



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

WILMAR AZAL NETO

IMPACTO DO COMPRIMENTO DO FRAGMENTO DA BIÓPSIA  
TRANSRETAL NO SUBESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM  
PACIENTES NEGROS

Campinas  
2019

WILMAR AZAL NETO

IMPACTO DO COMPRIMENTO DO FRAGMENTO DA BIÓPSIA  
TRANSRETAL NO SUBESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM  
PACIENTES NEGROS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do  
título de Mestre em Ciências, na área de Fisiopatologia  
Cirúrgica.

ORIENTADOR: PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO  
ALUNO WILMAR AZAL NETO, E ORIENTADO PELO  
PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

Campinas

2019

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** Não se aplica.  
**ORCID:** 0000-0002-1739-0848

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Azal Neto, Wilmar, 1984-  
Az12i      Impacto do comprimento do fragmento da biópsia transretal no  
subestadiamento do câncer de próstata em pacientes negros / Wilmar Azal  
Neto. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da próstata. 2. Grupo com ancestrais do continente africano.  
3. Biópsia. I. Reis, Leonardo Oliveira, 1978-. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Impact of the length of transretal biopsy fragment in the understaging of prostate cancer in African descendent Brazilian

**Palavras-chave em inglês:**

Prostatic neoplasms

African continental ancestry group

Biopsy

**Área de concentração:** Ciências da Cirurgia

**Titulação:** Mestre em Ciências

**Banca examinadora:**

Leonardo Oliveira Reis [Orientador]

Ubirajara Ferreira

Marcos Tobias Machado

**Data de defesa:** 30-01-2019

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Cirurgia

---

# **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**WILMAR AZAL NETO**

---

---

**ORIENTADOR: LEONARDO OLIVEIRA REIS**

---

---

**MEMBROS:**

---

**1. PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS**

**2. PROF. DR. UBIRAJARA FERREIRA**

**3. PROF. DR. MARCOS TOBIAS MACHADO**

---

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 30/01/2019**

---

## **Agradecimentos**

À minha filha, Manuela, o novo amor da minha vida, pela sua simples presença, e sorriso.

À minha esposa, Natalia, o antigo amor da minha vida, pela sua simples presença, e por cuidar tão bem da Manuela sempre.

À minha irmã, Fernanda, minha eterna companheira, pelo auxílio nas tabelas.

À minha mãe, Nilce, pelo amor incondicional, preocupação e apoio constantes.

Ao meu pai, Wilmar, pelo exemplo como homem e médico, e pela parceria de todos os dias.

Ao Professor Doutor Leonardo Oliveira Reis, por me estimular a fazer pós-graduação em Urologia na Unicamp, e pela orientação neste estudo.

Ao Professor Doutor Athanase Billis, pela brilhante realização de todas as análises anátomo-patológicas deste trabalho.

Aos residentes de Radiologia da Unicamp, pela realização das biópsias de próstata.

Aos Professores Doutores Ricardo Miyaoka e Edison Daniel Schneider Monteiro, pelas ótimas sugestões na aula da qualificação desta tese.

Aos Professores Doutores Ubirajara Ferreira e Marcos Tobias Machado, por aceitarem fazer parte da banca de defesa deste tese.

Aos Doutores Juliano Cesar Moro e Cristiano Trindade de Andrade, pela amizade desde a época da residência de Urologia, e pela parceria em momentos urológicos nos dias de hoje.

Aos residentes em Urologia da Unicamp, que me concederam o privilégio de, ora aprender com eles, ora tentar ensiná-los.

Ao Doutor Mateus Ocanha Jorge, anestesista do Hospital Estadual de Sumaré, pela amizade e apoio na realização deste estudo.

Ao Sr Amarildo Stabile Junior, pela ajuda fundamental em alguns momentos importantes na finalização deste trabalho.

Às Sras. Cleide e Ana, do Setor de Estatística da FCM-Unicamp, pelo excelente auxílio na realização das análises estatística

Ao Doutor Guilherme Miranda Andrade, pelo auxílio na organização da bibliografia.

## RESUMO

**Introdução:** Homens negros têm maior risco de desenvolver câncer de próstata (Cap) letal quando comparados aos brancos, apesar da etiologia ainda ser incerta, podendo decorrer de fatores genéticos, socioeconômicos, ou outros. Em pacientes com diagnóstico inicial de Cap de muito baixo risco, uma elevação do grau histológico - Gleason (*upgrading*) e/ou do estadiamento (*upstaging*) ocorrem principalmente em negros submetidos à prostatectomia radical. Se a principal base para o diagnóstico e estadiamento do Cap é a biópsia da próstata, questiona-se se prognósticos distintos entre as etnias poderiam ser explicados por diferentes características na biópsia. **Objetivo:** Analisar e comparar parâmetros clínicos, características das biópsias de próstata e produtos das prostatectomias radicais de brancos e negros, a fim de identificar fatores significativos que ajudem a explicar o pior prognóstico do Cap no segundo subgrupo. **Métodos:** Estudo retrospectivo que comparou dados clínicos, de biópsias de próstata e cirúrgicos, de 203 pacientes entre 42 e 76 anos que se submeteram à prostatectomia radical em até 60 dias após a biópsia no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. **Resultados:** Em populações clinicamente homogêneas de brasileiros brancos e negros com acesso semelhante ao sistema de saúde, os únicos resultados significantes na primeira análise foram o comprimento do fragmento da biópsia de próstata sem neoplasia do negro menor que a do branco ( $1.04 \pm 0.38$  vs.  $1.17 \pm 0.31$  cm,  $p=0.038$ ), e o tamanho médio do fragmento ( $1.10 \pm 0.32$  vs.  $1.20 \pm 0.29$  cm,  $p=0.037$ ). Na segunda correlação, vimos que a extensão média do fragmento no paciente com toque retal normal foi 12.4 mm vs. 11.1 mm nos homens com toque suspeito para neoplasia ( $p=0.003$ ). **Conclusão:** Esse dado sobre o comprimento do core é novo e, por contribuir com aumento do número de biópsias falso-negativas (subdiagnóstico), ou por subestadiar um paciente com câncer de próstata, pode explicar o pior prognóstico do Cap em pacientes dessa etnia.

**Palavras chave:** neoplasias da próstata, Grupo com Ancestrais do Continente Africano, biópsia.

## ABSTRACT

**Introduction:** African American men are at higher risk of developing lethal prostate cancer (PCa) when compared to Caucasians, although the etiology is still uncertain, and may be due to genetic, socioeconomic, or other factors. In patients with an initial diagnosis of PCa of very low risk, upstaging and upgrading occur mainly in African American undergoing radical prostatectomy. If the main basis for the diagnosis and staging of the PCa is the prostate biopsy, it is questioned whether distinct prognoses between the ethnicities could be explained by different characteristics in the biopsy. **Objective:** To analyze and compare the results obtained from clinical parameters, prostate biopsy characteristics and radical prostatectomy products of white and African descent men, in order to identify significant factors that could explain the worse prognosis of PCa in the second subgroup. **Methods:** Retrospective study which compared clinical, prostate biopsy and surgical data, of 203 patients with age between 42 and 76 years old who underwent radical prostatectomies within 60 days after the biopsy at University of Campinas Hospital were compared. **Results:** In clinically homogeneous populations of white and African descent Brazilians with similar access to the health system, the only significant results in the first analysis were the size of the prostate biopsy fragment without neoplasia in the African descent smaller than that of the Caucasian ( $1.04 \pm 0.38$  vs.  $1.17 \pm 0.31$  cm,  $p=0.038$ ), and the mean fragment extension ( $1.10 \pm 0.32$  vs.  $1.20 \pm 0.29$  cm,  $p=0.037$ ). In the second correlation, we saw that the mean extension of the fragment in the patient with normal digital exam was 12.4 mm vs. 11.1 mm in men with altered exam ( $p = 0.003$ ). **Conclusion:** This data on the length of the core is new and, because it contributes to an increase in the number of false-negative biopsies (underdiagnosis), or because of the possible understaging a prostate cancer patient, may explain the worse prognosis of Pca in patients of the African descent men.

**Key words:** prostatic neoplasms, African Continental Ancestry Group, biopsy.

### **Lista de abreviaturas e abreviações**

Dr.	Doutor
et al.	e outros
Prof.	Professor
vs.	versus

## Lista de símbolos

cm	centímetro
g	grama
Hz	Hertz
máx	máximo
min	mínimo
ml	mililitro
mm	milímetro
ng/dL	nanograma por decilitro
$\pm$	desvio-padrão
=	igual a
>	maior que
<	menor que
$\geq$	maior ou igual a

### **Lista de siglas**

ANS	Agência Nacional de Saúde Complementar
ASAP	proliferação atípica de pequenos ácinos
AUA	Associação Americana de Urologia
Bx	biópsia
Cap	câncer de próstata
DP	desvio-padrão
EAU	Associação Europeia de Urologia
EEP	extensão extra-prostática
FCM-UNICAMP	Faculdades de Ciências Médicas da da Universidade Estadual de Campinas
HC-UNICAMP	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
ISUP	International Society of Urological Pathology
MP	multiparamétrica
NIP	neoplasia intraepitelial prostática
PSA	antígeno prostático específico
PR	prostatectomia radical
RB	recidiva bioquímica
RM	ressonância magnética
US	ultrassom
USTR	ultrassom transretal
VVSS	vesículas seminais

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
2. Objetivo.....	15
3. Métodos .....	15
4. Resultados .....	17
5. Discussão.....	23
6. Conclusão.....	31
7. Referências Bibliográficas.....	32
8. Anexos.....	39

## 1. Introdução

Homens negros têm maior incidência de câncer de próstata (Cap), apresentam doença mais agressiva ao diagnóstico e índice de mortalidade maior quando comparados aos brancos (1-6). Assim, os principais *guidelines* orientam que o rastreamento seja iniciado mais precocemente nesse grupo de homens, e atualmente já se discute se o tratamento deve ser proposto de modo distinto de acordo com a etnia do paciente (7). A American Urological Association (AUA) preconiza consultas para detecção precoce a partir dos 40 anos (e a partir dos 55 para não negros) (8) e a European Association of Urology (EAU) a partir de 45 anos (9).

Não está claro, contudo, se tais disparidades decorrem da raça em si ou de fatores coexistentes. De um lado, variações dos genes de supressão tumoral (10), maiores níveis de andrógenos circulantes (11) ou disparidades no metabolismo hormonal são hipóteses (12). Do outro lado, múltiplas variáveis relacionadas ao ambiente são pesquisadas. Jalloh et al. demonstraram que dentre pacientes norte-americanos com Cap classificados inicialmente como baixo risco, os negros apresentam maior taxa de comorbidades associadas (13). Outros autores publicaram que tal raça apresenta menor índice de educação e planos de saúde com menor cobertura nos Estados Unidos (6, 14). Moses et al. em 2016 mostraram que em população com estadiamento pareado de Cap entre as raças, negros têm chance significativamente menor de receberem tratamento imediato quando comparados aos brancos, com taxa particularmente menor de prostatectomia radical (15).

A decisão que leva ao tratamento do Cap depende do estadio da doença, além de fatores como desejo do paciente e expectativa de vida. Homens cujo estadio clínico seja de doença de muito baixo risco (estádio clínico  $\leq$  T2a, Gleason  $\leq$  6, PSA  $<$  10 ng/ml, densidade  $<$  0,15 e menos que 3 fragmentos com no máximo 50% de acometimento) são bons candidatos a optarem pela vigilância ativa ao invés de se submeterem a tratamento imediato (16, 17). O intuito dessa alternativa é um acompanhamento próximo do paciente, seguindo protocolo pré determinado para consultas e exames, visando evitar as morbidades do tratamento escolhido e preservar a qualidade de vida, sem que se prejudique a questão oncológica.

Entretanto, mesmo com a constante evolução no estadiamento clínico do Cap, quando se opta pela prostatectomia radical, ainda existe taxa considerável de

elevação do grau histológicos - Gleason (*upgrading*) e/ou do estadiamento (*upstaging*) na comparação entre os resultados anatomopatológicos da biópsia com os da cirurgia. Os índices de *upgrading* variam em até 14-50% dos casos (17-20).

Trabalhos de Sundi et al., dentre outros, se propuseram a avaliar essas disparidades em pacientes se seguiram a vigilância ativa inicialmente, e observaram maior *upgrading* patológico nos negros (32.7% vs. 12.6%,  $p<0.001$  e 27.3 vs. 14.4%,  $p<0.001$ ) (18), (21). Na primeira publicação, afirmaram que a raça negra é preditora independente para *upgrading* nas biópsias subsequentes, com risco relativo 3.0 vezes maior ( $p=0.002$ ) (21), sendo que uma grande revisão sistemática publicada esse ano, coordenada por Sierra, corroborou com esse achado (17). Na segunda, mostraram uma associação tão forte e independente do subgrupo de pacientes negros com *upstaging* e *upgrading* após a cirurgia ( $p=0.04$  e  $p<0.001$ , respectivamente) que questiona se a vigilância ativa ainda deve ser uma opção para essa população (18).

A ressonância magnética (RM) multiparamétrica (MP) é uma ferramenta que cada vez mais melhora a acurácia da biópsia da próstata (22). Entretanto, existem índices elevados de falso-negativo de Cap clinicamente importantes (Gleason  $> 3+3$ ) nesse exame, que podem chegar a 26% (23). Portanto, a principal base para o diagnóstico e estadiamento do Cap continua sendo a biópsia de próstata “padrão” (extração sistemática de 12 fragmentos guiada pelo ultrassom transretal), assim como o subsídio mais fundamental para a indicação da conduta.

Mesmo com tal importância, pouco se discute sobre a imperfeição da técnica. Alguns trabalhos recentes mostraram que a medida do fragmento de próstata pré-processamento é considerada a melhor estratégia para se obter uma biópsia com bom padrão de qualidade (24, 25). Na prática porém, percentagem significativa dos patologistas não reportam tal dado nos relatórios do exame (26). Além disso, Bjurlin et al. publicaram que em biópsias repetidas prontamente, mesmo seguindo os protocolos atuais, um número significativo de Cap não baixo risco só é diagnosticado no segundo exame (27).

E existem poucos estudos na literatura comparando o resultado dos exames entre as etnias, subestimando a hipótese de que prognósticos distintos na evolução do Cap entre brancos e negros podem ser melhor elucidados ao se analisar as diferentes características das biópsias da próstata dos pacientes de cada subgrupo.

## 2. Objetivo

Em população com características e acesso ao sistema de saúde semelhantes, comparar parâmetros clínicos, características das biópsias de próstata e espécimes das prostatectomias radicais de brancos e negros, a fim de identificar fatores significativos que ajudem a explicar o pior prognóstico do Cap no segundo subgrupo.

## 3. Métodos

O Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP) aprovou o presente estudo (Anexo 1). Como se trata de trabalho retrospectivo, o comitê dispensou a necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O projeto consiste em revisão de prontuários clínicos e de banco de dados anatomopatológicos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), considerado centro de referência no tratamento do Cap.

Inicialmente, comparamos parâmetros clínicos e fragmentos de biópsia de próstata extraídos através de ultrassom transretal (USTR) de pacientes brancos e negros consecutivos entre os anos de 2010 e 2011, cuja indicação para o exame foi toque retal alterado e/ou valores do PSA (antígeno prostático específico) suspeito para neoplasia, e que se submeteram a prostatectomia radical aberta – técnica de Walsh (28), em um período de até 60 dias após a biópsia. Na avaliação oncológica pré-operatória, em caso de doença classificada como risco intermediário ou elevado para recorrência bioquímica (29), foi realizada cintilografia óssea para estadiamento completo. Excluímos os homens que se submeteram à biópsia de próstata prévia ou casos com doença metastática. Na sequência, analisamos os espécimes cirúrgicos das prostatectomias radicais. O seguimento dos pacientes foi realizado pelo período de até 5 anos no intuito de detecção de recidiva bioquímica, com dosagens do PSA sérico a cada 3 meses no primeiro ano pós-operatório, e a cada 6 meses após. A recorrência bioquímica da doença foi definida como  $PSA > 0,2$  ng/ml (16).

Os médicos executores das biópsias de próstata foram residentes do terceiro ano de radiologia (R3) dessa instituição pública de nível terciário. Utilizou-se transdutor de ultrassom transretal de 6,5 Hz (Logiq 100, GE Medical Systems, Milwaukee, WI).

O exame foi realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo, após aplicação de enema retal, e sob anestesia local (bloqueio do feixe neurovascular bilateral com 5 ml de lidocaína 2%), seguido de punção sextante dupla com extração de 12 fragmentos com pistola automática e agulha de corte lateral (18 cm de comprimento e 19 mm de bisel) (30).

Os espécimes foram colocados em frascos individuais contendo solução de formalina a 10% e adequadamente identificados (direita/esquerda; medial/lateral; ápice/médio/base). Foram medidos em milímetros, com uso de régua, antes de serem processados. Em caso de mais de um fragmento por amostra, o comprimento total considerado foi a soma dos fragmentos (31). Os produtos extraídos desprovidos de tecido prostático foram excluídos da análise (cerca de 2% nesta coorte). Ao final, foram incluídos em parafina e corados com hematoxilina e eosina, e encaminhados para avaliação anatomopatológica.

Todas as análises foram feitas por um único patologista, com grande experiência em doenças urológicas, o qual reportou o tamanho dos fragmentos e os classificou de acordo com a *International Society of Urological Pathology* (ISUP) (32). A neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grau e a proliferação atípica de pequenos ácinos (*atypical small acinar proliferation* - ASAP) foram classificadas como negativas para neoplasia, uma vez que se tratam apenas de lesões suspeitas e seus impactos clínicos são limitados (33). O menor grau de Gleason referido é o 3 e o maior grau de Gleason encontrado, por menor que seja seu volume, deve ser documentado (24).

Todos os dados estudados foram comparados entre negros e brancos, sendo a cor da pele uma informação auto declarada (34). As variáveis pré-operatórias analisadas foram: idade, toque retal (suspeito ou não para neoplasia), valor do PSA, volume da próstata (de acordo com USTR), densidade do PSA (PSA/volume da próstata), informações da biópsia (grau histológico - Gleason e extensão do fragmento).

Foram processados 32 blocos de parafina com o espécime resultado da PR de cada paciente, e então submetidos à secção transversal, e divididos em quadrantes. Toda a avaliação foi feita pelo mesmo uro-patologista que avaliou as biópsias, sem ter em mãos o resultado do exame diagnóstico inicial, para que não houvesse viés de comparação. A peça cirúrgica foi completamente analisada por ele seguindo

protocolo próprio da instituição, e não apenas amostragens da peça. O sistema de classificação utilizado pelo patologista foi o grupamento de Gleason tradicional (29) para as biópsias, e o tradicional e o modificado (32) para as espécimes cirúrgicos. A extensão extra prostática foi evidente quando o tumor atingiu o tecido adiposo periprostático (35).

As variáveis pós-operatórias analisadas foram: informações da peça cirúrgica (grau histológico, margens cirúrgicas, extensão extra-prostática, acometimento de vesículas seminais), concordância entre o Gleason da biópsia versus o do espécime cirúrgico, e a ocorrência de recorrência bioquímica no período de até 5 anos .

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo). Os grupos foram comparados através dos testes de Mann-Whitney, Qui-Quadrado e exato de Fisher.

Em seguida, comparamos o comprimento dos cores a fim de entender melhor essa variável. Para isso, foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo). A relação entre o tamanho do fragmento e as variáveis numéricas foi avaliada através do coeficiente de correlação de Spearman, e para as variáveis categóricas foram usados o teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis.

O nível de significância para os testes estatísticos foi de 95%, e  $p < 0,05$  utilizando o Sistema de Análise Estatística (SAS) para Windows versão 9.4 (SaS Institute Inc., Cary, NC, USA).

#### 4. Resultados

A média da idade dos pacientes foi de 63.7 ( $\pm 6.8$ ) anos, com mediana de 65 anos. O número total de pacientes foi 203, sendo 153 (75.4%) brancos e 50 (24.6%) negros. O toque retal foi suspeito para neoplasia em 45.2% dos pacientes (Tabela 1). As médias dos valores de PSA, volume da próstata foram 10.1 ( $\pm 8.5$ ) ng/ml, 42.2 ( $\pm 23.4$ ) cm<sup>3</sup>, respectivamente, sem significância entre caucasianos e negros (Tabela 1).

Quando analisamos o tamanho médio do fragmento na biópsia de próstata, observamos que a média do core dos negros foi menor ( $12.0 \pm 2.9$  vs.  $11.0 \pm 3.2$  mm,  $p=0.037$ ). Esse resultado se deve mais precisamente pela diferença estatística na

comparação da extensão média do tecido sem neoplasia extraído desses grupo de pacientes ( $11.7 \pm 3.1$  vs.  $10.4 \pm 3.8$  mm,  $p=0.038$ ). Não houve significância entre o tamanho médio dos fragmentos positivos ( $12.8 \pm 4.1$  vs.  $12.2 \pm 4.8$  mm,  $p=0.147$ ).

Sessenta e três por cento do total dos pacientes foi classificado como baixo risco (29), sem diferença entre os grupos (66.7% brancos vs. 53.1% negros). Houve, contudo, maior percentagem de estadiamento de risco intermediário ou alto (Gleason  $\geq 7$ ) nos negros (46.9% vs. 33.3%).

**Tabela 1.** Comparação das variáveis pré-operatórias entre brancos e negros.

Variável		Branco (n=153)	Negros (n=50)	Total	p
Idade - anos	(Média ± DP)	63.5 ± 6.7	64.3 ± 7.1	63.7 ± 6.8	0.3764
	(Mediana (min-máx))	65.0 (42.0-76.0)	65.5 (45.0-76.0)	65.0 (42.0-76.0)	
<hr/>					
Toque Retal					
	Não suspeito	84 (55.6%)	25 (52.1%)	109 (54.8%)	0.6672
	Suspeito	67 (44.4%)	23 (47.9%)	90 (45.2%)	
<hr/>					
PSA - ng/ml	(Média ± DP)	9.5 ± 7.0	12.1 ± 11.7	10.1 ± 8.5	0.0618
	(Mediana (min-máx))	7.8 (0.6-51.0)	10.0 (1.0-78.0)	8.0 (0.6-78.0)	
<hr/>					
Volume - cm3	(Média ± DP)	41.4 ± 21.6	44.9 ± 28.6	42.2 ± 23.4	0.8227
	(Mediana (min-máx))	36.5 (15.0-185.0)	35.0 (10.0-150.0)	36.0 (10.0-185.0)	
<hr/>					
Densidade	(Média ± DP)	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.4	0.3 ± 0.3	0.0881
	(Mediana (min-máx))	0.2 (0.01-1.5)	0.2 (0.01-2.6)	0.2 (0.01-2.6)	
<hr/>					
Fragm med - mm	(Média ± DP)	12.0 ± 2.9	11.0 ± 3.2	11.8 ± 3.0	<b>0.0376</b>
	(Mediana (min-máx))	12.0 (4.3-19.0)	10.4 (4.0-18.5)	11.9 (4.0-19.0)	
<hr/>					
Fragm pos - mm	(Média ± DP)	12.8 ± 4.1	12.2 ± 4.8	12.7 ± 4.3	0.1471
	(Mediana (min-máx))	12.8 (4.0-19.0)	12.0 (4.0-19.0)	12.6 (4.0-19.0)	
<hr/>					
Fragm neg - mm	(Média ± DP)	11.7 ± 3.1	10.4 ± 3.8	11.4 ± 3.4	<b>0.0381</b>
	(Mediana (min-máx))	11.6 (5.0-19.0)	10.4 (4.0-18.3)	11.3 (4.0-19.0)	
<hr/>					
Gleason Bx					
	6	102 (66.7%)	26 (53.1%)	128 (63.4%)	0.2122
	7	38 (24.8%)	18 (36.7%)	56 (27.7%)	
	8-10	13 (8.5%)	5 (10.2%)	18 (8.9%)	

DP: desvio padrão; min: mínimo; máx: máximo; med: médio; pos: positivo; neg: negativo; mm: milímetro; Bx: biópsia

Ao avaliarmos as variáveis pós-operatórias (Tabela 2), vimos que mantém-se tendência maior nos negros (67.3% vs. 56.6%) de estadiamento como risco intermediário ou alto de acordo com o Gleason da peça cirúrgica, sem significância. E verificamos que a concordância entre o Gleason das biópsias versus o das prostatectomias radicais também foi semelhante entre as raças.

O índice de margem cirúrgica (40.5% brancos vs. 40.0% negros,  $p=0.947$ ) ou de extensão extracapsular (24.2% brancos vs. 28.6% negros,  $p=0.538$ ) positivas foram semelhantes. Tampouco houve diferença com relação ao acometimento de vesículas seminais, embora 14% dos homens negros apresentassem tal invasão, e apenas 6% dos brancos ( $p=0.127$ ). Seis pacientes caucasianos (3.9%) e cinco negros (10%) perderam seguimento ao final de 5 anos, com índice de recorrência bioquímica igual na comparação entre os grupos (33.3%,  $p=1.0$ ).

**Tabela 2.** Comparação das variáveis pós-operatórias entre brancos e negros.

Variável	Brancos (n=153)	Negros (n=50)	Total	p
Gleason PR 3				
6	66 (43.4%)	16 (32.7%)	82 (40.8%)	0.2546
7	76 (50.0%)	27 (55.1%)	103 (51.2%)	
8-10	10 (6.6%)	6 (12.2%)	16 (8.0%)	
Gleason PR 5				
1 (≤6)	66 (43.4%)	16 (32.7%)	82 (40.8%)	0.4428
2 (3+4=7)	60 (39.5%)	23 (46.9%)	83 (41.3%)	
3 (4+3=7)	16 (10.5%)	4 (8.2%)	20 (10.0%)	
4 (8)	4 (2.6%)	2 (4.1%)	6 (3.0%)	
5 (9 ou 10)	6 (3.9%)	4 (8.2%)	10 (5.0%)	
Mudou Gleason				
Não	105 (69.1%)	32 (66.7%)	137 (68.5%)	0.7538
Sim	47 (30.9%)	16 (33.3%)	63 (31.5%)	
Margem				
Negativa	91 (59.5%)	30 (60.0%)	121 (59.6%)	0.9478
Positiva	62 (40.5%)	20 (40.0%)	82 (40.4%)	
EEP				
Negativa	116 (75.8%)	35 (71.4%)	151 (74.8%)	0.5383
Positiva	37 (24.2%)	14 (28.6%)	51 (25.2%)	
VVSS				
Negativa	141 (94.0%)	43 (86.0%)	184 (92.0%)	0.1271
Positiva	9 (6.0%)	7 (14.0%)	16 (8.0%)	
RB em 5 anos				
Negativa	98 (66.7%)	30 (66.7%)	128 (66.7%)	1.0000
Positiva	49 (33.3%)	15 (33.3%)	64 (33.3%)	
Total	147	45	192	

Gleason PR 3: Gleason prostatectomia radical de acordo com classificação de D'Amico (3 grupos);

Gleason PR 3: Gleason prostatectomia radical de acordo com classificação da ISUP (5 grupos);

EEP: extensão extra-prostática; VVSS: vesículas seminais; RB: recorrência bioquímica

Após identificação que apenas as variáveis relacionadas ao comprimento do fragmento foram diferentes entre os grupos, aprofundou-se estudo sobre a extensão dos cores. Avaliou-se a correlação do tamanho do espécime extraído às variáveis numéricas (Tabela 3) e as variáveis categóricas (Tabela 4) previamente analisadas. O único resultado significativo encontrado foi a relação entre comprimento do fragmento com o toque retal. A extensão média do fragmento no paciente com toque não suspeito para neoplasia foi 12.4 mm vs. 11.1 mm nos pacientes com toque suspeito ( $p=0.003$ ). Nesse caso, a diferença da extensão dos fragmentos com e sem neoplasia entre os grupos também apresentou significância ( $p=0.022$  e  $p=0.002$ , respectivamente).

**Tabela 3.** Coeficiente de Spearman para avaliar a correlação do tamanho do fragmento com as variáveis numéricas (valores de p)

	Extensão Média	Extensão Positiva	Extensão Negativa		Extensão Média	Extensão Positiva	Extensão Negativa
Idade (anos)	0.08399	0.04703	0.06897	Densidade	-0.03103	0.02887	0.01952
	0.23470	0.51270	0.34310		0.67250	0.69890	0.79420
PSA (ng/ml)	0.08123	0.05426	0.10803	Mudou Gleason	-0.03753	-0.01050	-0.03481
	0.25040	0.45000	0.13690		0.60240	0.88420	0.63800

**Tabela 4.** Medidas de posição e dispersão o tamanho do fragmento para avaliar sua correlação com as variáveis categóricas.

<b>Toque Retal</b>		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>p</b>
Suspeito	Extensão Média	12.4	2.6	6.7	12.2	19.0	<b>0.0039</b>
	Extensão Positiva	13.3	3.7	7.0	13.0	19.0	<b>0.0227</b>
	Extensão Negativa	12.2	3.0	5.0	12.2	19.0	<b>0.0021</b>
Não suspeito	Extensão Média	11.1	3.2	4.0	11.0	18.7	
	Extensão Positiva	12.0	4.8	4.0	12.0	19.0	
	Extensão Negativa	10.6	3.6	4.0	10.8	19.0	
<b>Gleason Bx</b>		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>p</b>
6	Extensão Média	11.9	3.1	2.5	11.9	18.7	0.1660
	Extensão Positiva	13.0	4.8	1.0	12.6	19.0	0.4452
	Extensão Negativa	11.5	3.5	1.0	11.6	19.0	0.1056
7	Extensão Média	11.2	2.9	5.3	11.8	19.0	
	Extensão Positiva	12.0	3.4	4.0	12.4	19.0	
	Extensão Negativa	10.8	3.2	4.5	11.0	19.0	
8-10	Extensão Média	12.4	2.2	9.1	12.4	16.0	
	Extensão Positiva	12.9	2.1	9.0	12.9	17.0	
	Extensão Negativa	12.3	3.0	7.0	12.5	17.0	
<b>Gleason PR</b>		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>p</b>
6	Extensão Média	11.8	3.0	4.3	11.8	18.7	0.5606
	Extensão Positiva	12.8	4.8	4.0	12.5	19.0	0.7259
	Extensão Negativa	11.3	3.1	5.0	11.3	18.3	0.4927
7	Extensão Média	11.6	2.9	2.5	11.8	18.6	
	Extensão Positiva	12.5	3.9	2.0	12.5	19.0	
	Extensão Negativa	11.3	3.5	4.0	11.4	19.0	
8-10	Extensão Média	12.6	3.4	7.4	13.1	19.0	
	Extensão Positiva	13.3	4.7	5.8	13.5	19.0	
	Extensão Negativa	12.8	3.6	6.8	11.6	19.0	
<b>Margem</b>		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>p</b>
Negativa	Extensão Média	11.7	3.0	2.5	11.9	18.7	0.6635
	Extensão Positiva	12.6	4.3	2.0	12.3	19.0	0.6849
	Extensão Negativa	11.4	3.3	4.0	11.4	19.0	0.8736
Positiva	Extensão Média	11.9	3.0	4.1	11.9	19.0	
	Extensão Positiva	12.7	4.3	4.0	12.7	19.0	
	Extensão Negativa	11.4	3.4	3.6	11.3	19.0	
<b>EEP</b>		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>p</b>
Negativo	Extensão Média	11.8	3.1	2.5	11.9	19.0	0.7517
	Extensão Positiva	12.7	4.3	4.0	12.5	19.0	0.6322
	Extensão Negativa	11.4	3.3	3.0	11.4	19.0	0.9215
Positivo	Extensão Média	11.6	2.8	5.7	11.8	16.6	
	Extensão Positiva	12.4	4.1	5.0	12.8	19.0	
	Extensão Negativa	11.2	3.6	4.0	11.4	16.8	
<b>VVVS</b>		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>p</b>
Negativo	Extensão Média	11.8	3.0	2.5	11.9	19.0	0.4942
	Extensão Positiva	12.8	4.4	4.0	12.7	19.0	0.3436
	Extensão Negativa	11.4	3.3	3.0	11.4	19.0	0.5141
Positivo	Extensão Média	11.3	3.2	5.7	11.3	16.5	
	Extensão Positiva	11.6	3.3	5.0	11.9	17.1	
	Extensão Negativa	10.4	4.5	4.0	11.0	17.0	

DP: desvio-padrão; Bx: biópsia; PR: prostatectomia radical; EEP: extensão extra-prostática; VVSS: vesículas seminais

## 5. Discussão

Homens negros têm maior incidência de câncer de próstata (Cap), apresentam doença mais agressiva ao diagnóstico e índice de mortalidade maior quando comparados aos brancos (1-6). Não está claro, contudo, se tais disparidades decorrem da carga genética ou de fatores coexistentes (disponibilidade à assistência médica, questões sócio econômicas, entre outros).

O acesso ao sistema de saúde é ponto fundamental, já que pode implicar diretamente no tempo de diagnóstico e tratamento. Freedland et al. reportam não haver diferença no estágio clínico do Cap ao diagnóstico quando comparou negros norte americanos e brancos que tinham planos de saúde e com acesso equivalente assistência médica (36). No cenário brasileiro, a Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS) refere que apenas 22,5% da população tem convênios médicos (37). Em nossa tese, estudamos uma população sem essa assistência, e com acesso semelhante ao sistema de saúde público, minimizando tal disparidade.

Du et al. confirmaram que os 25% da população com status econômico mais baixo tem 31% de chance de morrer mais de Cap local/regional que os 25% mais ricos. As hipóteses para isso são não só o diferente período em se concretizar diagnóstico e tratamento, mas também a qualidade do tratamento em si. E adicionaram um achado na tentativa de explicar prognósticos distintos entre as raças: pacientes negros estão limitados a um menor número de médicos para atendê-los e menos preparados cientificamente (4). Tais vieses foram excluídos em nossa pesquisa, já que os pacientes são colocados na mesma fila para exames e cirurgias, respectivamente, e tratados por um grupo único de médicos com base científica muito semelhante.

Entretanto, estudos mostram que existem diferenças no prognóstico do Cap entre as raças mesmo após o controle de fatores socioeconômicos e do acesso semelhante ao cuidado e à qualidade do tratamento. Tais considerações são observadas em trabalho no qual o objetivo principal foi responder à essas questões – *Cancer Disparities by Race/Ethnicity and Socioeconomic Status* (38), que usa dados do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos. Em revisão escrita por Mahal et al. que avaliou 51.315 homens com Cap baixo risco que se submeteram a tratamento curativo, controlando àquelas variáveis, concluiu que negros têm risco relativo 1.62 maior de mortalidade câncer-específica ( $p=0.034$ ) quando comparados a brancos (3).

E trabalho de Nettey et al. de 2018 afirma que a raça negra prediz Cap significativa (Gleason  $\geq 3+4$ ) independente do padrão socioeconômico do paciente (39).

Siegel et al. relatam que existem variações genéticas relacionadas aos genes de supressão tumoral de acordo com os antecedentes étnicos e raciais de cada um (10), mas não está claro o quanto essas particularidades influenciam no prognóstico específico do Cap. Entre possíveis diferenças biológicas inerentes à raça, um grupo da Escola de Medicina Johns Hopkins fez exame imunohistoquímico de produtos de prostatectomias radicais realizadas em 169 negros e comparou com 169 peças de europeus-americanos com mesmos estádios patológicos. Avaliaram duas das mais comuns alterações genômicas já conhecidas no Cap – e que sabidamente conferem maior agressividade ao tumor: o rearranjo envolvendo o gene ERG e a deleção do gene de supressão tumoral PTEN (*PTEN loss*). E apresentam uma conclusão intrigante: tais alterações genéticas são significativamente menos prevalentes no primeiro grupo, corroborando estudos prévios (40, 41), porém sem diferença na biologia molecular adjacente, uma vez que conferem risco similar de recorrência bioquímica aos dois grupos (42).

Outros fatores como discrepâncias dietéticas (43), maiores níveis de andrógenos circulantes (11) ou disparidades no metabolismo hormonal também são considerados como alternativas para explicar essa questão (12, 44), mas os próprios autores relatam que novas pesquisas são necessárias para melhores explicações. E portanto, a explicação de o porquê a incidência e prognóstico são distintos entre os grupos ainda não é clara.

Com relação a dados clínico-cirúrgicos, é relevante a maior taxa de *upgrading* patológico nos negros quando avaliados os espécimes das prostatectomias radicais (17, 18). Revisão sistemática colocou que os negros têm um maior grau ou maior volume de doença não detectado na avaliação rotineira, resultando em anatomo-patológicos desfavoráveis, com taxa mais alta de margens positivas e *upgrading* ou *upstaging* na prostatectomia radical (45), corroborando com dados apresentados por outros grupos (13, 18). E Tsivian et al. adicionaram às características adversas do espécime cirúrgico nos pacientes negros classificadas no pré operatório como baixo risco (Gleason 6) um maior volume tumoral estimado (3.13 ml em negros vs. 2.90 ml em não negros,  $p=0.018$ ) e maior percentual de doença na glândula (10% em negros vs. 5% em não negros,  $p=0.001$ ) (46).

Dois estudos com grandes grupos, o primeiro com 29.447 pacientes, e o segundo uma revisão sistemática com amostra de 16.818, observaram chance 1.1 e 1.16 maior, respectivamente, de homens negros estadiados inicialmente como baixo risco e submetidos a PR em até 6 meses apresentarem *upstaging* e/ou *upgrading* na peça cirúrgica. Essas últimas publicações, contudo, não foram desenhadas para investigar o impacto da raça nessa questão, e são limitados por não considerarem tão adequadamente outros potenciais fatores confundidores (47, 48).

Já Maurice et al. em 2016, após revisar a *National Cancer Data Base* dos Estados Unidos e identificar mais de 48.473 homens com Cap baixo risco, concluíram que homens negros são mais susceptíveis a desenvolverem doença de maior risco, acarretando desfecho desfavorável. Corrobora com os achados anteriores, ao mostrar que a raça negra foi variável independente de *upstaging* e *upgrading* (risco 1.3), excluindo preditores significantes como idade, comorbidades, valor do PSA e perfil demográfico (renda e moradia em zona urbana ou rural). E sugerem que a raça do paciente seja levada em consideração para a decisão terapêutica mais adequada no paciente com Cap baixo risco. No mesmo trabalho, *upstaging* foi definido pelo estágio pós operatório T3 ou T4 ou N1, e *upgrading* como uma elevação no escore de Gleason  $> 6$  (desfecho primário) ou  $> 3+4=7$  (desfecho secundário). Confirmaram que *upgrading* ocorre mais frequentemente em pacientes negros com diagnóstico inicial de Cap clinicamente de muito baixo risco, e portanto passíveis de vigilância ativa, submetidos precocemente a PR, não só para Gleason  $> 6$ , mas também para  $> 3+4=7$  – e portanto mudando o estadiamento da ISUP para  $\geq 3$  (7).

Estudo realizado na Johns Hopkins comparou grupos de negros e brancos com diagnóstico clínico inicial de Cap de muito baixo risco e que foram submetidos a PR em menos de 60 dias -mesmo período respeitado em nossa tese -, reportou que além do risco mais elevado de apresentar volume tumoral  $\geq 0.5$  ml (45% vs. 21%;  $p=0.001$ ), os negros tiveram também *upgrading* para escore de Gleason  $\geq 7$  mais significativo (37% vs. 11%;  $p<0.001$ ) (49). Em nossa tese, contudo, não houve diferença entre os grupos. Hipóteses para tal achado são se o número de pacientes relativamente pequeno estudado pode distorcer o resultado encontrado, ou se há alguma particularidade real em nossa população. E assim futuras pesquisas locais são necessárias.

Iremashvili et al. publicaram trabalho elaborado na Universidade de Miami que concluiu que raça negra confere maior risco de progressão do câncer na vigilância

ativa, com risco relativo maior próximo a 4 vezes (3.87 - 4.12), e que o risco verdadeiro deve ser maior que a literatura atual sugere. No comentário editorial, o autor refere que tal risco é inaceitável, e interroga se tal alternativa de seguimento ainda deve ser proposta para negros. Afirmo que enquanto se estuda mais a fundo tal assunto, os pacientes precisam estar muito bem esclarecidos, e que no mínimo uma biópsia confirmatória e exames mais frequentes devem ser realizados. E coloca mais uma questão, relativa a etiologia da pior progressão da doença: não se sabe se tal risco é secundário a uma real progressão ou se deve ser atribuído a um subestadiamento da biópsia inicial (50).

Assim, como muitas disparidades observadas se devem ao subdiagnóstico desse exame (13) (principalmente baseando-se nos estudos em que a cirurgia foi realizada em até 60 dias), a biópsia da próstata continua sendo o subsídio mais fundamental para estadiamento e definição da conduta. E portanto é mandatória uma discussão pormenorizada sobre a qualidade de tal procedimento, já que a biópsia per si pode explicar os diferentes desfechos do Cap entre as raças. Na literatura, paradoxalmente, pouco se debate sobre a biópsia de próstata “padrão”, e menos ainda se compara o resultado entre as raças – o que torna ainda mais relevante o nosso estudo.

Nesse ponto, cabe discussão sobre se não há como melhorar a eficácia do método diagnóstico em questão utilizando-se do auxílio de novas tecnologias, como a ressonância magnética (RM) multiparamétrica (MP) da próstata e a biópsia com fusão de imagens guiada por ultrassom (US) ou RM. Já sabe-se que são ferramentas que, de modo geral, aumentam a acurácia no diagnóstico de Cap clinicamente significativo, e diminuem a detecção de Cap indolente, quando comparados à biópsia tradicional aleatória (22). No entanto, contrapontos são essenciais. Até agora, a solicitação da RM MP antes da biópsia inicial não faz parte de guidelines - e assim discutirmos meios de otimizar o primeiro e tradicional exame continua sendo de extrema importância.

Ademais, publicações recentes, incluindo meta-análises, mostram que a taxa de falso-negativo de Cap clinicamente importantes na RM MP (> 5 mm e Gleason > 3+3) pode chegar a 26%, além de 5% de risco de subestimar o tamanho das lesões (23, 51). E um desses trabalhos conclui que em uma era em que cada vez mais se opta pela vigilância ativa no Cap de baixo risco e na qual o uso da RM MP cresce para diferentes fins – inclusive no contexto da vigilância (52), a eficácia desse exame em prever a carga da doença é essencial, já que o subestadiamento na imagem pode

levar a uma estratificação de risco inapropriada, terapia inadequada e consequente desfecho oncológico inaceitável (23).

A biópsia da próstata com fusão de imagens guiada por US ou RM também aparece como alternativa para que se melhore ainda mais a acurácia do exame diagnóstico (53). Entretanto, mesmo com o uso de tal ferramenta, alguns tumores clinicamente significantes ainda só são diagnosticados na biópsia isolada, sugerindo que punções sistemáticas devem sempre serem realizadas no momento da biópsia direcionada com fusão de imagens (54). E como trata-se de método de alto custo (necessidade de anestesia loco-regional ou geral, e tecnologia específica), associado a baixíssima disponibilidade em nosso meio atualmente - e a curto/médio prazo -, manter a discussão sobre o método padrão é essencial.

Retomando então à biópsia de próstata tradicional, ressalta-se que mesmo em exames repetidos imediatamente e que seguem os protocolos atuais, um número considerável de Cap não baixo risco é diagnosticado na segunda biópsia, o que confirma a imperfeição da técnica (27). Nesse cenário, a definição de parâmetros de qualidade para o exame é fundamental. Em 2009 foi criado *score* próprio para avaliar a qualidade da biópsia da próstata como um todo (55), através do qual três informações eram avaliadas se encontrar a pontuação final: o número médio de fragmentos por punção, o número de cores no qual elementos da cápsula estavam presentes e o tamanho médio dos fragmentos.

Tais parâmetros permanecem como os principais critérios para mensurar a qualidade do procedimento de acordo com o último *guideline* europeu (24). Entretanto, nenhum sistema de *score* é utilizado na prática clínica e, mais preocupante, pouca importância é atribuída na prática à qualidade global do exame. Alguns trabalhos mais recentes mostraram que a medida do fragmento de próstata pré-processamento é considerada a melhor estratégia para se produzir uma biópsia com bom padrão de qualidade (24, 25). Em nossa tese, o tamanho total da amostra foi considerada como a soma dos tecidos extraídos na agulha, caso houvesse mais de um - conforme padronizado pelo nosso grupo em publicação de 2010 (30).

Dois médicos são responsáveis pelas etapas da biópsia: o executor e o patologista. Publicações mostraram que a curva de aprendizado para realizar o exame é curta, ao se verificar que o tamanho do segmento colhido e que a positividade de câncer por fragmento é similar entre principiantes e experientes após 12 procedimentos (56, 57). Em nossa pesquisa, os executantes foram residentes do terceiro ano de Radiologia,

os quais já se encontram no platô da curva. Acrescenta-se ainda que quem faz a biópsia deve repetir imediatamente a extração de tecido caso julgue necessário, após avaliar a qualidade da peça - não só ao conferir o tamanho, mas também a fragmentação da mesma -, e essa regra foi respeitada pelos radiologistas do nosso hospital.

O patologista deve informar o comprimento do fragmento analisado e ressaltar se for considerado insuficiente. No entanto, trabalhos relevantes mostram que 36% dos patologistas europeus nunca relatam o tamanho da amostra (26); e que a extensão é sequer considerada em outras publicações (58). A revisão do *National Cancer Data Base* dos Estados Unidos com mais de 48.473 homens, citada anteriormente, coloca como principais pontos fracos da análise a “falta de revisão patológica centralizada e a falta de informação sobre o comprimento do fragmento” (7). Nossa tese exclui tais vieses: feita por um único e experiente patologista na área de uropatologia e que sistematicamente reporta o comprimento do fragmento.

O protocolo da AUA de recomendações para a biópsia de próstata revisou mais de 550 artigos com objetivo de recomendar o número e locais mais adequados, além do modo de rotular os frascos e como armazenar os fragmentos antes de enviá-los para o processamento (59). A EAU orienta a necessidade de se descrever não só o tipo histológico e Gleason primário e secundário, mas também o número de fragmentos acometidos e até a percentagem envolvida por tumor (9). Ambos, porém, falham ao explorar a questão do tamanho do fragmento colhido. O comitê da *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* de 2013 arbitrariamente considerou como 10 mm o menor fragmento aceitável da biópsia (24). E Bostwick et al. concluíram que há grande variedade no comprimento do segmento médio de tecido prostático extraído nos exames ao redor do mundo: de 9.4 a 15.1 mm (60).

Diversos autores mostraram a importância dessa variável, sem detalharem, contudo, a raça dos pacientes. Fiset et al. estudaram 197 pacientes canadenses, observando que o comprimento dos segmentos com câncer eram significativamente maiores que os benignos (61); Obek et al. avaliaram 245 biópsias e chegaram à mesma conclusão (62). Corroboram com nossa tese, na qual obtivemos que os segmentos extraídos com neoplasia são maiores que os sem neoplasia ( $12.7 \pm 4.3$  vs.  $11.4 \pm 3.4$  mm, em média). Fomos, contudo, para o nosso conhecimento, os pioneiros em correlacionar a extensão do espécime extraído com a raça, e tais achados foram

consistentes dentro dos próprios subgrupos:  $12.8 \pm 4.1$  versus  $11.7 \pm 3.1$  mm nos brancos e  $12.2 \pm 4.8$  versus  $10.4 \pm 3.8$  mm nos negros. Por outro lado, ao fazermos uma comparação entre as raças, observou-se diferença estatística na qualidade da biópsia dos negros: menor tamanho médio do fragmento ( $12.0 \pm 2.9$  vs.  $11.0 \pm 3.2$  mm,  $p=0.037$ ), graças a significância da menor extensão do core sem neoplasia ( $11.7 \pm 3.1$  vs.  $10.4 \pm 3.8$  mm,  $p=0.038$ ).

Em publicação de 2015 também do nosso grupo, na avaliação das características da biópsia, mostramos que em uma análise multivariada (idade do paciente, tamanho da próstata, PSA e densidade do PSA), para cada milímetro a mais no comprimento do fragmento extraído, o risco de *upgrading* na PR diminui em 89.9%; resultados comparados a outros trabalhos (25, 63). A conclusão foi que se trata de variável independente para afetar esse desfecho, após comprovação que a média do segmento nos subestadiados era de 11.61 mm ( $\pm 2.5$ ), versus 13.52 mm ( $\pm 3.2$ ) nos casos de correlação precisa entre biópsia-espécime da PR (56). Corrobora com outras publicações tamanho do core extraído (64, 65), e chega a resultado semelhante ao descrito no *guideline* europeu (baseado no estudo de Fiset et al. mencionado acima) que concluiu que o comprimento do core de 13 mm apresenta ótima sensibilidade e especificidade para a detecção do Cap. Em nossa tese o fragmento médio foi de 11.8 mm ( $\pm 3.0$ ), e já foi apresentado que não houve diferença na comparação do índice de *upgrading* de brancos e negros.

A principal hipótese para justificar que mesmo um pequeno aumento no comprimento do fragmento levaria a uma melhora na acurácia no diagnóstico do Cap seria um estadiamento mais completo da porção anterior da glândula. Além de explicar o porquê de alguns estudos mostrarem que um maior número (66) ou o aumento no diâmetro dos fragmentos (67) não necessariamente aumente a acurácia na detecção de Cap significativa.

Em nenhum dos artigos anteriores, e tampouco na literatura geral, como já dissemos, as características da biópsia de próstata são avaliadas considerando a etnia dos pacientes. Nossa tese propôs uma comparação entre os resultados das biópsias, além dos dados pós-operatórios, de populações de negros e brancos clinicamente homogêneas e com acesso similar ao sistema de saúde. E assim exploramos pela primeira vez um dado que pode ajudar na explicação do porquê os homens negros têm pior prognóstico associado ao Cap.

Com relação aos índices de recorrência bioquímica, a literatura é controversa. Autores mostraram que o fato de ser negro é preditor independente para a recidiva bioquímica do Cap após prostatectomia radical, principalmente nos tumores de baixo risco (68-70). Por outro lado, o grupo coordenado por Freedland publicou dois artigos que mostraram que em uma população com mesmo acesso ao sistema de saúde a raça não é preditora independente para recorrência da doença após a cirurgia (71-72). E em nossa casuística também não houve significância no índice de recorrência bioquímica em 5 anos (33.3% em cada subgrupo,  $p=1.0$ ).

É essencial ressaltar que o presente estudo se limita a pacientes com biópsia positiva e não considera os eventuais falsos negativos. Assim, a partir da tese que menor fragmento significa menor amostragem real da próstata, podemos considerar duas consequências. A primeira, é que homens negros estariam sujeitos a menor índice de positividade de Cap em biópsias aleatórias iniciais. Tais pacientes seriam submetidos a um diagnóstico tardio, e trata-se então de mais um fator para justificarmos doença mais agressiva nesse subgrupo ao diagnóstico. Além disso, se considerarmos que foi confirmado o diagnóstico de Cap, tal achado de pior qualidade da biópsia nesses pacientes pode resultar em um subestadiamento da neoplasia. Daí podem decorrer múltiplos cenários. O primeiro seria a opção em se manter vigilância ativa. Por exemplo, em um exame com dois fragmentos com Gleason 6 com menos de 50% de acometimento por câncer, e os demais espécimes sem tumor - porém pequenos -, apenas mais um core com qualquer percentagem com doença significaria tratamento imediato (de acordo com a maior parte dos protocolos). Assim, nesse caso somente uma biópsia subsequente faria um estadiamento mais acurado, ocasionando tratamento de fato. E portanto, aqui, trata-se de terapêutica tardia, novamente com risco de piora do prognóstico.

O segundo cenário seria que esse subestadiamento hipotético implicaria em tratamento com terapia focal, braquiterapia ou radioterapia externa. Assim, em qualquer uma dessas alternativas, a biópsia é o único dado anatomopatológico para que se decida a terapêutica a ser seguida (já que na opção pela prostatectomia radical usa-se a peça cirúrgica para estadiamento mais completo). E isso pode resultar em um tratamento mais brando que o ideal.

Como a disparidade na extensão dos fragmentos entre as raças foi o único resultado com diferença significativa, foi realizada correlação específica entre tamanho dos cores e as variáveis estudadas anteriormente. Observou-se que o

comprimento dos fragmentos positivos e negativos são estatisticamente menores nos pacientes com toque retal suspeito para Cap. Então, pode-se considerar que os menores espécimes extraídos na biópsia são resultado de uma glândula com densidade diferente. Mas é difícil discussão aprofundada nesse ponto, uma vez que o exame físico realizado no ambulatório foi feito por múltiplos médicos, além da subjetividade inerente à tal exame. Futuros estudos são necessários para corroborar essa hipótese, e possivelmente extrair mais informações relacionadas à questão.

Existem pontos negativos em nosso trabalho. O primeiro, é que trata-se de análise retrospectiva, e desse modo nem todas as variáveis estavam completas. No seguimento de 5 anos para avaliação da recorrência bioquímica, por exemplo, houve perda de 11 (5.41%) pacientes. Entretanto, em sendo retrospectivo, trabalhamos com o resultado “real” das biópsias de próstata, sem margem para realização mais “cuidadosa” do exame. Ademais, a maior parte da discussão foi baseada em publicações que avaliaram negros norte-americanos ou europeus, ou seja, homens com hereditariedade diferente da dos negros brasileiros. De qualquer modo, nossa tese expõe um dado novo, que precisa ser melhor estudado para que seja corroborado e para que se entenda se é característica exclusiva da população do nosso meio ou da raça em geral.

Conclui-se que é essencial estabelecer padrão de qualidade da biópsia de próstata visando maior acurácia do exame, já que isso influencia no estadiamento correto da neoplasia e assim interferir no tratamento e prognóstico do Cap. E permanece a questão, a ser melhor compreendida em futuros estudos, que se a biópsia da próstata ainda é a principal base para o estadiamento do Cap, se seria a qualidade do exame em si o motivo para desfechos diferentes entre as raças, e se devemos considerar que a biópsia de próstata no negro seja feita de modo peculiar.

## **6. Conclusão**

Em população clinicamente homogênea de homens brasileiros e com acesso semelhante ao sistema de saúde, o tamanho médio do fragmento sem neoplasia da biópsia de próstata do negro é menor que a do branco em pacientes com Cap. Esse achado é novo e pode explicar o pior prognóstico do Cap em pacientes da raça negra.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Cancer health disparities. Natl Cancer Inst website <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/crchd/cancer-health-disparities-fact-sheet#q9>. 2017;(Agosto).
2. Rebbeck, T.R., Devesa, S.S., Chang BL et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of African descent. *Prostate Cancer*. 2013;560857.
3. Mahal, B.A., Aizer, A.A., Ziehr DR et al. Racial disparities in prostate cancer-specific mortality in men with low-risk prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12:e189.
4. Du, X.L., Fang, S., Coker AL et al. Racial disparity and socioeconomic status in association with survival in older men with local/regional stage prostate carcinoma. findings from a large community-based cohort. *Cancer*. 2006;106:1276–1285.
5. DeSantis, C.E., Siegel, R.L., Sauer AG et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:290.
6. Hoffman, R.M., Harlan, L.C., Klabunde CN et al. Racial differences in initial treatment for clinically localized prostate cancer. results from the prostate cancer outcomes study. *J Gen Int Med*. 2003;18:845–853.
7. Maurice MJ, Sundi D, Schaeffer EM AR. Risk of Pathological Upgrading and Up Staging among Men with Low Risk Prostate Cancer Varies by Race: Results from the National Cancer Database. *J Urol*. 2017;197:627–631.
8. [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-\(2013-reviewed-for-currency-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-(2013-reviewed-for-currency-2018)).
9. <https://uroweb.org/guidelines/prostatecancer>.
10. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9–29.
11. Ross, R., Bernstein, L., Judd, H., Hanisch, R., Pike, M., Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76:45–48.
12. Zeigler-Johnson, C.M., Spangler, E., Jalloh, M., Gueye, S.M., Rennert, H., Rebbeck T. Genetic susceptibility to prostate cancer in men of African descent: implications for global disparities in incidence and outcomes. *Can J Urol*.

- 2008;15:3872–3882.
13. Jalloh, M., Myers, F., Cowan JE et al. Racial variation in prostate cancer upgrading and upstaging among men with low-risk clinical characteristics. *Eur Urol.* 2015;67:451–7.
  14. Jayadevappa, R., Malkowicz, S.B., Chhatre, S., Gallo, J., Schwartz J. Racial and ethnic variation in health resource use and cost for prostate cancer. *Health Policy (New York).* 2011;99:97–106.
  15. Moses KA, Orom H, Brasel A GJ. Underwood W 3rd. Racial/ethnic differences in the relative risk of receipt of specific treatment among men with prostate cancer. *Urol Oncol.* 2016;34:415.e7-12.
  16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). 2017;(Abril).
  17. Sierra, P. S., Damodaran, S., & Jarrard D. Clinical and pathologic factors predicting reclassification in active surveillance cohorts. *Int Braz j Urol.* 2018;44(3):440–451.
  18. Sundi, D., Ross, A.E., Humphreys EB et al. African American men with very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? *J Clin Oncol.* 2013;31:2991–2997.
  19. Cooperberg, M., Carroll, P.R., Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol.* 2011;29:3669–3676.
  20. Conti, S. L., Dall’Era, M., Fradet, V., Cowan, J. E., Simko, J., & Carroll PR. Pathological Outcomes of Candidates for Active Surveillance of Prostate Cancer. *J Urol.* 2009;181(4):1628–1634.
  21. Sundi, D., Faisal, F.A., Trock BJ et al. Reclassification rates are higher among African American men than Caucasians on active surveillance. *Urology.* 2015;85:155.
  22. Turkbey B, Mani H, Shah V et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol.* 2011;186(5):1818–1824.
  23. Borofsky, S., George, A. K., Gaur, S., Bernardo, M., Greer, M. D., Mertan, F. V., ... Turkbey B. What Are We Missing? False-Negative Cancers at

- Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018;286(1):186–195.
24. Van der Kwast T, Bubendorf L MC et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Virchows Arch*. 2013;463(3):367–377.
  25. Ficarra V, Martignoni G NG et al. Needle core length is a quality indicator of systematic transperineal prostate biopsy. *EurUrol*. 2006;50(2):266–271.
  26. Berney DM, Algaba F CP et al. Variation in reporting of cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists. *Virchows Arch*. 2014;464(5):583–587.
  27. Bjurlin MA, Carter HB SP et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling, and specimen processing. *J Urol*. 2013;189(6):2039–2046.
  28. WALSH PC. ANATOMIC RADICAL PROSTATECTOMY. *J Urol*. 1998;160(6):2418–2424.
  29. D’Amico AV, Whittington R MS 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.
  30. Reis LO, Reinato JA, Silva DC et al. The impact of core biopsy fragmentation in prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(4)(Dec):965–9.
  31. Reis LO, Reinato JA SD et al. The impact of core biopsy fragmentation in prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(4):965–969.
  32. Epstein JI, Egevad L, Amin MB et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:244–52.
  33. Epstein JI HM. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):820–34.
  34. Artigo 1º da Portaria nº 344, de 1º de fevereiro de 2017.  
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0344\\_01\\_02\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0344_01_02_2017.html);  
2017;(Fevereiro).
  35. Billis A, L.A. Magna UF. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and

- extraprostatic extension: Application of a new practical method for tumor extent evaluation. *Int Braz J Urol.* 2003;29(2):113–9.
36. Freedland, S.J., Sutter, M.E., Naitoh, J., Dorey, F., Csathy, G.S., Aronson W. Clinical characteristics in black and white men with prostate cancer in an equal access medical center. *Urology.* 2000;55:387–390.
  37. Site da ANS. <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>,. 2018;(Junho).
  38. Ward, E., Jemal, A., Cokkinides, V., Singh, G. K., Cardinez, C., Ghafoor, A., & Thun M. Cancer Disparities by Race/Ethnicity and Socioeconomic Status. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(2):78–93.
  39. Nettey, O. S., Walker, A. J., Keeter, M. K., Singal, A., Nugooru, A., Martin, I. K., Murphy AB. Self-reported Black race predicts significant prostate cancer independent of clinical setting and clinical and socioeconomic risk factors. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2018;36(11):501e1-501e8
  40. Magi-Galluzzi, C., Tsusuki, T., Elson P et al. TMPRSS2-ERG gene fusion prevalence and class are significantly different in prostate cancer of Caucasian, African-American and Japanese patients. *Prostate.* 2011;71:489–497.
  41. Khani, F., Mosquera, J.M., Park K et al. Evidence for molecular differences in prostate cancer between African American and Caucasian men. *Clin Cancer Res.* 2014;20:4925–4934.
  42. Tosoian JJ, Almutairi F MC et al. Prevalence and Prognostic Significance of PTEN Loss in African-American and European-American Men Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2017;7:697–700.
  43. RB Hayes, RG Ziegler, G Gridley CS. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol.* 1999;
  44. Ross, R. K., Coetzee, G. A., Pearce, C. L., Reichardt, J. K. V., Bretsky, P., Kolonel, L. N., Daley G. Androgen Metabolism and Prostate Cancer: Establishing a Model of Genetic Susceptibility. *Eur Urol.* 1999;35(5-6):355–361.
  45. Gökce MI, Sundi D, Schaeffer E PC. Is active surveillance a suitable option for African American men with prostate cancer? A systemic literature review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(2)(Jun):127–36.
  46. Tsivian, M., Bañez, L.L. KC et al. African-American men with low-grade prostate cancer have higher tumor burdens: results from the Duke Prostate Center. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013;16:91–94.
  47. Weiner, A.B., Patel, S.G., Eggener SE. Pathologic outcomes for low-risk prostate



- cancer after delayed radical prostatectomy in the United States. *Urol Oncol*. 2015;33:164.
48. Maurice, M.J., Zhu, H., Kiechle JE et al. Comorbid disease burden is independently associated with higher risk disease at prostatectomy in patients eligible for active surveillance. *J Urol*. 2016;195:919.
  49. Purnell, J.Q., Palesh, O.G., Heckler CE et al. Racial disparities in traumatic stress in prostate cancer patients: secondary analysis of a national URCC CCOP study of 329 men. *Support Care Cancer*. 2011;19:899–907.
  50. Iremashvili, V., Soloway, M.S., Rosenberg DL et al. Clinical and demographic characteristics associated with prostate cancer progression in patients on active surveillance. *J Urol*. 2012;187:1594.
  51. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO RM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(2):343–351.
  52. Margel D, Yap SA, Lawrentschuk N et al. Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. *J Urol*. 2012;187:1247–52.
  53. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S TB et al. Comparison of MR/Ultrasound Fusion–Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *JAMA*. 2015;313(4):390.
  54. De Gorski, A., Rouprêt, M., Peyronnet, B., Le Cossec, C., Granger, B., Comperat, E., Mozer P. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *J Urol*. 2015;194(3):669–673.
  55. Mondet F, Oddou JH, Boyer C et al. Development of a pathological quality score of prostate biopsies. *Prog Urol*. 2009;19(2):107–11.
  56. Reis, LO, Sanches BCF, de Mendonça, GB et al. Gleason underestimation is predicted by prostate biopsy core length. *World J Urol*. 2015;33:821–826.
  57. Lawrentschuk N, Toi A LG et al. Operator is an independent predictor of detecting prostate cancer at transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2009;182(6):2659–2663.
  58. Descazeaud A, Rubin MA AY et al. What information are urologists extracting from prostate needle biopsy reports and what do they need for clinical

- management of prostate cancer? *Eur Urol.* 2005;48(6):911–915.
59. <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-biopsy-and-specimen-handling>.
  60. Bostwick DG, Qian J DK et al. Prostate needle biopsy quality in reduction by dutasteride of prostate cancer events study: worldwide comparison of improvement with investigator training and centralized laboratory processing. *Urology.* 2010;75(6):1406–1410.
  61. Fiset PO, Aprikian A BF. Length of prostate biopsy cores: does it impact cancer detection? *Can J Urol.* 2013;20(4):6848–6853.
  62. Öbek C, Doğanca T ES et al. Core length in prostate biopsy: size matters. *J Urol.* 2012;187(6):2051–2055.
  63. Kanao K, Eastham JA SP et al. Can transrectal needle biopsy be optimised to detect nearly all prostate cancer with a volume of  $\geq 0.5$  mL? A three-dimensional analysis. *Int, BJU.* 2013;112(7):898–904.
  64. Iczkowski KA, Casella G, Seppala JR, Jones GL, Mishler BA, Qian J et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology.* 2002;59:698– 703.
  65. Van der Kwast TH, Lopes C, Santona C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol.* 2003;56:336– 40.
  66. Cormio L, Scattoni V LF et al. Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes. Which cores for which patients? *World J Urol.* 2014;32(2):341–346.
  67. Durmus T, Goldmann U BA et al. MR-guided biopsy of the prostate: comparison of diagnostic specimen quality with 18 G and 16 G biopsy needles. 2013. 82(12):e749–e754.
  68. GROSSFELD, G. D., LATINI, D. M., DOWNS, T., LUBECK, D. P., MEHTA, S. S., & CARROLL PR. Is Ethnicity an Independent Predictor of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy? *J Urol.* 2002;168(6):2510–2515.
  69. Faisal, F.A., Sundi, D., Cooper JL et al. Racial disparities in oncologic outcomes after radical prostatectomy: long-term follow-up. *Urology.* 2014;84:1434.
  70. Yamoah, K., Deville, C., Vapiwala, N., Spangler, E., Zeigler-Johnson, C. M., Malkowicz, B., Rebbeck TR. African American men with low-grade prostate cancer have increased disease recurrence after prostatectomy compared with Caucasian men. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2015;33(2):70.
  71. Freedland, S. J., Jalkut, M., Dorey, F., Sutter, M. E., & Aronson WJ. Race is not

- an independent predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy in an equal access medical center. *Urology*. 2000;56(1):87–91.
72. Freedland, S. J., Amling, C. L., Dorey, F., Kane, C. J., Presti, J. C., Terris, M. K., & Aronson WJ. Race as an outcome predictor after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Urology*. 2002;60(4):670–674.

## 8. Anexos

### FICHA DE APROVAÇÃO DA PESQUISA NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS (PLATAFORMA BRASIL)

 <b>CEPUNICAMP</b> <small>Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP</small>	<b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS</b>	 <b>Plataforma Brasil</b>
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>		

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DA QUALIDADE DA BIÓPSIA NO DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

**Pesquisador:** Leonardo Oliveira Reis

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 53680416.8.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

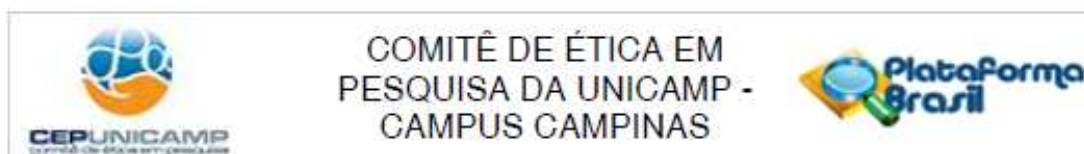
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.461.482

#### Apresentação do Projeto:

Adequada. A definição de parâmetros de qualidade para a biópsia de próstata é fundamental, entretanto, o controle de qualidade dos fragmentos obtidos tem sido negligenciado na literatura. Até mesmo a Associação Americana de Urologia (AUA) descreve 10- a 12-fragmentos como protocolo de amostragem estendida, sem referência à qualidade dos fragmentos obtidos. Também, a Associação Europeia de Urologia (EAU) não menciona qualidade do fragmento de biópsia em seu artigo de recomendações para a biópsia prostática. Arbitrariamente, fragmentos maiores ou iguais a 10 mm são considerados aceitáveis no momento da biópsia. O comprimento do fragmento de biópsia pode variar de acordo com diferentes fatores, como via de acesso (trans-rectal ou trans-perineal), urologista que executa a biópsia, agulha utilizada, volume e característica prostática, detalhes técnicos, entre outros diversos fatores. Em termos de avaliação da qualidade da biópsia de próstata, não obstante vários avanços, incluindo aspectos de técnica, número e localização dos fragmentos de biópsia, até agora, os critérios mínimos de qualidade do fragmento de biópsia não estão bem definidos. Também, ocorre em torno de 32-73% de discordância entre a graduação de Gleason dos espécimes da biópsia e da prostatectomia radical na literatura, em concordância com nossa série, 42,7% (WJU). Os pesquisadores acreditam que o executor da biópsia deve permanecer ciente da qualidade dos fragmentos obtidos para repeti-la

<b>Endereço:</b> Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
<b>Bairro:</b> Barão Geraldo	<b>CEP:</b> 13.083-887	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> CAMPINAS	
<b>Telefone:</b> (19)3521-8030	<b>Fax:</b> (19)3521-7187	<b>E-mail:</b> cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.461.482

imediatamente, se necessário. O patologista também deve informar o comprimento do fragmento analisado, além de comentar no relatório sempre que a amostra é insuficiente. No entanto, o comprimento dos fragmentos não é considerado entre os dados mais relevantes na prática clínica até o momento. Além disso, é preocupante que 36% dos patologistas na Europa nunca incluem no relatório os comprimentos de fragmento de biópsia. A maioria dos instrumentos de biópsia no mercado permitem biópsias de 17 a 22 mm de comprimento de corte com uma técnica de corte lateral. No entanto, é alarmante que a gama de comprimento de fragmentos seja relativamente ampla, com potencial de afetar a precisão do diagnóstico e estadiamento do câncer, mesmo quando comparando agulhas de 18- e 19-mm, uma vez que um milímetro de diferença pode ser suficiente para influenciar. Além disso, alguns estudos têm analisado se fatores como experiência e habilidade do operador podem culminar em biópsias de qualidade heterogênea, com impacto sobre a detecção do câncer e precisão de seu grau histológico (Gleason). Nessa perspectiva, os pesquisadores pretendem avaliar o impacto da qualidade da biópsia (comprimento dos fragmentos, localização) no diagnóstico, estadiamento e prognóstico do adenocarcinoma de próstata em pacientes submetidos a tratamento, por meio de estudo longitudinal não controlado com base em um banco de dados prospectivamente mantido.

#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar o impacto clínico do comprimento do fragmento de biópsia no diagnóstico, estadiamento, classificação de Gleason e prognóstico do adenocarcinoma de próstata em paciente submetidos a prostatectomia radical.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Riscos:

Não haverá riscos aos pacientes, pois se trata de uma análise de banco de dados organizado a partir de prontuários e dados histopatológicos, o que não implica em nenhuma intervenção em indivíduos.

##### Benefícios:

Caso seja descoberto algum dado que seja importante para acompanhamento ou tratamento do paciente, este será informado ao mesmo. Há benefício social, por se tratar de estudo sobre doença prevalente no nosso meio.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Trata-se de estudo retrospectivo utilizando banco de dados colhidos prospectivamente a partir de informações.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 120  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8030 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.461.482

obtidas durante o tratamento e cuidado de pacientes com diagnóstico de câncer de próstata. Os dados serão analisados para identificar fatores da biópsia que impactam o estadiamento e controle oncológico. Serão utilizados o teste do qui-quadrado para comparação de proporções ou teste exato de Fisher (para valores esperados inferiores a 5); o teste de Mann-Whitney para comparação das variáveis numéricas entre dois grupos (caso não haja distribuição normal das variáveis). Modelo de regressão logística multivariada será utilizada para identificar fatores preditivos de recorrência e progressão. A análise da curva ROC ("Receiver Operating Characteristic"), a área sob a curva (AUC), o intervalo de confiança de 95%, e os níveis de sensibilidade e especificidade serão calculadas para as discriminações de "cut-offs" precisos para a identificação do tamanho médio ideal do fragmento de biópsia. Análise do produto-limite de Kaplan-Meier usando o teste log-rank para comparação entre os grupos e Cox (momento do evento) de regressão serão utilizados para definir preditores significativos de tempo mais curto para recorrência e progressão. O Sistema de software SAS for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3 (SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, EUA) será utilizado para analisar os dados. O nível de significância para os testes estatísticos será de 5% ( $p < 0,05$ ).

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pelo pesquisador e complementada por autorização do Coordenador de Assistência do HC/FCM/Unicamp. É proposta a dispensa do TCLE, com a justificativa de que "Como o estudo trata exclusivamente de dados obtidos com o levantamento de prontuário e planilha de dados dos pacientes, e inexistente risco para os mesmos, além de não causar qualquer mudança no tratamento e acompanhamento nem manipulação de material biológico, solicitamos a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido."

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, com dispensa do TCLE.

### Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8030 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



## COMITE DE ETICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.461.482

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

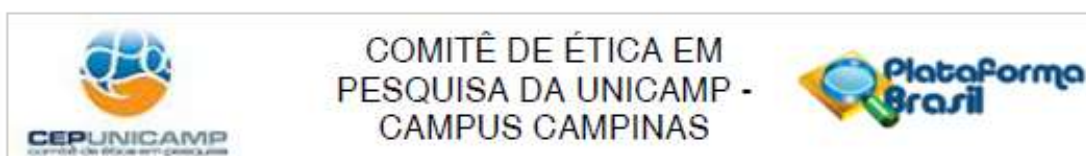
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_654747.pdf	24/02/2016 11:08:22		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8030 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cesp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.461.482

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal.pdf	24/02/2016 11:06:21	Leonardo Oliveira Reis	Aceito
Outros	Unicamp.pdf	24/02/2016 11:05:55	Leonardo Oliveira Reis	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	29/01/2016 00:02:51	Leonardo Oliveira Reis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 22 de Março de 2016

---

Assinado por:  
Renata Maria dos Santos Celeghini  
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8030 Fax: (19)3521-7187 E-mail: osp@fcm.unicamp.br