentavam invasão perineural (66,7%) pertencia a este mesmo grupo de tumores de grau intermediário. Embora a invasão do espaço perineural (IPN) seja um mecanismo importante para a progressão do câncer através da cápsula prostática, trata-se de uma entidade patológica relativamente comum no CaP, cuja prevalência varia de 31-74% nos espécimes pós PR

[REEVES et al, 2015]. Entretanto, apesar de seu mecanismo aparentemente lógico onde a propagação de células tumorais ocorreria ao longo dos nervos e vasos através da cápsula, o significado prognóstico da IPN permanece controverso [LOEB et al, 2010].

No CaP, o estadiamento clínico é estabelecido a partir dos dados do exame físico e dos exames complementares pertinentes ao caso. Já o estadiamento patológico baseia-se nos achados intraoperatórios e no exame anatomopatológico da peça, sendo dessa forma, estabelecido após tratamento cirúrgico. Por esta razão, ele determina a extensão da doença com maior precisão. No entanto, é importante frisar que o estadiamento patológico pode ou não coincidir com o estadiamento clínico. O sistema de estadiamento utilizado para o câncer de próstata é o sistema TNM da American Joint Committee on Cancer, que foi atualizado em 2018, sendo grafado com a letra p minúscula antes das letras T, N e M. Sendo assim, considerando-se o estadiamento tumoral patológico dos pacientes submetidos à prostatectomia radical em nosso serviço observamos que 88 deles (58,7%) apresentavam tumor restrito à próstata (T2), sendo o comprometimento bilateral encontrado em 16,6% dos casos. Neste subgrupo T2, o estadiamento clínico e o patológico foram concordantes, confirmando o diagnóstico de tumor restrito à próstata.

Por outro lado, nos 62 pacientes restantes (41,3% da amostra) foi observada extensão tumoral além da cápsula prostática. Embora este fato *per si* não signifique necessariamente que a cirurgia não tenha sido exitosa, certamente determina maior atenção no seguimento desses pacientes. Apesar da cápsula prostática não ser considerada uma barreira eficaz à ocorrência de metástase, visto que não há cápsula no ápice ou na porção anterior da próstata, a invasão da ou através da cápsula parece ser um indicador confiável de que um CaP pode ter adquirido a capacidade de metástase. Tal fato é tão relevante que, na opinião de Wheeler e colaboradores, o câncer de próstata não parece metastatizar na ausência de invasão da cápsula da próstata [THOMAS WHEELER et al, 1998].

Diferentemente da invasão capsular, a invasão da vesícula seminal é um achado patológico adverso claramente associado ao aumento das taxas de recorrência bioquímica em longo prazo, sendo superada em magnitude apenas pelo achado de metástases linfonodais. Na década de 70, Byar e colaboradores demonstraram que homens submetidos à PR que apresentavam comprometimento da vesícula seminal por CaP tiveram uma taxa de sobrevida em 7 anos de apenas 32% quando comparada à sobrevida de 67% entre aqueles sem envolvimento vesicular [BYAR DP et al, 1974]. Em nossa

análise observamos que 17 pacientes (11,3% da amostra analisada) apresentaram invasão da vesícula seminal, sendo necessária a indicação de terapia complementar pós PR.

O comprometimento linfonodal representa um dos piores fatores prognósticos adversos no CaP e pode estar associado à metástases sistêmicas [VERHAGEN PC et al, 2010]. No passado, a prostatectomia radical era frequentemente abortada quando da presença de linfonodos pélvicos positivos. Atualmente, apesar dos esforços para melhorar os resultados em pacientes com CaP com envolvimento linfonodal, as opções de tratamento sistêmico disponíveis, seja a terapia de privação androgênica, quimioterapia sistêmica ou manipulação hormonal secundária, não provaram fornecer sobrevida de longo prazo confiável na maioria dos casos [RYAN et al, 2013]. Em nossa análise, a presença de metástase ganglionar (N1) foi confirmada em 7 pacientes operados (4,7% do total), mostrando que se tratavam, na verdade, de pacientes com doença metastática. Neste grupo de pacientes observamos a maior divergência entre os estadiamentos clínico e patológico. Vale ressaltar que em três destes pacientes (43% dos casos metastáticos) foi observado o comprometimento da vesícula seminal concomitante.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi aqui apresentado, conclui-se que o subestadiamento do CaP continua a ocorrer com frequência a despeito da utilização de métodos de imagem, como o ultrassom transretal, ou do aumento do número de fragmentos retirados durante a BTUS. Embora a conduta conservadora seja uma alternativa válida no tratamento dos casos de CaP devidamente selecionados, nossa análise sugere que cuidados especiais devem ser tomados ao incluir pacientes nesta modalidade de tratamento, porque o risco de subestadiamento é especialmente maior nesta população.

6 DISCLOSURES

Os autores declaram não possuir nenhum conflito de interesse.

Agradecemos ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica da Unesp que financiou a presente pesquisa oferecendo bolsa de Iniciação científica à aluna de graduação (Projeto: 1253 - Processo/Edital:1/2020-PIBIC-NCNPq).

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. Screening Tests for Prostate Cancer. 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-tagging/tests.html>. Acessado em 20 de outubro de 2021.
2. American Urological Association: Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology (Huntingt)* 2000, 14:267–72.
3. Barqawi AB, Krughoff K, Eid K. Current challenges in prostate cancer management and the rationale behind targeted focal therapy. *Advances in Urology*, 2012; 1-7.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Brasília. 2008. Disponível em: [http:// www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acessado em 20 de outubro de 2021.
5. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012; 45:152-56.
6. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer*. 1972; 30:5–13.
7. Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR - Grading errors in prostatic needle biopsies: relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J Urol*. 1982; 127:919-22.
8. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, et al - Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol*. 1997; 157:559-62.
9. Jose Cury, Miguel Srougi, Katia Ramos Moreira Leite, Luiz Heraldo Camara Lopes, Paulo Campos Carneiro. Correlação entre a graduação histológica de biópsias e do espécimen cirúrgico em câncer da próstata. *Rev. Col. Bras. Cir.* 1999; 26(1):21-25.
10. De La Roca RL, Da Cunha IW, Bezerra SM, Da Fonseca FP. Radical prostatectomy and positive surgical margins: relationship with prostate cancer outcome. *Int Braz J Urol*. 2014; 40:306-15.
11. Donahue T, Moul J. Diagnostic Accuracy of Prostate Needle Biopsy. *Current Urology Reports*. 2002; 3:215–21.
12. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006; 175(5):1605-12.
13. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, et al.: Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*. 1998; 160:2407-11.

14. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, et al. The prostate cancer conundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer*. 2012; 118(23):5955-63.
15. Fajkovic H, Mathieu R, Lucca I, et al. Validation of lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2016; 34:233.e1-6.
16. Fontenot PA, Mansour AM. Reporting positive surgical margins after radical prostatectomy: time for standardization. *BJU Int*. 2013; 111(8):290-99.
17. Gonzalgo ML, Bastian PJ, Mangold LA, et al. Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 2006; 67:115-19.
18. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Monitoramento das ações de controle do Câncer de Próstata. Rio de Janeiro, RJ, 2014.
19. Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>. Acessado em maio de 2021.
20. Kastendieck H - Morphologic des prospatacarcinoms in stanz biopsien und totem prostektomien. Untersuchungen zur frage der relevanz bioptischer befundaussagen. *Pathologie* 2:31, 1980. In Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR: *J Urol*.1982;127:919-22.
21. King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: trends and clinical implications. *Int J Cancer*. 2000; 90:305-11.
22. Lange PH, Narayan P - Understaging and undergrading of prostate cancer. *Urology*. 1983; 21:113-18.
23. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998; 159(2):471-75.
24. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB et al. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int*. 2010; 105:1510-13.
25. Lughezzani G, Sun M, Budaus L, Thuret R, Shariat SF, Perrotte P, et al. Effect of the number of biopsy cores on prostate cancer detection and staging. *Future Oncol*. 2010; 6(3):381-90.
26. Meyer F; Frehse JM; Souza VB; Beltrame RC; Costa LF. Correlação entre o Escore de Gleason e margens cirúrgicas comprometidas em pacientes submetidos à prostatectomia radical retropúbica. *RECET*. 2016; 4(2):16-22.
27. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Ross JS, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology*. 2006; 67(2):379-83.

28. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer-de-prostata>. Acessado em maio de 2020.
29. Oliveira IS, Pontes-Jr J, Abe DK, Crippa A, Dallóglio MF, Nesralah AJ et al. Undergrading and Understaging in Patients with Clinically Insignificant Prostate Cancer who Underwent Radical Prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2010; 36:292-99.
30. Oliveira, Irai S. et al. Undergrading and understaging in patients with clinically insignificant prostate cancer who underwent radical prostatectomy. *International Braz J Urol*. 2010, 36(3):292-99.
31. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA*. 1995; 273(7):548-52.
32. Redaniel, M.T., Martin, R.M., Gillatt, D. et al. Time from diagnosis to surgery and prostate cancer survival: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2013; 13(559): 1-6.
33. Reeves F, Hovens CM, Harewood L et al. Does perineural invasion in a radical prostatectomy specimen predict biochemical recurrence in men with prostate cancer? *Can Urol Assoc J*. 2015; 9:E252-55.
34. Renfer LG, Schow D, Thompson IM, et al.: Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *J Urol*. 1995, 154:1390–91.
35. Rodríguez-Covarrubias F, Castillejos-Molina R, Sotomayor de Zavaleta M, et al. Recurrencia bioquímica según el grupo de riesgo en pacientes con adenocarcinoma de próstata. *Rev Mex Urol*. 2004; 64(1): 6-12.
36. Ryan CJ; Smith MR; de Bono JS; et al. Investigators Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013; 368:138-48.
37. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, McKiernan JM, Goluboff ET, Abbou CC, Olsson CA, Benson MC. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology*. 2003; 62(2):304-9.
38. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21:566–76.
39. Thomas M Wheeler, Özdal Dillioglugil, Michael W Kattan, Atsushi Arakawa, Shigehiro Soh, Kazuho Suyama, Makoto Otori, Peter T Scardino: Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1–2 prostate cancer. *Human Pathology*. 1998; 29(8),856-62.
40. Valente J. Prazo legal para iniciar tratamento no tratamento de câncer não é atendido no país. 2018. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2018-05/prazo-legal-para-iniciar-tratamento-de-cancer-nao-e-atendido-no-pais>. Acessado em 25 de outubro de 2021.

41. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzeri M, Montironi R, et al.: The Role of Focal Therapy in the Management of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2014; 66(4):732-51.
42. Verhagen P.C; Schröder F.H; Collette L; Bangma C.H.Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol.* 2010; 58:261-69.
43. Xia L, Talwar R, Chelluri RR, Guzzo TJ, Lee DJ. Surgical Delay and Pathological Outcomes for Clinically Localized High-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(12):e2028320.