RICARDO KUPKA DA SILVA

**Avaliação patológica de pacientes com único
fragmento comprometido à biopsia prostática e
sua correlação com câncer de próstata de baixo
risco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Urologia
Orientador: Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio
Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Crippa Sant Anna

**SÃO PAULO
2016**

RICARDO KUPKA DA SILVA

**Avaliação patológica de pacientes com único
fragmento comprometido à biopsia prostática e
sua correlação com câncer de próstata de baixo
risco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Crippa Sant Anna

**SÃO PAULO
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Ricardo Kupka da

Avaliação patológica de pacientes com único fragmento comprometido à
biopsia prostática e sua correlação com câncer de próstata de baixo risco /
Ricardo Kupka da Silva. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.

Orientador: Marcos Francisco Dall'Oglio.

Coorientador: Alexandre Crippa Sant Anna.

Descritores: 1.Próstata 2.Neoplasias da próstata 3.Biopsia
4.Prostatectomia 5.Patologia 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-283/16

Dedicatória

Dedico esta tese à vida e aos que sabem viver. Dedico aos que não desperdiçam tempo, aos que procuram fazer certo já na primeira vez, aos que desfrutam do presente, aos que amam, aos que entendem que o tempo, agora, é nosso bem mais valioso e não volta atrás...

.....

“... e por pensarem ansiosamente no futuro, esquecem do presente de tal forma que acabam por não viver nem o presente nem o futuro. E vivem como se nunca fossem morrer... e morrem como se nunca tivessem vivido.”

Dalai Lama

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Miguel Srougi**, exemplo de urologista, inspirador em primeira instância e com atuação acadêmica singular. Sou imensamente grato por toda disponibilidade e ensinamentos.

Ao meu orientador e estimado amigo, **Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio**, que foi o responsável por entender e oportunizar este grande desejo que hoje se concretiza. Admiro-o por inúmeros aspectos, mas pelo caráter e poder agregador em grau ímpar. Meus eternos agradecimentos!

Ao meu coorientador e amigo, **Prof. Dr. Alexandre Crippa Sant Anna**, que direciona e impulsiona os incipientes urologistas mostrando de maneira clara e verdadeira o “caminho das pedras”, e também mostrando nesta trajetória o real significado da palavra meritocracia. Obrigado!

Ao abalizado pesquisador e zeloso mentor da pós-graduação da disciplina de Urologia da FMUSP, **Prof. Dr. Alberto Azoubel Antunes**, que coordena com excelência esse prestigioso e notório programa.

Ao meu amigo e principal responsável pelo teor aqui exposto, **Dr. José Pontes Júnior**, que com acolhimento fraternal, instrução catedrática e disponibilidade impagável, transformou uma ideia em resultados palpáveis e essenciais.

A minha amiga **Sanarelly Pires Adonias**, que participou ativamente desde o prelúdio deste trabalho e é responsável por sistematizar e metodizar os dados de uma das mais relevantes instituições acadêmicas urológicas.

À **Sra. Elisa de Arruda Cruz**, secretária da pós-graduação do HCFMUSP, por todo o apoio prestado ao longo da trajetória desse doutorado. Pessoa dedicada ao seu trabalho e sempre pronta para, gentilmente, tornar a vida dos alunos mais simples.

.....

À minha esposa, **Karoline**, que entendeu o árduo significado da palavra distância e ausência, ao me permitir trilhar novos caminhos em busca de uma aspiração pessoal. Compartilhar minha vida com você faz, de fato, meus dias muito mais felizes e leves. Sua cumplicidade me inspira a sonhar e me dá força para realizá-los.

Aos meus pais, **Nilson e Cleusa**, alicerce de minha personalidade e guia das minhas principais escolhas. Tê-los aqui, neste momento, completa minha felicidade. Ao meu irmão, **Alexandre**, exemplo de perseverança e idoneidade. Você me mostra a real definição de academicismo.

Ao meus estimados amigos, **Aguinel e Luís Felipe**, que abraçaram minha causa e fizeram dela a sua causa. Hoje somos um só! Nada disso seria possível sem nossa cumplicidade, suporte e estímulo constantes.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**LISTA DE TABELAS****RESUMO****ABSTRACT**

1	INTRODUÇÃO.....	01
	1.1 Aspectos epidemiológicos.....	02
	1.2 Aspectos diagnósticos.....	04
	1.3 Aspectos prognósticos.....	07
	1.4 Tratamento.....	08
	1.5 Câncer de próstata de baixo risco.....	09
2	OBJETIVOS.....	13
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	15
	3.1 Desenho do estudo	16
	3.2 Local e época do estudo.....	16
	3.3 População do estudo.....	16
	3.4 Critérios de exclusão.....	17
	3.5 Biopsia de próstata e sua análise histológica.....	18
	3.6 Procedimento cirúrgico.....	19
	3.7 Avaliação anatomopatológica da prostatectomia radical.....	19
	3.8 Variáveis e análise estatística.....	20
4	RESULTADOS.....	22
5	DISCUSSÃO.....	33
6	CONCLUSÕES.....	50
7	ANEXO.....	52
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
9	APÊNDICE.....	61

CaP	Câncer de próstata
PSA	Antígeno prostático específico
TR	Toque retal
CaPSURE	<i>Cancer of the Prostate Strategy Urologic Research Endeavor</i>
USTR	Ultrassonografia transretal
VA	Vigilância ativa
RMmp	Ressonância magnética multiparamétrica
PR	Prostatectomia radical
EG	Escore de Gleason
PIN	Neoplasia prostática intraepitelial
ASAP	Proliferação atípica de pequenos ácinos
EEP	Extensão extraprostática
IVS	Invasão de vesículas seminais
RT	Radioterapia
3D-RT	Radioterapia 3-D conformacional
IMRT	Radioterapia com intensidade modulada
PRIAS	<i>Prostate Cancer International: Active Surveillance</i>
CaPi	Câncer de próstata insignificante
PRR	Prostatectomia radical retropúbica
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
MCP	Margem cirúrgica positiva
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>

Tabela 1	Características gerais clinicopatológicas	24
Tabela 2	Concordância e tipo de discrepância do escore de Gleason de acordo com o peso prostático e PSA no Grupo 1	25
Tabela 3	Relação entre estadiamento clínico e patológico no Grupo 1	26
Tabela 4	Relação entre estadiamento clínico e patológico no Grupo 1 com escore de Gleason ≤ 6 e $< 50\%$ de acometimento do fragmento	26
Tabela 5	Concordância e quantificação da discrepância do escore de Gleason de acordo com número de fragmentos da biopsia	27
Tabela 6	Concordância e tipo de discrepância do escore de Gleason de acordo com o número de fragmentos da biopsia	28
Tabela 7	Margem cirúrgica positiva de acordo com o número de fragmentos da biopsia prostática	29
Tabela 8	Margem cirúrgica positiva de acordo com escore de Gleason da biopsia prostática	30
Tabela 9	Extensão extraprostática de acordo com escore de Gleason da biopsia prostática	31
Tabela 10	Invasão de vesículas seminais de acordo com escore de Gleason da biopsia prostática	32

Silva RK. *Avaliação patológica de pacientes com único fragmento comprometido à biopsia prostática e sua correlação com câncer de próstata de baixo risco* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: Biopsia de próstata com único fragmento comprometido geralmente associa-se a um câncer de próstata (CaP) pequeno e de baixo risco. O objetivo é avaliar e comparar os achados patológicos dos pacientes com único *versus* múltiplos fragmentos comprometidos à biopsia que foram submetidos a prostatectomia radical (PR) e correlacioná-los com CaP de baixo risco. **Material e Métodos:** Foram avaliados 249 pacientes com único fragmento comprometido à biopsia (grupo 1) e 250 pacientes com múltiplos fragmentos (grupo 2) que foram submetidos a PR. Os grupos foram pareados de acordo com idade, peso da próstata, níveis de antígeno prostático específico (PSA) e estadió clínico. Foram avaliadas a concordância do escore de Gleason (EG), margem cirúrgica positiva (MCP), extensão extraprostática (EEP) e invasão de vesículas seminais (IVS). Também foram avaliadas a influência do número de fragmentos biopsiados e do peso prostático.

Resultados: EG da biopsia foi idêntico ao EG pós-PR em 55% no grupo 1 e 45% no grupo 2 ($p = 0,028$). Biopsias com 12 ou mais fragmentos mostraram maior concordância em ambos os grupos quando comparadas as com menos de 12 fragmentos ($p = 0,01$ no grupo 1). Subgradação foi a discrepância mais comum no EG (35% no grupo 1 e 50% no grupo 2), com uma proporção maior no grupo 1 quando menos de 12 fragmentos foram biopsiados ($p = 0,007$). O grupo 1 apresentou menores taxas de MCP (20,9% vs 37,6%, $p < 0,001$), de EEP (10% vs 26%, $p < 0,001$) e IVS (6% vs 13,2%, $p = 0,006$). As taxas de MCP, EEP e IVS aumentaram com o aumento de EG em ambos os grupos. No grupo 1, biopsias com menos de 12 fragmentos obtiveram maiores taxas de MCP em relação as com 12 ou mais fragmentos (37% vs. 16%, $p < 0,001$), e esta diferença não ocorreu no grupo 2 ($p = 0,69$). No grupo 1, pacientes com $EG \geq 8$ tiveram 3,5 vezes mais chance de estar associado com MCP quando comparados àqueles com $EG \leq 6$ ($p = 0,03$). No grupo 1, EEP e IVS não tiveram diferenças de acordo com o EG ($p = 0,273$ e $p = 0,95$, respectivamente). Entretanto, o grupo 2 teve maior proporção de EEP com $EG=7$ quando comparado ao $EG \leq 6$ ($OR = 3,1$, $p < 0,001$) e maior proporção de IVS no $EG=7$ quando comparado ao $EG \leq 6$ ($OR = 3,1$, $p < 0,004$). No grupo 1, 67,3% dos tumores não palpáveis tornaram-se tumores de maior risco (pT2c-pT3). Analisando apenas tumores não palpáveis no grupo 1 com $EG \leq 6$ à biopsia (156 pacientes), notamos que 106 (67,9% de cT1) progrediram para pT2c-pT3. **Conclusão:** Pacientes com CaP com um fragmento comprometido à biopsia, embora apresentem achados patológicos favoráveis em relação ao grupo com múltiplos fragmentos positivos, ainda têm taxas consideráveis de supergradação do EG, pT2c-pT3, MCP, EEP e IVS. Estes achados são mais evidentes em biopsias com alto EG e menos de 12 fragmentos. Os resultados sugerem que pacientes com único fragmento comprometido à biopsia não devam, categoricamente, serem classificados sempre como portadores de CaP de baixo risco.

Descritores: próstata; neoplasias da próstata; biopsia; prostatectomia; patologia; prognóstico.

Abstract

Silva RK. *Pathological evaluation in a single positive core at prostate biopsy and correlation with low risk prostate cancer* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction: Single positive core at prostate biopsy is usually associated with small and low risk prostate cancer (PCa). The aim is to evaluate and compare the pathological findings in single versus multiple positive cores patients who underwent radical prostatectomy (RP) and correlates them with low risk PCa.

Material and Methods: We evaluated 249 single core patients (Group 1) and 250 with multiple cores (Group 2) who underwent RP. The groups were matched according to age, prostate weight, PSA and clinical stage. We evaluated the Gleason score (GS) concordance, positive surgical margin (PSM), extraprostatic extension (EPE) and seminal vesicle invasion (SVI) between the groups. We also evaluated the influence of the number of fragments sampled and the prostate weight. **Results:** GS biopsy was identical to RP GS in 55% in group 1 and 45% in group 2 ($p = 0,028$). Biopsies with 12 or more cores showed higher concordance in both groups than less than 12 cores ($p = 0,01$ in group 1). Undergrading was the most common GS discrepancy (35% in group 1 and 50% in group 2), with a higher proportion in group 1 when less than 12 fragments were sampled ($p = 0,007$). Group 1 had lower PSM rate (20,9% vs 37,6%, $p < 0,001$), less EPE (10% vs 26%, $p < 0,001$) and SVI (6% vs 13,2%, $p = 0,006$). PSM, EPE and SVI rates increased with increasing GS in both groups. In group 1, biopsies with less than 12 cores have higher PSM rates than 12 or more cores (37% vs 16%, $p < 0,001$), and we found no difference in group 2 ($p = 0,69$). In group 1, a patient with $GS \geq 8$ was 3,5 times more likely associated with PSM than $GS \leq 6$ ($p = 0,03$). In Group 1, EPE and SVI did not have any difference according the GS ($p = 0,273$ and $p = 0,95$, respectively). However, group 2 have higher rate of EPE in GS 7 than among $GS \leq 6$ (OR = 3,1, $p < 0,001$) and higher rate of SVI in GS 7 than among $GS \leq 6$ (OR = 3,1, $p < 0,004$). In group 1, a total of 67,3% with nonpalpable tumors became greater risk tumors (pT2c-pT3). Analyzing only nonpalpable tumors in group 1 with a $GS \leq 6$ at biopsy (156 patients), we noted that 106 (67,9% of cT1) progressed to pT2c-pT3. **Conclusion:** Single core PCa, although they have favorable pathological features than the multiple positive cores PCa, still have considerable rates of overgraduated GS, pT2c-pT3, PSM, EPE and SVI. These findings are even more evident in biopsies with high GS and less than 12 fragments. The results suggest that single core patients should not categorically be classified always as having a low risk PCa.

Descriptors: prostate; prostatic neoplasms; biopsy; prostatectomy; pathology; prognosis.

1. Introdução

1.1 Aspectos epidemiológicos

O câncer de próstata (CaP) é mais prevalente em homens acima de 45 anos, sendo que sua incidência tem relação direta com o aumento da idade. Estima-se que 46% a 70% dos homens acima de 70 anos tenham CaP histologicamente evidente¹. Os únicos fatores de risco bem estabelecidos para CaP são idade avançada, etnia negra e história familiar positiva². O risco estimado para o desenvolvimento da doença ao longo da vida é de 21%, sendo 2,5 vezes mais comum em afroamericanos. Embora o motivo ainda não seja completamente compreendido, pondera-se que seja inerente a fatores genéticos³.

CaP é o segundo câncer mais comum e a sexta maior causa de morte por neoplasia entre homens em todo o mundo, sendo responsável por 10% de todas as neoplasias diagnosticadas. Em 2013, a incidência de CaP foi de 1,4 milhões de casos e 293.000 mortes. Estima-se que a incidência e a mortalidade do CaP aumente para 1,7 milhões de novos casos e 499.000 mortes em 2030, simplesmente devido ao envelhecimento e crescimento da população mundial⁴.

As taxas de incidência variam muito de acordo com as regiões, sendo as maiores taxas na Austrália/Nova Zelândia (104,2/100.000), leste e nordeste da Europa e América do Norte. Apesar de as taxas de incidência do CaP serem menores na Ásia e norte da África, variando de 1-9/100.000 homens, transições demográficas e epidemiológicas desses países em desenvolvimento têm mostrado aumento da incidência de vários tipos de neoplasia, incluindo o

CaP⁵. Especificamente em relação ao CaP, a introdução da dosagem do antígeno prostático específico (PSA) em meados de 1980 foi o principal responsável pelo aumento de 81% na detecção quando comparados ao exame de toque retal (TR) isolado⁶. Com isso, também apareceram os chamados CaP indolentes, levando ao que se chama de *overdiagnosis*, motivo de polêmica até os dias de hoje. Os CaP indolentes, de um modo geral, referem-se aos tumores de baixo risco, pequenos, com menor chance de progressão e recorrência. Estima-se que 23% a 42% dos casos de CaP na Europa e Estados Unidos resultem de um excesso de diagnósticos em virtude do teste do PSA⁷. Dados do *Cancer of the Prostate Strategy Urologic Research Endeavor* (CaPSURE) registraram que a proporção dos novos diagnósticos de CaP de baixo risco aumentou de 29,8% entre 1989-1992 para 45,3% entre 1999-2001⁸.

No Brasil, as estimativas para o ano de 2014 apontaram para cerca de 68.800 novos casos de CaP, que correspondem a um risco estimado de 70,4 novos casos para cada 100 mil homens. A região Sul tem a maior incidência, com 91 casos para cada 100 mil homens, seguidos pelo Sudeste (88), Centro-oeste (63), Nordeste (47) e Norte (30)⁹.

Ao contrário da incidência, a taxa de mortalidade devido ao CaP diminuiu na maior parte das localizações. Os principais motivos para esta queda foram a detecção precoce e a melhoria dos tratamentos¹⁰.

1.2 Aspectos diagnósticos

O diagnóstico definitivo do CaP ocorre após análise histopatológica. A suspeita clínica ocorre por alteração no TR ou nas dosagens do PSA¹¹, sendo que o diagnóstico é realizado por biopsia prostática guiada por ultrassonografia transretal (USTR)¹². Em cerca de 18% dos casos, a suspeita de CaP surge da alteração no TR, sendo o restante por alterações nos níveis de PSA².

O PSA é uma glicoproteína produzida quase exclusivamente por células epiteliais prostáticas, que tem a função de liquefazer o esperma após a ejaculação. É produzido tanto por células prostáticas benignas como pelo CaP. A dosagem do PSA é o principal recurso utilizado para rastreamento e como indicador para a realização da biópsia prostática, embora apresente pobre especificidade na diferenciação entre condições benignas e malignas. Seus níveis tornam-se ainda mais duvidosos para o diagnóstico de CaP no intervalo de resultados entre 4 ng/mL e 10 ng/mL, onde se observam até 70% de biópsias negativas¹³. Um relevante estudo clínico randomizado, com o objetivo de avaliar a relação do uso da finasterida com a prevenção do CaP, sugeriu que o ponto de corte do PSA de 4 ng/mL é arbitrário, e que diminuir os parâmetros para referência do PSA pode ser útil para identificar homens com riscos consideráveis de desenvolver CaP a longo prazo¹⁴. Especificamente em relação ao PSA e sua relação na detecção precoce do CaP com a mortalidade, encontramos muitos debates e controversias. Andriole *et al.*¹⁵ descreveram ausência de benefício na mortalidade CaP-específica ao se combinar o TR com PSA em um seguimento de 11 anos, enquanto Schroder *et al.*¹⁶ relataram que

o rastreamento com PSA e TR associou-se com 20% de redução de mortalidade por CaP em um seguimento de 9 anos.

Algumas modificações na dosagem de PSA foram descritas de modo a aumentar a acurácia do exame na detecção do CaP. Estas alterações incluem densidade do PSA, densidade do PSA da zona de transição, níveis de PSA de acordo com a idade do paciente, relação entre PSA livre e total, além de outras formas moleculares de PSA, como o PCA3, que é medido no sedimento urinário². Em população selecionada, o PCA3 pode trazer algum benefício, mas ainda não é utilizado como rotina para indicar biopsia prostática¹⁷.

O uso do PSA se mantém controverso principalmente em virtude das altas taxas de *overdiagnosis*¹⁰. Antes do rastreamento com PSA, cerca de metade dos homens eram diagnosticados com doença localmente avançada (T3-T4). Não existe controversia somente em relação a taxa de diagnóstico, mas também em relação ao tratamento que será proposto de acordo com a estratificação de risco da doença ao diagnóstico¹⁸. Há vários estudos que descrevem uma proporção significativa de homens com diagnóstico de CaP que nunca seriam identificados sem o rastreamento com PSA⁸. Em muitos destes casos, por definição, o tratamento imposto não melhoraria os resultados, ocasionando o que chamamos de *overtreatment*. Assim, ao invés da indicação de um tratamento agressivo, caberia a proposta de vigilância ativa (VA) como forma de abordagem inicial para homens selecionados com CaP de baixo risco^{11, 19}.

Há alguns anos a técnica padrão de biopsia prostática via transretal com fragmentos em sextante era utilizada, porém percebeu-se que um número

considerável de CaP significantes era perdido²⁰. Atualmente, a maior parte das biopsias prostáticas coletam amostras de maneira sistemática com 12 ou mais fragmentos, biopsiados via transretal na zona periférica da próstata^{2, 21, 22}. Entretanto, diferentes técnicas foram descritas com o intuito de melhorar ainda mais a acurácia do procedimento, como o aumento do número de fragmentos biopsiados, o aumento do calibre das agulhas ou ainda a biopsia guiada por ressonância multiparamétrica (RMmp)^{21, 23}. O número de fragmentos biopsiados entre 18 e 24 (biopsia de saturação) não implicou em maior detecção de CaP em biopsias iniciais e aumentou a taxa de complicações^{20, 23, 24}. Por isso a biopsia de saturação não é indicada como primeira biopsia, porém mostrou-se útil em casos com biopsias prévias negativas e com alta suspeição para neoplasia²⁴. A RMmp fornece informação anatômica e funcional, apresentando sensibilidade de 80% a 98% para CaP²⁵, tendo utilidade como recurso diagnóstico de segunda linha em homens com alteração do PSA ou TR²³. A análise da biopsia guiada por RMmp apresenta maior concordância de resultados com a peça cirúrgica da prostatectomia radical (PR) para doença significativa quando comparada à biopsia padrão guiada por USTR, além de diminuir o chamado *overdiagnosis*, sem retardar o diagnóstico das doenças de risco intermediário ou alto²³.

Os principais efeitos adversos das biopsias prostáticas guiadas por USTR são infecção do trato urinário, hematúria e retenção urinária aguda^{12, 20}.

1.3 Aspectos prognósticos

O comportamento do CaP pode ser imprevisível, especialmente em casos detectados pelo rastreamento²². TR, PSA e análise da biopsia são os principais componentes doença-específicos para planejar o tratamento de um paciente com CaP localizado. Os principais fatores paciente-específicos incluem idade e comorbidades presentes²⁶, bem como preferências pessoais. Modelos multivariados, nomogramas e planilhas de orientações de especialistas têm sido incorporados a estes fatores para aconselhar pacientes a respeito do risco de recorrência e outras variáveis prognósticas²⁷.

Os dados da biopsia devem ser o mais inequívoco e conciso possíveis, para que auxiliem os urologistas nas tomadas de decisões terapêuticas. Após o diagnóstico de CaP, o patologista deve relatar o máximo de informações referentes aos fatores prognósticos, como tipo histológico, escore de Gleason (EG), quantificação tumoral, invasão perineural e local, presença de neoplasia prostática intraepitelial (PIN) e a suspeição de proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP)²⁸. O EG é o indicador prognóstico mais preciso, principalmente após a análise da peça cirúrgica pós PR²⁹. É comum haver discordâncias entre o EG da biopsia e da peça cirúrgica, sendo mais comum quando o EG da biopsia é subgraduado^{27, 30}. Mais de 40% dos pacientes com EG = 6 à biopsia têm EG ≥ 7 após PR²⁷. Sabe-se que estes pacientes enfrentam um risco significativamente maior de achados patológicos desfavoráveis, como extensão extraprostática (EEP) e invasão de vesículas seminais (IVS), além de um risco aumentado de recidiva bioquímica após PR (6% vs. 18%). Poucos trabalhos

associam os dados de biopsia prostática com o desfecho sobrevida câncer-específica²².

1.4 Tratamento

Segundo Dr. Willet Whitmore, um dilema a respeito do tratamento do CaP continua, ainda hoje, desafiador: “A cura é necessária quando possível? E a cura é possível quando necessária?”

Segundo Toujer e Scardino, a estratificação dos pacientes com CaP clinicamente localizados em grupos de risco com características prognósticas comuns tem sido a principal ferramenta para decifrar o dilema de Whitmore, ajudando na decisão terapêutica para estes pacientes³¹. Outros fatores, tão importantes quanto fatores prognósticos relacionados especificamente ao CaP, envolvem a preferência do paciente, idade e comorbidades².

As três principais formas de tratamento para o CaP localizado incluem a PR, radioterapia (RT) e VA²⁶.

A VA surgiu como uma nova alternativa de tratamento³², e tem como objetivo evitar o *overtreatment* em homens selecionados com CaP pequenos, localizados e bem diferenciados, ao invés de instituir alguma forma de terapia radical, evitando assim, possíveis efeitos adversos destes tratamentos^{33, 34}.

A PR é o único tratamento cirúrgico utilizado com intuito curativo em CaP localizado. Há muitas publicações acerca do tema mas, em casos

selecionados, a PR pode conferir diminuição da mortalidade geral e CaP-específica, do risco de metástases e da progressão local³⁵. Em casos de alto risco, a abordagem preconizada deve ser multimodal, associando tratamentos como a PR, a RT e a ablação hormonal².

A RT, que pode ser realizada por braquiterapia, radioterapia 3-D conformacional (3D-RT), e mais recentemente a radioterapia com intensidade modulada (IMRT) são as outras opções terapêuticas para o CaP localizado.

1.5 Câncer de próstata de baixo risco

Durante os últimos anos, diferentes definições para CaP de baixo risco têm sido propostas, embora todas tenham limitações quanto a estratificação dos pacientes³⁴.

Utilizando uma definição mais restritiva, CaP de baixo risco poderia ser definido como aqueles detectados com PSA < 10 ng/mL, cinética do PSA estável, EG ≤ 6, estadiamento clínico T1/T2a e a presença de até 3 fragmentos positivos na biopsia. O *Prostate Cancer International: Active Surveillance* (PRIAS) considera como CaP de baixo risco com critérios para VA, além dos acima mencionados, a presença de até 2 fragmentos comprometidos à biopsia e densidade do PSA ≤ 0,2 ng/mL/g³⁶. Segundo os relatos de Stamey *et al.*³⁷, publicado no início da década de 90 após achados de CaP incidental em cistoprostatectomias radicais, a definição para CaP insignificante (CaPi)

envolveria os tumores com EG ≤ 6 , órgão confinado e com volume de até 0,5 mL⁷. Estudo complementar descrito logo após por Epstein³⁸, após análise pós-PR, descreveu CaPi como doença cT1, padrões do EG ≤ 3 ou EG total ≤ 6 , densidade do PSA $\leq 0,1$ ng/mL/g, ≤ 2 fragmentos comprometidos à biopsia e $\leq 50\%$ de envolvimento do fragmento. Wolters *et al.*³⁹, recentemente questionaram este conceito e sugeriram que o tumor deva ter volume de até 2,49 mL para ser considerado CaPi, gerando polêmicas, bem como em diversas outras publicações.

É possível que a definição original de CaPi não se aplique aos pacientes de hoje em dia, que geralmente têm seu diagnóstico realizado em virtude do rastreamento disseminado pelo PSA, diferente de quando a definição foi descrita (meados dos anos 90)⁴⁰. Em tese, este conceito se aplica à classificação atual de CaP de baixo risco, que define tumores que poderiam ser acompanhados sem maior risco de tornarem-se clinicamente significantes, e com menor probabilidade de recidiva bioquímica caso fossem submetidos a PR^{18, 33, 40, 41}. Estima-se que os CaPi teriam intervalo de 5 a 12 anos até que alguma forma de tratamento fosse, de fato, necessária. Muitos desses homens nunca apresentariam nenhum sintoma em decorrência do CaP, mesmo que não fossem tratados. Espera-se que pacientes com CaPi tenham sobrevida cancer-específica de 97,2% a 99%^{2, 42}.

A prevalência de CaPi varia de 2,3% a 51% e os principais fatores preditivos para o seu diagnóstico são: EG da biopsia, densidade do PSA, volume prostático, número de fragmentos comprometidos, bem como o percentual de envolvimento pelo câncer no fragmento comprometido por tumor,

sendo este último significativo em análise multivariada, com valor limite de 50% de comprometimento do fragmento biopsiado³⁴. Estes fatores, quando associados, permitem um diagnóstico de CaPi com acurácia de 70% a 90%^{22, 43, 44}.

Esta classificação para o CaPi tem alguns problemas conceituais. A acurácia na estratificação de risco para o CaP de acordo com os critérios de Epstein chega a ser de 84% nos EUA⁴⁵, de 76% em estudo europeu⁴⁶ e de 42,1% na Coreia⁴⁷, mostrando que estes critérios são susceptíveis a erros (geralmente subestadiamento do EG) em uma parcela significativa dos casos. Em relação aos níveis de PSA, alguns estudos também mostram que não há influência no estadio patológico e EG pós-PR de acordo com seus níveis pré-operatórios, portanto sendo este um fator de confusão para estratificação de risco de pacientes com CaP^{47, 48}.

Um subgrupo dos CaPi encaixa-se como protótipo preferencial para VA, os CaP microfocais”, por serem considerados CaP de muito baixo risco. Além dos critérios de inclusão básicos já descritos, são comprometidos por apenas um fragmento de maneira focal à biopsia (< 5% do fragmento). Apesar de várias definições para CaP microfocal, o risco de se encontrar doença clinicamente significativa após PR é contraditório e gira em torno de 9% a 40%^{33, 42, 49}. Para estes casos com apenas um fragmento comprometido de maneira focal, repetir a biopsia pode ser considerada uma conduta apropriada afim de evitar a perda de um tumor clinicamente significativo⁵⁰.

As considerações expostas acima levantam algumas questões: os parâmetros utilizados para predizer o comportamento da doença são realmente

aplicáveis e seguros para serem utilizados na prática clínica? Devem ser aplicados como regra imutável? A definição de CaPi ainda é válida?

Com base nessas informações, selecionamos para avaliação clínica e patológica de pacientes submetidos a prostatectomia radical retropúbica (PRR) no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), um grupo de pacientes que tiveram o diagnóstico de CaP realizados por apenas um fragmento comprometido à biopsia e os comparamos a um grupo de pacientes que tiveram o diagnóstico de CaP realizados pelo comprometimento de 2 ou mais fragmentos. Portanto, este estudo visa contribuir com informações complementares associando dados patológicos com o conceito de CaP de baixo risco.

2. Objetivos

O objetivo primário é analisar os desfechos patológicos após PRR de pacientes com apenas um fragmento comprometido à biopsia prostática.

O objetivo secundário é fornecer dados complementares que possam auxiliar na correlação de pacientes com um fragmento positivo à biopsia com pacientes portadores de CaP de baixo risco, após comparação com pacientes diagnosticados com múltiplos fragmentos positivos à biopsia.

.

3. Material e Métodos

Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do HCFMUSP, sob o número de aprovação 12/9201, com dispensa de consentimento informado.

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, realizado através de revisão da base de dados eletrônica e conferência detalhada nos prontuários médicos de pacientes submetidos à PRR para o tratamento de CaP localizado.

3.2 Local e época do estudo

O estudo revisou retrospectivamente todos os casos de PRR para CaP localizado realizadas no HCFMUSP e no ICESP entre 1 de janeiro de 2007 e 30 de novembro de 2011. O ICESP atualmente é o responsável por atender a demanda cirúrgica oncológica de pacientes atendidos pela Divisão Urológica do HCFMUSP. Ambas são instituições públicas de assistência médica que atendem pacientes do Sistema Único de Saúde.

3.3 População do estudo

Do total de 1320 pacientes submetidos à PRR por CaP localizado no período do estudo, 266 pacientes foram diagnosticados com apenas 1 fragmento comprometido à biopsia (Grupo 1). Como grupo controle (Grupo 2),

foram selecionados todos os pacientes, de maneira consecutiva, submetidos a PRR entre 01 de janeiro a 30 de novembro de 2011, totalizando 462 pacientes. Do grupo controle foram excluídos todos os pacientes diagnosticados com apenas 1 fragmento positivo à biópsia (86). Os 376 pacientes restantes, com mais de 1 fragmento comprometido à biópsia, foram pareados com o grupo 1 de acordo com idade, peso prostático, níveis de PSA e estadiamento clínico a fim de diminuir viés de seleção. Após o pareamento, foram selecionados 250 pacientes do grupo 2, com diagnóstico de CaP com dois ou mais fragmentos positivos à biópsia e que eram similares aos pacientes do grupo 1 de acordo com as variáveis pareadas acima mencionadas.

Todos os pacientes foram submetidos ao estadiamento clínico da doença com base na classificação TNM de 2002⁵¹, representada no item Anexo. Os pacientes obtiveram a classificação T baseada no TR realizado pelo médico residente ou pelo assistente da divisão de Urologia do ICESP ou HCFMUSP, responsável pelo atendimento. Outros dados clínicos e laboratoriais foram atualizados em prontuário eletrônico na ocasião da consulta.

Estudos de imagem pré-operatórios, como tomografia computadorizada e cintilografia óssea foram realizados dependendo de recomendações individuais, a critério do médico urologista assistente e não foram avaliados neste estudo.

3.4 Critérios de exclusão

Para evitar fenômenos de confusão, não participaram do critério de

seleção quaisquer pacientes que tivessem sido submetidos a tratamento hormonal, RT ou qualquer outra forma de tratamento ablativo antes da PRR. Também foram excluídos pacientes com dados incompletos nos prontuários e pacientes com pT0 após a PRR. O número total de pacientes excluídos foi de 17 pacientes no grupo 1 e 48 pacientes no grupo 2.

Com intuito de melhorar a acurácia da biopsia prostática, foram consideradas para o estudo apenas biopsias com 10 ou mais fragmentos.

A amostragem, após critérios de exclusão e pareamento entre os grupos, totalizou 249 pacientes no grupo 1 (1 fragmento positivo à biopsia) e 250 pacientes no grupo 2 (2 ou mais fragmentos positivos).

3.5 Biopsia de próstata e sua análise histológica

Em virtude de ser um hospital escola e dada a logística assistencial realizadas pelo ICESP e HCFMUSP, muitos dos pacientes do estudo tinham biopsia prostática realizada em outros serviços, portanto os dados das biopsias incluídas no mesmo foram baseados unicamente na descrição dos laudos destas, independente da instituição de origem. Os dados anatomopatológicos das biopsias foram registrados de maneira sistemática, incluindo número total de fragmentos obtidos, número de fragmentos comprometidos, porcentagem dos fragmentos comprometidos e classificação de acordo com EG, estratificada em componentes primários, secundários e EG total (soma dos padrões primário e secundário).

3.6 Procedimento cirúrgico

A técnica cirúrgica empregada neste estudo para o tratamento de CaP localizado foi a PRR descrita por Walsh⁵² e modificada por Srougi⁵³. As cirurgias foram invariavelmente realizadas pela equipe composta por um médico residente em Urologia do HCFMUSP e pelo médico urologista assistente responsável pelo caso. A mesma técnica cirúrgica foi utilizada para todos os casos.

3.7 Avaliação anatomopatológica da prostatectomia radical

A peça cirúrgica da PRR incluiu próstata, vesículas seminais e linfonodos pélvicos e foram analisados pelo Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP e do ICESP. Os laudos estão eletronicamente disponíveis no prontuários dos respectivos pacientes. As análises patológicas foram realizadas por médicos patologistas diferentes, porém obedecendo as mesmas rotinas de padronização de método da instituição.

Para descrição do grau de diferenciação tumoral foi utilizada a classificação histológica de Gleason, descrita pelas diretrizes da *International Society of Urological Pathology* (ISUP). Segundo a literatura, a adoção desta recomendação melhora o índice de acurácia do EG de 58% para 72%. Esta recomendação não considera a existência do EG de 2 a 4 nas análises patológicas. Portanto, o EG considerado foi categorizado em grupos estratificados como 5-6, 7 ou 8-10⁵⁴.

A EEP tomou como parâmetro a invasão de tecido adiposo periprostático e/ou invasão de feixes vâsculo-nervosos. A IVS teve como definição a invasão por contiguidade em qualquer local das suas regiões, desde que não limitada apenas a sua região adventicial. As margens cirúrgicas positivas (MCP) foram consideradas quando células cancerosas estavam tingidas pela tinta nanquim. Para metástases linfonodais, considerou-se o envolvimento dos gânglios linfáticos, em quaisquer extensão e quantidade. O estadiamento patológico adotado foi o sistema TNM⁵¹.

3.8 Variáveis e análise estatística

Os dados pré-operatórios analisados incluíram características epidemiológicas, dados da biopsia prostática, estadiamento clínico, níveis de PSA (ng/dL) e análise patológica da peça cirúrgica da PRR, como EG, MCP, EEP e IVS. Os dados do EG foram comparados no pré e pós-operatório, observando-se as taxas de concordância e discrepância entre si. A diferença na concordância do EG foi quantificada (diferença maior ou menor a 1 ponto do EG) e também classificada em: subgradação (quando o EG da biopsia é menor que o EG da PRR), supergradação (EG da biopsia maior que o EG da PRR) ou em concordantes (EG da biopsia idêntico ao da PRR).

Os dados patológicos dos pacientes em que o diagnóstico foi realizado com apenas 1 fragmento positivo à biopsia (Grupo 1) foram comparados aos dos pacientes com 2 ou mais fragmentos positivos à biopsia (Grupo 2).

A análise estatística deste estudo foi realizada por meio de tabelas e variáveis descritivas. Variáveis contínuas como idade, níveis de PSA,

estadiamento clínico, peso prostático e EG foram submetidos ao teste Mann-Whitney (média e desvio-padrão). Já a relação entre dados da biopsia e os dados da peça cirúrgica da PRR foram analisadas pelo teste Qui-Quadrado. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Para o processamento e análise dos dados coletados, foi utilizado o *software* estatístico SPSS (versão 17.0).

4. Resultados

Do total de 1320 pacientes submetidos à PRR por CaP localizado no período do estudo, 266 pacientes (20,15%) foram diagnosticados pelo comprometimento de apenas 1 fragmento à biopsia.

Entre os pacientes envolvidos, após aplicação dos critérios de exclusão, 249 tiveram diagnóstico de CaP evidenciado pelo comprometimento de apenas 1 fragmento à biopsia prostática (Grupo 1) e 250 pacientes tiveram o diagnóstico evidenciado pelo comprometimento de 2 ou mais fragmentos (Grupo 2). Após pareamento dos grupos 1 e 2, não houve diferenças significativas entre os pacientes em relação a idade ($65,5 \pm 6,4$ vs $64,4 \pm 5,9$ anos), níveis de PSA ($9,76 \pm 7,1$ vs $10,73 \pm 7,9$ ng/mL), peso prostático ($55,7 \pm 26,7$ vs $51,4 \pm 22,4$ g) e estadiamento clínico (cT1-cT3, $p = 0,153$), confirmando a similaridade entre os dois grupos. As características demográficas de cada grupo estão descritas detalhadamente na Tabela 1.

Analisando exclusivamente o Grupo 1 referente aos dados pré-operatórios, nota-se que 83 pacientes (33,3%) já apresentavam PSA ≥ 10 ng/mL, 63 pacientes (25,3%) apresentavam estadiamento clínico cT2-T3 e 43 pacientes (17,2%) tinham EG ≥ 7 à biopsia, fatores que inicialmente descaracterizam um CaP como baixo risco. Analisando os dados patológicos pós-operatórios do Grupo 1, observa-se que 172 pacientes (69,0%) tiveram achado patológico $\geq$ pT2c, indicando um tumor com acometimento bilateral ou mais agressivo. Em relação às diferenças entre o EG da biopsia e do achado pós-PRR, 87 pacientes (34,9%) apresentaram o EG subgraduados em relação ao achado pós-cirúrgico. Em 52 pacientes (20,9%) houve achado de MCP, em 25 pacientes (10,0%) encontrou-se EEP e em 15 pacientes (6,0%) a presença de IVS.

Tabela 1 – Características gerais clinicopatológicas

	Grupo 1	Grupo 2	p
Número de pacientes	249	250	
Idade média (DP)	65,5 (6,4)	64,4 (5,9)	0,083 ^a
Média de PSA - ng/mL (DP)	9,76 (7,1)	10,73 (7,9)	0,128 ^a
< 10	166 (66,7%)	159 (63,6%)	0,472 ^b
≥ 10	83 (33,3%)	91 (36,4%)	
Média de peso prostático - g (DP)	55,7 (26,7)	51,4 (22,4)	0,102 ^a
< 50	127 (51%)	143 (57,2%)	0,165 ^b
≥ 50	122 (49%)	107 (42,8%)	
Estadiamento clínico			
cT1	186 (74,7%)	167 (66,8%)	0,153 ^b
cT2	60 (24,1%)	79 (31,6%)	
cT3	3 (1,2%)	4 (1,4%)	
EG da biopsia			
≤ 6	206 (82,7%)	164 (65,6%)	
7	30 (12,0%)	70 (28,0%)	
≥ 8	13 (5,2%)	16 (6,4%)	
EG do produto de PRR			
≤ 6	142 (57%)	53 (21,2%)	
7	97 (39,0%)	176 (70,4%)	
≥ 8	10 (5,0%)	21 (8,4%)	
Estadiamento patológico			
pT2a	68 (27,3%)	33 (13,2%)	
pT2b	9 (3,6%)	3 (1,2%)	
pT2c	140 (56,2%)	138 (55,2%)	
pT3a	16 (6,4%)	38 (15,2%)	
pT3b	16 (6,4%)	38 (15,2%)	
Comparação entre EG da biopsia e da peça cirúrgica			
Concordante	137 (55,0%)	113 (45,2%)	
Subgraduado	87 (34,9%)	126 (50,4%)	
Supergraduado	25 (10,1%)	11 (4,4%)	
MCP de acordo com EG da biopsia (total)	52 (20,9%)	94 (37,6%)	
≤ 6	40 (19,4%)	56 (34,1%)	
7	6 (20,0%)	29 (41,4%)	
≥ 8	6 (46,2%)	9 (53,3%)	
EEP de acordo com EG da biopsia (total)	25 (10,0%)	65 (26,0%)	
≤ 6	19 (9,2%)	29 (17,7%)	
7	3 (10,0%)	28 (40,0%)	
≥ 8	3 (23,1%)	8 (50,0%)	
IVS de acordo com EG da biopsia (total)	15 (6,0%)	33 (13,2%)	
≤ 6	12 (5,8%)	14 (8,5%)	
7	2 (6,7%)	16 (22,9%)	
≥ 8	1 (7,7%)	3 (18,8%)	

Grupo 1: pacientes com 1 fragmento comprometido à biopsia, Grupo 2: pacientes com 2 ou mais fragmentos comprometidos à biopsia, DP: desvio padrão, PSA: antígeno prostático específico, EG: escore de Gleason, PRR: prostatectomia radical retropúbica, MCP: Margem cirúrgica positiva, EEP: Extensão extraprostática, IVS: Invasão de vesículas seminais, ^a: teste Mann-Whitney, ^b: teste Qui-quadrado.

A Tabela 2 demonstra a taxa de concordância ou discrepância do EG de acordo com os níveis de PSA (categorizados como < 10 ou ≥ 10 ng/mL) e de acordo com o peso prostático (categorizados como < 50 g ou ≥ 50 g) no Grupo 1. Nos pacientes com próstata < 50 g, pacientes com PSA < 10 ng/mL tiveram significativamente maior concordância no EG quando comparados com pacientes com PSA ≥ 10 ng/mL ($p = 0,024$). Em contraste, a taxa de concordância e discrepância não diferiu de acordo com o PSA em pacientes com próstatas que pesavam ≥ 50 g ($p = 0,544$).

Tabela 2 – Concordância e tipo de discrepância do escore de Gleason de acordo com o peso prostático e PSA no Grupo 1

Peso prostático	PSA	Escore de Gleason						Total	
		Subgraduado		Concordância		Supergraduado			
		n	%	n	%	n	%	n	%
< 50g	< 10	29	31,5	57	62,0	6	6,5	92	100
	≥ 10	20	57,1	14	40,0	1	2,9	35	100
	Total	49	38,6	71	55,9	7	5,5	127	100
≥ 50 g	< 10	21	28,4	43	58,1	10	13,5	74	100
	≥ 10	17	35,4	23	47,9	8	16,7	48	100
	Total	38	31,1	66	54,1	18	14,8	122	100

PSA: antígeno prostático específico, Concordância: EG da biopsia igual ao da PRR, Subgraduado: EG da biopsia menor ao da PRR, Supergraduado: EG da biopsia maior ao da PRR.

Ainda em relação ao Grupo 1, a tabela 3 demonstra que 125 pacientes (67,3%) com apenas 1 fragmento positivo à biopsia e com tumores não palpáveis (cT1) apresentaram tumores de risco maior (pT2c ou pT3) no resultado patológico pós-PRR. Ao se restringir ainda mais este grupo de

pacientes, selecionando apenas os pacientes com um fragmento positivo à biopsia, < 50% de acometimento do fragmento, tumor não palpável (cT1) e EG ≤ 6 (156 pacientes), observamos que 106 (67,9%) passaram de cT1 para pT2c-pT3 na análise comparativa (Tabela 4).

Tabela 3 – Relação entre estadiamento clínico e patológico no Grupo 1

Estadiamento clínico	Estadiamento patológico						Total	
	pT2a-b		pT2c		pT3			
	n	%	n	%	n	%	n	%
cT1	61	32,8	105	56,5	20	10,8	186	100
cT2a-b	15	27,7	30	55,5	9	16,7	54	100
cT2c	0	0,0	5	83,3	1	16,7	6	100
cT3	1	33,3	0	0,0	2	66,7	3	100
Total	77	30.9	140	56.2	32	12.9	249	100

Tabela 4 – Relação entre estadiamento clínico e patológico no Grupo 1 com escore de Gleason ≤ 6 e < 50% de acometimento do fragmento

Estadiamento clínico	Estadiamento patológico						Total	
	pT2a-b		pT2c		pT3			
	n	%	n	%	n	%	n	%
cT1	50	32,1	88	56,4	18	11,5	156	100
cT2a-b	11	26,2	26	61,9	5	11,9	42	100
cT2c	0	0,0	5	100,0	0	0,0	5	100
cT3	1	33,3	0	0	2	66,7	3	100
Total	62	30,1	119	57,8	25	12,1	206	100

Após pareamento, os Grupos 1 e 2 foram similares em relação a idade, níveis de PSA, peso prostático e estadiamento clínico. A tabela 5 demonstra

que a maior parte dos casos analisados foram submetidos à biopsia prostática com mais de 12 fragmentos (74,7% dos pacientes no Grupo 1 e 75% dos pacientes no Grupo 2). Outro dado interessante é que as biopsias com 12 ou mais fragmentos tiveram maiores índices de concordância entre EG pré e pós-operatórios em ambos os grupos quando comparados aos casos com menos de 12 fragmentos (59,7% vs. 41,3% no Grupo 1 e 47,5% vs. 36,0% no Grupo 2). Esta diferença foi significativa no Grupo 1 ($p = 0,010$), mas não no Grupo 2 ($p = 0,133$). Apenas uma pequena parcela da população estudada obteve diferença no EG de 2 ou mais pontos (6,8% no Grupo 1 e 8,8% no Grupo 2). Esta diferença é mais evidente quando analisamos o Grupo 1 com < 12 fragmentos biopsiados (11,1%), porém ainda sem significância. Dentre todas as discrepâncias no EG, a maior parcela delas ocorreu por diferença de apenas 1 ponto entre as análises pré e pós-PRR (38,2% no Grupo 1 e 46% no Grupo 2).

Tabela 5 – Concordância e quantificação da discrepância do escore de Gleason de acordo com número de fragmentos da biopsia

Nº de fragmentos		Escore de Gleason						Total	
		Concordância		Diferença por 1 ponto		Diferença > 1 ponto			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo 1	< 12	26	41,3	30	47,6	7	11,1	63	100
	≥ 12	111	59,7	65	34,9	10	5,4	186	100
	Total	137	55,0	95	38,2	17	6,8	249	100
Grupo 2	< 12	18	36,0	30	60,0	2	4,0	50	100
	≥ 12	95	47,5	85	47,5	20	10,0	200	100
	Total	113	45,2	115	46,0	22	8,8	250	100

Concordância: escore de Gleason da biopsia igual ao da PRR

A tabela 6 mostra que o EG da biopsia foi idêntico ao da PRR em 55% no Grupo 1 e 45,2% no Grupo 2 ($p = 0,028$). O EG estava subgraduado em 34,9% e 50,4% e supergraduado em 10,1% e 4,4% nos Grupos 1 e 2, respectivamente. No Grupo 1, pacientes com amostragem de 12 ou mais fragmentos tiveram uma proporção significativamente menor de subgradação ($p = 0,007$) e uma taxa significativamente maior de EG concordante ($p = 0,010$). No Grupo 2, não encontramos diferenças significativas entre concordâncias ou discrepâncias no EG de acordo com o número de fragmentos biopsiados ($p = 0,161$). A taxa de supergradação também não apresentou diferença significativa de acordo com o número de fragmentos no Grupo 1 ($p = 0,873$).

Tabela 6 – Concordância e tipo de discrepância do escore de Gleason de acordo com o número de fragmentos da biopsia

Nº de fragmentos		Escore de Gleason						Total	
		Subgraduado		Concordância		Supergraduado			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo 1	< 12	31	49,2	26	41,3	6	9,5	63	100
	≥ 12	56	30,1	111	59,7	19	10,2	186	100
	Total	87	34,9	137	55,0	25	10,1	249	100
Grupo 2	< 12	31	62,0	18	36,0	1	2,0	50	100
	≥ 12	95	47,5	95	47,5	10	5,0	200	100
	Total	126	50,4	113	45,2	11	4,4	250	100

Concordância: escore de Gleason da biopsia igual ao da PRR, Subgraduado: escore de Gleason da biopsia menor que da PRR, Supergraduado: escore de Gleason da biopsia maior que da PRR.

A tabela 7 mostra que o Grupo 1 apresentou 20,9% de MCP, e o Grupo 2 teve 37,6%, sendo esta diferença significativa ($p < 0,001$). Não houve diferença em relação as taxas de MCP de acordo com o número de fragmentos biopsiados no Grupo 2 ($p = 0,695$), entretanto, no Grupo 1 a tabela mostra que biopsias com menos de 12 fragmentos têm significativamente mais MCP (36,5%) em relação aos casos com 12 ou mais fragmentos (15,6%), com $p < 0,001$.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando analisados os números de fragmentos biopsiados em relação à presença de EEP (Grupo 1, $p = 0,075$ e Grupo 2, $p = 0,280$) ou em relação aos índices de IVS (Grupo 1, $p = 0,467$ e Grupo 2, $p = 0,779$). Em virtude dos achados acima mencionados, estes dados não foram explicitados em forma de tabela.

Tabela 7 – Margem cirúrgica positiva de acordo com o número de fragmentos da biopsia prostática

Nº de fragmentos		Margem Cirúrgica Positiva				Total	
		Não		Sim			
		n	%	n	%	n	%
Grupo 1	< 12	40	63,5	23	36,5	63	100
	≥ 12	157	84,4	29	15,6	186	100
	Total	197	79,1	52	20,9	249	100
Grupo 2	< 12	30	60,0	20	40,0	50	100
	≥ 12	126	63,0	74	37,0	200	100
	Total	156	62,4	94	37,6	250	100

Ainda em relação a taxa de MCP, observamos que a taxa de MCP aumentou em ambos os grupos de acordo como o EG da biopsia (Tabela 8). No Grupo 1, um paciente com $EG \geq 8$ tem 3,5 vezes mais chance de ter MCP que um paciente com $EG \leq 6$ (IC: 1,13-11,16, $p = 0,030$). Não observou-se esta diferença ao comparar pacientes $EG = 7$ e $EG \geq 8$ ($p = 0,137$). Não foram encontradas relações semelhantes e significantes no Grupo 2 ($p = 0,162$).

Tabela 8 – Margem cirúrgica positiva de acordo com escore de Gleason da biopsia prostática

	Margem Cirúrgica Positiva		
	Sim - n (%)	Não - n (%)	Total - n (%)
Grupo 1			
$EG \leq 6$	40 (19,4)	166 (80,6)	206 (100)
$EG = 7$	6 (20,0)	24 (80,0)	30 (100)
$EG \geq 8$	6 (46,2)	7 (53,8)	13 (100)
Total n (%)	52 (20,9)	197 (79,1)	249 (100)
Grupo 2			
$EG \leq 6$	56 (34,1)	108 (65,9)	164 (100)
$EG = 7$	29 (41,4)	41 (58,6)	70 (100)
$EG \geq 8$	9 (53,3)	7 (43,8)	16 (100)
Total n (%)	94 (37,6)	156 (62,4)	250 (100)

EG: escore de Gleason

Ao serem analisados os índices de EEP na tabela 9, observamos que 25 pacientes (10%) no Grupo 1 e 65 pacientes (26%) no Grupo 2 tinham EEP ($p < 0,001$). A taxa de EEP foi maior conforme aumentava o EG em ambos os grupos, entretanto esta relação não alcançou significância estatística no Grupo 1 ($p = 0,273$). No Grupo 2, um índice de EEP significativamente menor foi observado nos pacientes com $EG \leq 6$ em relação aos pacientes com $EG = 7$ e

EG ≥ 8 ($p < 0,001$ e $p = 0,012$, respectivamente). Os pacientes EG = 7 e EG ≥ 8 têm, respectivamente, uma chance 3,10 (IC: 1,66-5,79, $p < 0,001$) e 4,65 (IC: 1,61-13,42) maior de apresentarem EEP quando comparados aos pacientes com EG ≤ 6 .

Tabela 9 – Extensão extraprostática de acordo com escore de Gleason da biópsia prostática

	Extensão extraprostática		
	Sim - n (%)	Não - n (%)	Total - n (%)
Grupo 1			
EG ≤ 6	19 (9,2)	187 (90,8)	206 (100)
EG 7	3 (10,0)	27 (90,0)	30 (100)
EG ≥ 8	3 (23,1)	10 (76,9)	13 (100)
Total n (%)	25 (10,0)	224 (90,0)	249 (100)
Grupo 2			
EG ≤ 6	29 (17,7)	135 (82,3)	164 (100)
EG 7	28 (40,0)	42 (60,0)	70 (100)
EG ≥ 8	8 (50,0)	8 (50,0)	16 (100)
Total n (%)	65 (26,0)	185 (74,0)	250 (100)

EG: escore de Gleason

A tabela 10 demonstra IVS em 15 pacientes (6%) e em 33 pacientes (13,2%) dos Grupos 1 e 2, respectivamente ($p = 0,006$). A taxa de IVS não alcançou significância ao ser relacionada com EG no Grupo 1 ($p = 0,951$). Entretanto, no Grupo 2 observou-se que o índice de IVS foi menor nos pacientes com EG ≤ 6 quando comparados aos pacientes com EG = 7 ($p = 0,009$), que têm 3,17 vezes mais chance de apresentarem IVS (IC: 1,45-6,93, $p = 0,004$). Não houve correlação significativa dos pacientes com EG ≥ 8 ($p = 0,180$) após comparação com outros EG do Grupo 2.

Tabela 10 – Invasão de vesículas seminais de acordo com escore de Gleason da biopsia prostática

	Invasão de vesícula seminal		
	Sim - n (%)	Não - n (%)	Total - n (%)
Grupo 1			
EG $\leq$ 6	12 (5,8)	194 (94,2)	206 (100)
EG 7	2 (6,7)	28 (93,3)	30 (100)
EG $\geq$ 8	1 (7,7)	12 (92,3)	13 (100)
Total n (%)	15 (6,0)	234 (94,0)	249 (100)
Grupo 2			
EG $\leq$ 6	14 (8,5)	150 (91,5)	164 (100)
EG 7	16 (22,9)	54 (77,1)	70 (100)
EG $\geq$ 8	3 (18,8)	13 (81,3)	16 (100)
Total n (%)	33 (13,2)	217 (86,8)	250 (100)

EG: escore de Gleason

5. Discussão

O valor de qualquer resultado estatístico na área médica não se baseia na complexidade matemática, mas sim em sua capacidade de questionar conceitos e em sua utilidade clínica, sempre em prol da saúde e do bem estar do paciente que em nossa frente se encontra.

O presente estudo configura-se como uma das grandes séries envolvendo a análise de pacientes com CaP diagnosticados com apenas um fragmento comprometido à biopsia prostática. Nesta análise, estes pacientes não configuram-se, indiscriminadamente, como portadores de CaP de baixo risco, e devem ser analisados baseados em diversas outras variáveis para esta classificação. Embora o real impacto clínico de tal achado ainda não tenha sido esclarecido de maneira conclusiva para estes pacientes, sua incidência vem aumentando desde o surgimento da dosagem do PSA⁵⁵. Em um estudo envolvendo 947 pacientes com diagnóstico de CaP, 22% dos diagnósticos foram realizados com apenas 1 fragmento comprometido à biopsia, tal qual a presente série (20,15%)⁵⁶.

Para que os médicos assistentes recomendem tratamentos específicos aos pacientes portadores de CaP, é necessário predizer e estratificar cada caso de acordo com seus fatores e grupos de risco. Imagina-se que os pacientes com CaP que tenham realizado seu diagnóstico por comprometimento de apenas um fragmento à biopsia sejam portadores de um tumor relativamente pequeno e onde espera-se encontrar uma doença incipiente e, portanto, curável se submetida a tratamentos radicais como a radioterapia ou cirurgia^{55, 57}. A VA, com a possibilidade de eventual intervenção postergada, surgiu como uma proposta viável de conduta em homens bem selecionados com CaP de baixo risco, evitando possíveis efeitos adversos de

um tratamento radical, como alteração na continência urinária, na ereção e, eventualmente, função intestinal⁵⁵.

A abordagem convencional para classificar estes pacientes baseia-se na divisão em grupos de risco, utilizando-se principalmente de dados como níveis de PSA, EG e estadiamento clínico⁵⁸. Apesar de diversas definições e variáveis para CaP de baixo risco, os critérios utilizados na maior parte dos casos incluem: $EG \leq 6$, $PSA < 10$, cT1c – cT2a e até 2 fragmentos comprometidos à biopsia, que hoje podem estar presentes em até 50% dos novos casos de CaP diagnosticados^{36, 59}. Na maioria destes pacientes há uma tendência em considerar-se a doença indolente e de crescimento lento. O grande desafio é justamente tentar identificar aqueles pacientes que estão sob baixo risco de progressão da doença, e oferecer tratamento definitivo àqueles que estão em risco.

O primeiro fator que deve ser observado nesta casuística é que ter apenas um fragmento comprometido à biopsia não inclui o referido paciente, categoricamente, como sendo portador de uma doença de baixo risco, pois uma parcela considerável possui outras variáveis desfavoráveis já ao diagnóstico, como $PSA > 10$ ng/mL, $EG \geq 7$ e estadiamento $\geq cT2b$. A decisão para correta estratificação de risco de um paciente com CaP depende de uma combinação de variáveis, onde o comprometimento de apenas um fragmento à biopsia encontra-se como um destes fatores.

É importante destacar que, ao incluir em VA um paciente com potencial CaP indolente, nos deparamos com duas possíveis limitações deste método. Primeiro, cerca de 40% dos homens que iniciam a VA serão submetidos durante o transcorrer do seguimento a alguma forma de tratamento radical, e

ainda não se sabe exatamente todos os efeitos desse retardo no tratamento. Segundo, viver com o diagnóstico de um câncer não tratado causa, em muitos pacientes, uma sensação de desconforto e ansiedade que acaba interferindo na própria qualidade de vida^{58, 60}. Além disso, muitas publicações vêm questionando as indicações de VA ou a correlação destes critérios com doença indolente em virtude de achados contraditórios nos dados anatomopatológicos após a PR^{61, 62}. À semelhança da presente série, alguns estudos que tiveram como objetivo a análise de pacientes com comprometimento de um único fragmento à biopsia como uma variável de predição de CaP de baixo risco, tiveram seus resultados conflitantes⁵⁵.

Neste estudo, podemos inferir que estes pacientes (acompanhados e tratados no HCFMUSP e no ICESP) não devem ser considerados invariavelmente como pacientes portadores de CaP de baixo risco, uma vez que alguns fatores de mal prognóstico foram encontrados em um número significativo, como: 34,9% apresentaram EG da biopsia subgraduados em relação ao EG da PRR, 69,0% tiveram estadiopatológico $\geq$ pT2c, além de 20,9% com MCP, 10,0% de EEP e 6,0% de IVS. A importância do supra-citado dá-se ao fato que alguns destes pacientes com um fragmento comprometido à biopsia, quando associados a outros fatores prognósticos potencialmente favoráveis, poderiam ser equivocadamente classificados com portadores de CaP indolentes, onde qualquer forma de terapia radical fosse considerada, inicialmente, como *overtreatment*⁵⁷.

De um modo geral, cerca de 50% dos casos de pacientes com CaP de baixo risco têm pelo menos uma variável patológica desfavorável observada em resultados após PR^{60, 63}. O aumento EG em análise de re-biopsia é o fator

prognóstico mais relevante para descaracterizar um CaP de baixo risco⁶⁴. Em relação a subgradação do EG, os dados deste estudo aproximam-se aos descritos por Lendínez-Cano *et al.*⁶⁵, que descreveram 31% de subgradação do EG e 6% $\geq$ pT3a. Estes dados são semelhantes àqueles encontrados nas PR realizadas em pacientes com dados de progressão da doença durante programas de VA. Com isto, questiona-se este erro de classificação inicial e também o impacto que poderia existir na sobrevida global de tais pacientes⁶⁶. Outro grande estudo, realizado no Johns Hopkins, incluindo pacientes com CaP com critérios de baixo risco apresentou resultados similares, encontrando 21% de subgradação do EG, dos quais 1,2% eram portadores de doença com EG $\geq$ 8. Também identificaram no mesmo estudo, 153 pacientes com critérios de CaP de muito baixo risco, onde o índice de subgradação foi 13,1%⁶⁷. Esta supergradação em biopsias de seguimento ocorre em cerca de 38% dos casos³⁴. Se mais de um terço dos pacientes terão uma supergradação em biopsias subsequentes e uma parcela significativa de pacientes em VA já tem uma supergradação quando submetidos à PR, seria seguro manter a VA nestes pacientes? Este parece ser o grande argumento daqueles que não aceitam a VA como forma segura de tratamento. Entretanto, Klotz *et al.*⁶⁸, publicaram uma das maiores séries prospectivas a respeito de VA com seguimento de 16 anos, e que inicialmente avaliaram CaP de riscos baixo e intermediário, e concluíram que a VA ativa é uma modalidade segura e factível, com índices de sobrevida livre de metástases e ausência de mortalidade câncer específica de 97%.

O estadiopatológico pT2c refere-se ao achado de tumor bilateral à análise patológica da PR. Um tumor grande e palpável ao TR, mesmo que

cl clinicamente órgão-confinado, tem maiores chances de apresentar EEP⁶⁹. Caso *et al.*⁷⁰ também demonstraram que doenças pT2b/c têm piores prognósticos quando comparadas aos tumores pT2a e que há uma preponderância de CaP pT2c em relação aos pT2a/b. Assim como na literatura, o presente estudo mostrou uma taxa maior dos casos pT2c (56,2% no Grupo 1 e 55,2% no Grupo 2) que, em tese, têm pior prognóstico. Cabe a ressalva que este achado também ocorreu em um subgrupo do Grupo 1, aquele com único fragmento comprometido à biopsia, EG $\leq$ 6 e com $\leq$ 50% de acometimento do fragmento, que são fatores extremamente relevantes para se classificar um paciente como portador de CaP de baixo risco.

A MCP é um fator de mau prognóstico bem estabelecido e independente para a recidiva bioquímica, sobrevida CaP-específica e sobrevida global pós-PR^{42, 71, 72}. Embora a taxa de MCP tenha diminuído nos últimos anos, em virtude do aperfeiçoamento da técnica operatória e diagnósticos mais precoces com o uso do PSA, Taverna *et al.*⁴², ao analisarem apenas casos de CaP microfocal com 1 fragmento comprometido, encontraram índices de MCP de 29,1%, assemelhando-se aos dados apresentados. Uma limitação do presente estudo relacionada a este contexto é o fato de que as cirurgias foram realizadas por residentes em Urologia, ainda que assistidos por urologistas experientes.

Neste estudo, encontrou-se a presença de EEP e IVS em 16% dos pacientes com um fragmento positivo à biopsia, próximo aos 14% relatados por Guttilla *et al.*⁶² e 26% relatados por Koie *et al.*⁷³

D'Amico *et al.*⁷⁴ e Boccon-Gibod *et al.*⁷⁵, ao analisarem séries com CaP microfocal, não conseguiram identificar fatores de predição para achados

patológicos desfavoráveis, dificultando a classificação de um CaP de baixo risco. Logo após, Thong *et al.*⁷⁶, descreveram que, de um total de 192 pacientes com EG = 6 em um único fragmento à biopsia e acometimento de < 50% do fragmento, 42 pacientes (22%), tiveram um aumento do grau do EG ou estadiamento após PR. Posteriormente, Pepe *et al.* analisaram os produtos de PR de 55 pacientes com critérios de CaP microfocal em biopsia de saturação com média de 30 fragmentos, e concluíram que 87,3% dos pacientes tinham CaP significantes, com a presença de 14,5% de MCP e 27,3% de EEP⁷⁷. Em análise complementar dos dados acima mencionados, o presente estudo ratificou somando evidências que o CaP com único fragmento positivo à biopsia não deva, de fato, ser sempre considerado uma doença clinicamente indolente.

Sabe-se que os níveis de PSA nem sempre relacionam-se diretamente aos CaP clinicamente significantes, confirmando o baixo valor preditivo deste exame para tal grupo de pacientes, principalmente quando o desfecho analisado é a falha bioquímica. Nossa interpretação não pode simplesmente abster-se da procura de mais argumentos para justificar tal sentença. Sabe-se que a taxa de falha bioquímica nos casos de CaP tem relação significativa com o EG pós-PR, EEP e MCP⁴². Se observarmos nos presentes dados, perceberemos que o PSA está longe de ser uma ferramenta prognóstica perfeita, porém tem resultados estatisticamente significativos ao prever de maneira relevante uma maior concordância do EG da biopsia e pós-PR em casos com único fragmento positivo à biopsia em próstatas < 50 g e com PSA < 10 ng/mL, confirmando na prática a teoria de que pacientes com baixas dosagens de PSA devam ser portadores de tumores menores, principalmente

tratando-se de próstata pequenas. Uma hipótese, e apenas uma hipótese, que poderia ser lançada é que, de maneira indireta a dosagem de PSA pode ser relacionada com a concordância do EG e, conseqüentemente ter alguma importância prognóstica nestes casos, quando bem selecionados. Para ratificar a importância prognóstica do PSA, se analisarmos um grande estudo populacional com mais de 20.000 casos de CaP, pacientes com EG = 6 à biopsia e PSA < 10 ng/mL tiveram uma tendência a ter CaP órgão-confinado (84% pT2 com margens negativas). Já se analisarmos os casos com EG = 6, mas PSA entre 20-29,9 ng/mL, 28% terão achado de pT3-pT4. De maneira similar, 61% dos pacientes tiveram aumento do EG ou estadiamento patológico, sendo que 5% apresentaram EG 8-10, resultados muito próximos ao encontrado em nosso estudo⁷⁸. Tuliao *et al.*⁷⁹, seguindo o mesmo raciocínio, identificaram que próstatas pequenas e com PSA > 20 ng/mL são preditores de mal prognóstico em CaP, com maiores índices de falha bioquímica. Se colocarmos em questão o peso prostático, sabemos que próstatas maiores têm uma maior produção de PSA pelo adenoma, o que diminuiria seu potencial como fator preditor de agressividade tumoral.

Dinh *et al.*⁶¹, após selecionarem apenas os casos de CaPi, com densidade de PSA < 0,15 ng/mL/g e 2 ou menos fragmentos com ≤ 50% do fragmento comprometido pela doença, observaram melhores resultados patológicos após PR ao compará-los com pacientes tradicionalmente definidos como CaP de baixo risco que utilizaram as variáveis de seleção mais comuns (EG ≤ 6, PSA < 10, cT1c – cT2a e dois ou menos fragmentos comprometidos à biopsia). Outras séries também demonstraram que a densidade de PSA mostrou-se como uma variável capaz de predizer o risco de resultados

patológicos desfavoráveis^{80, 81}. Dall'Era *et al.*³⁴ confirmaram tal achado afirmando que homens em VA com alta densidade de PSA e com próstatas grandes têm risco aumentado para progressão e que estes, para uma adequada caracterização da doença, devam ser submetidos à biopsias extendidas durante o seguimento. No presente estudo, a densidade do PSA não foi avaliada, assim como qualquer desfecho clínico, o que impossibilita de relacioná-lo com VA.

A re-biopsia é uma alternativa que auxilia a ratificar a classificação do CaP de baixo risco, e na prática clínica, é realizada de maneira periódica em programas de VA. Estudo muito interessante demonstrou que a segunda biopsia negativa diminui significativamente o risco de progressão patológica, com uma diferença significativa de sobrevida livre de recorrência bioquímica em 5 anos quando comparados a pacientes que tiveram a segunda biopsia com CaP (85,2% vs. 67,3%, $p = 0,002$)⁸². Adamy *et al.*⁸³ e Tseng *et al.*⁸⁴ relataram que os dados tumorais à segunda biopsia em pacientes com CaP indolentes em acompanhamento com VA são fatores preditores de progressão, principalmente nos casos onde houve aumento do volume tumoral (≥ 3 fragmentos positivos ou um fragmento comprometido com $\geq 50\%$). Em relação especificamente a progressão histológica do EG durante o seguimento em pacientes submetidos a três biopsias prostáticas, a taxa de progressão da doença na terceira biopsia no grupo sem CaP à segunda biopsia foi similar em relação aos pacientes com CaP na segunda biopsia (17,5% vs. 23,4%, $p = 0,12$). Como visto acima, a progressão histológica ainda ocorreu em números não desprezíveis (17,5%) mesmo nos pacientes com a segunda biopsia negativa, de modo que a biopsia não deve ser abandonada durante o

seguimento na VA. Mesmo assim, a compreensão da progressão do volume tumoral como indicação para tratamento radical na VA parece ser pobre e reflete-se na incerteza de várias publicações⁸⁵. Hussein *et al.*⁶⁴, ponderaram que nem sempre a mudança no EG representa uma progressão da doença mas, algumas vezes, isso representa uma detecção equivocada da biopsia inicial. Atualmente, apenas o *National Institute of Health* (NIH) inclui em suas recomendações a progressão de volume tumoral à biopsia como critério que descaracteriza o CaP como indolente⁸⁶. Já as recomendações do *European Association of Urology* (EAU) listam como principais critérios para caracterizar a progressão da doença os seguintes: “EG ≥ 7 e tempo de duplicação do PSA”.² A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) refere que “mudança no grupo de risco implica fortemente em progressão da doença”⁸⁷. Portanto, apesar da ausência de CaP em uma segunda biopsia durante a VA ser um fator protetor para progressão patológica (diminuindo este risco em até 53%), uma terceira biopsia não deve ser abandonada em virtude de taxas não negligenciáveis de progressão. Este estudo não avaliou re-biopsias, uma vez que todos foram submetidos a PR após o diagnóstico, inviabilizando-o de correlacionar seus desfechos patológicos com resultados referentes à VA.

Referente ao estadió clínico como ferramenta de predição, estudos confirmam que cerca de 30% dos pacientes cT2a-b tiveram sua doença ratificada como unilateral após análise após PR, portanto quase 70% apresentavam doença bilateral^{54, 88}. Outro achado importante destes estudos foi o elevado percentual de doença bilateral após PR nos pacientes com apenas um fragmento comprometido e com $< 50\%$ do fragmento comprometido, ou seja, os casos com maior probabilidade de CaPi. Estes

dados foram semelhantes aos relatados por Guttilla *et al.*⁶², que relataram CaP bilateral em 83% dos casos de CaP com um fragmento positivo à biopsia. Tais dados, portanto, devem ser levados em consideração durante o aconselhamento de pacientes portadores de um possível CaP de baixo risco, já que devem ser informados que uma parcela significativa pode ser, na verdade, composta por CaP localmente avançado ou caracterizado por um maior EG⁶².

Mesmo sabendo que as biopsias que contemplam mais fragmentos aumentam a sensibilidade diagnóstica, também observa-se um aumento do desconforto e nas taxas de complicações, sendo estes os maiores fatores limitadores. A biopsia com 12 fragmentos é atualmente a técnica mais difundida e recomendada^{89, 90}. Esta técnica foi validada após análise de uma grande série com 2299 pacientes randomizados, onde concluiu-se que o aumento do número de fragmentos da biopsia de 6 para 12 não acarretou aumento significativo das complicações ou retardo para o retorno das atividades normais. Além disso, reduziu significativamente a taxa de subestadiamento e subgradação⁹¹. Como esperado, quando uma pequena amostra de próstata é biopsiada, a correlação entre achados de biopsia e produto após PR mostra maior variabilidade⁷⁴. Embora haja diversos estudos e técnicas descritas para biopsia, a mesma não é considerada plenamente confiável para identificar com clareza pacientes com CaP clinicamente significativo, que em amplo espectro, seria o achado para a definição de um tratamento radical, quando possível⁴². Ambas as taxas de subestadiamento e subgradação do EG, podem ser influenciadas pelo número de fragmentos biopsiados. Embora este estudo seja retrospectivo, os resultados obtidos mostraram-se adequados, uma vez que os dados mais significantes ocorreram nos pacientes com 12 ou mais fragmentos

biópsados, concordando com a recomendação do *Prostate Cancer Research International Active Surveillance* (PRIAS) que considera suficiente 10 fragmentos à biópsia⁸⁰.

O percentual de acometimento tumoral por fragmento também parece ser um importante fator preditivo dos resultados patológicos após PR, sendo inclusive utilizado para prever uma maior chance de CaP de baixo risco ou significativo^{18, 34, 58, 64}. Nosso estudo mostrou uma taxa de supergradação patológica significativa em pacientes caracterizados inicialmente como CaPi (67,9%).

Muitas tentativas já foram realizadas a fim de se descobrir, com boa acurácia, pacientes com CaP de baixo volume e, assim, potencialmente indolentes, uma vez que o volume tumoral é um fator preditor importante para CaP em estágio mais avançado^{64, 92}. Ele funciona como um bom fator preditor, embora sua medida mais confiável seja realizada após análise da PR. A questão chave é conseguir medir com acurácia o volume tumoral antes do tratamento radical. Atualmente, técnicas de imagem como a RMmp, dados mais refinados de biópsia, relação de volume tumoral com a medida de PCA3 não se confiáveis e/ou aplicáveis na prática clínica como rotina^{92, 93}.

Embora a EEP e a IVS não signifiquem necessariamente que o CaP seja incurável, ambos estão associados a piores resultados oncológicos⁹⁴. Em virtude da relativa baixa prevalência de EEP e, principalmente IVS neste tipo de população, a validação de modelos prognósticos torna-se mais complexa^{95, 96}. Ao contrário, a presença de MCP é mais prevalente e sua análise como fator preditor de resultados patológicos antes de PR é mais utilizada na prática clínica⁹⁵. A presença de MCP após PR é considerada um fator de mau

prognóstico^{72, 97}, mas seu impacto em relação aos desfechos clínicos ainda é tópico de muita discussão⁹⁸. Mauermann *et al.*⁹⁸ encontraram 34,5% de MCP em pacientes pT2-pT4. Taverna *et al.*⁴², relataram MCP em 29,1% entre 134 pacientes com CaPi. Nosso estudo demonstrou índices de MCP de 20,9% no Grupo 1 e 37,6% no grupo com múltiplos fragmentos comprometidos ($p < 0,001$). Sabe-se que a porcentagem de acometimentos dos fragmentos à biopsia, principalmente quando trata-se de biopsia estendida, é um fator preditivo independente para MCP, teoricamente, refletindo o volume tumoral e portanto, apresentando correlação direta e confiável para prever o risco de MCP. Também é conhecido que pacientes com mais de 1 fragmento positivo à biopsia têm uma maior taxa de MCP, assim como descrito neste estudo. Ishizaki *et al.*⁹⁵ comprovaram o acima mencionado relatando MCP na base prostática de 48,1% vs. 6,5% entre os pacientes com mais de 1 e 1 fragmento positivo à biopsia, respectivamente. Outro dado interessante foi o achado de que biopsias com menos fragmentos têm mais MCP no grupo com CaP comprometido por um único fragmento. Isto confirma o fato de que biopsias com menos fragmentos são mais susceptíveis a erros entre as análises anatomopatológicas e ao fato de que estes tumores (com biopsia com menos de 12 fragmentos e apenas um comprometido) podem não se tratar de bons candidatos para serem considerados CaP de baixo risco. A falta de resultados significantes referentes à análise de EEP e ISV, assim como descrito por Ishizaki *et al.*⁹⁵, pode ser explicada pela ocorrência limitada destas variáveis em ambos os grupos, o que diminui a força estatística e não permitem uma conclusão definitiva.

Comparando os grupos, observou-se que o grupo 1 (apenas um fragmento comprometido à biopsia) apresentou resultados significativamente melhores referentes a taxa de MCP, EEP e IVS ao ser comparado com grupo 2. Embora melhores, ainda são índices não negligenciáveis e isso demonstra que um dos critérios que podem ser utilizados para caracterizar um CaP como de baixo risco (1 fragmento comprometido à biopsia), quando analisado isoladamente, pode não ser útil. Isto torna a associação de outros fatores preditores essencial para classificar o risco de um CaP. Análises prévias demonstraram que mesmo pacientes com apenas 1 fragmento comprometido à biopsia têm diferentes prognósticos de acordo com EG. Chaux *et al.*⁹⁹ avaliaram uma população de pacientes com CaP em único fragmento à biopsia e relataram que os pacientes com EG = 8 tinham mais MCP, EEP e IVS quando comparados aqueles com EG = 7, tal qual neste estudo. A inclusão de um paciente como portador de CaP de baixo risco deve ser cautelosa e individualizada, já que o paciente deve compreender bem os riscos e benefícios, vantagens e desvantagens dos achados da biopsia prostática.

No presente estudo, ambos os grupos apresentaram aumento nas taxas de MCP, EEP e IVS com o aumento do EG. Em outra análise, o EG da biopsia também foi maior em pacientes com MCP^{97, 100}. Hussein *et al.*⁶⁴, relataram que pacientes com MCP e supergradação do EG apresentaram margens maiores e multifocais. Neste estudo, houve aumento das taxas de MCP de acordo com o aumento do EG em ambos os grupos, sendo significativo no grupo com apenas 1 fragmento positivo à biopsia. Estes resultados destacam a influência do EG no prognóstico do CaP e ressalta a necessidade de uma adequada classificação já na biopsia, especialmente em pacientes com um fragmento

positivo, potenciais candidatos a um CaP de baixo risco e até à VA, em casos selecionados⁹⁹.

Avaliando a EEP, Beauval *et al.*¹⁰⁰, após elegerem pacientes com critérios rigorosos para VA, o que incluía pacientes com 1 fragmento positivo à biopsia, encontrou 12,5% de pacientes com EEP e que apenas 26% da casuística era, de fato, composta por tumores insignificantes. Pepe *et al.*⁷⁷ encontraram 27,3% de EEP em 56 pacientes com CaPi. Na literatura, a taxa de EEP na população geral com CaP, varia entre 21% a 35%^{29, 97}. Nossos dados estão de acordo com o exposto, com taxas de EEP de 10% no grupo com único fragmento e 26% no grupo com múltiplos fragmentos comprometidos. O EG é um fator prognóstico independente para EEP. Ozgur *et al.*⁹⁷ relataram correlação positiva da EEP entre EG 2-6 e EG ≥ 7 , mas não encontrou diferenças entre grupos com EG ≤ 7 e EG > 7 . Estes dados são semelhantes aos aqui relatados, onde encontrou-se aumento de EEP de acordo com aumento EG em ambos os grupos, sendo os resultados significantes no grupo 2.

Eggner *et al.*¹⁰¹ relataram que a IVS e EG ≥ 8 são os fatores mais relevantes relacionados a mortalidade CaP-específica. A prevalência de IVS em CaP de baixo volume é de 5,0%, o que foi similar aos achados do presente estudo¹⁰². Em nossa série, houve aumento significativo de IVS de acordo com o EG no grupo 2 quando comparados EG ≤ 6 e EG = 7. Explicamos a possível falta de diferença no grupo 1 em virtude do pequeno número de pacientes com IVS e EG ≥ 8 (n = 3).

Ahn *et al.* sugerem que o CaP com único fragmento comprometido deva ser tratado da mesma maneira que pacientes com CaP diagnosticados por

múltiplos fragmentos. Estes pacientes tendem a ter doença clinicamente significativa com estratificação de risco similar e alto potencial para supergradação do EG após PR, sem fatores clínicos que detectem este risco com antecedência⁵⁵. Thong *et al.* reportaram uma taxa de 3% de recorrência bioquímica em um grupo de pacientes com CaPi à biopsia⁷⁶, enquanto Taverna *et al.* relataram uma taxa de 29,6%⁴².

Embora haja controvérsias quanto a terminologia e definição utilizadas para o CaPi na literatura, o conceito na prática é bem estabelecido: baixo grau, pequeno volume, órgão-confinado e clinicamente insignificante¹⁰³. De acordo com as recentes recomendações espera-se um aumento no número de homens que retardam o tratamento definitivo para o CaP de baixo risco nos Estados Unidos. Embora a VA deva reduzir potenciais morbidades referentes aos tratamentos radicais, o uso da VA permanece baixo, situando-se entre 20 a 32%. Novos casos diagnosticados com CaP de baixo risco podem ser encorajados a adotar a VA como primeira opção de terapêutica, desde que estejam completamente cientes a respeito da falta de dados conclusivos e que façam o seguimento programado de maneira periódica e ativa, afim de diagnosticar qualquer indício de progressão da doença.

Apesar deste estudo contribuir para melhor compreensão a respeito da história natural do CaP, ele apresenta algumas limitações. Primeiro, as biopsias foram realizadas em diferentes serviços e por isso não seguiram um protocolo único. Segundo, as biopsias utilizadas para o diagnóstico não foram revisadas por um único serviço de patologia antes da instituição do tratamento, favorecendo, *per se*, discrepâncias entre as amostras. Cabe aqui salientar que esta foi a rotina do HCFMUSP e do ICESP no período estudado e ainda é na

maioria dos serviços de referência em urologia no Brasil. Apesar de ser um viés declarado, reflete a realidade local. Outra limitação é o fato de que os fatores prognósticos considerados foram baseados em achados patológicos ao invés de um desfecho com análise de resultados clínicos. Apesar do fato de ser retrospectivo, o pareamento entre os grupos diminuiu eventuais vieses de seleção. Como pontos positivos, soma-se além da originalidade, o pareamento dos grupos, o tamanho da casuística, a seleção de biopsias com mais de 10 fragmentos retirados e a técnica cirúrgica padronizada.

Podemos concluir que o CaP clinicamente insignificante existe, onde o tratamento radical possa ser considerado *overtreatment*. Mas ainda persiste uma grande lacuna a respeito da complexidade que envolve a obtenção de dados preditivos confiáveis pré-tratamento e quanto a probabilidade de progressão da doença. Esta casualidade que envolve o comportamento dinâmico do CaP é que nos limita para adequada seleção dos pacientes que devam ser tratados. Sabendo que uma pequena parcela destes pacientes irá morrer devido ao CaP, agir oferecendo tratamento para todos seria considerado inaceitável, entretanto ainda não conseguimos determinar com clareza os pacientes que podem ser apenas observados⁴². Neste estudo, de fato, a detecção de pacientes com CaP com único fragmento tratados no HCFMUSP e ICESP, mesmo que com todos os outros fatores para CaPi ($EG \leq 6$ e acometimento de $\leq 50\%$ do fragmento), não deve ser considerada como parâmetro plenamente confiável para definir uma doença como de baixo risco de maneira indiscriminada.

6. Conclusões

Pacientes com CaP com único fragmento comprometido à biopsia, acompanhados no ICESP e HCFMUSP, apresentaram variáveis que indicavam doença clinicamente significativa na patologia após PR independentemente do EG da biopsia, com taxas consideráveis de supergradação de EG, pT2c-pT3, MCP, EEP e IVS. Estas características sugerem que estes pacientes não devam ser classificados categoricamente como portadores de CaP de baixo risco, ainda que apresentem características patológicas mais favoráveis quando comparados ao grupo com múltiplos fragmentos comprometidos.

7. Anexo

TNM 2002**Avaliação do Tumor Primário (T)**

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado

T0 – Sem evidência de tumor

T1 – Tumor presente, mas não detectável clinicamente ou com exames de imagem

- T1a – Tumor incidentalmente encontrado em menos de 5% de fragmentos prostáticos obtidos em tecido prostático ressecado
- T1b – Tumor incidentalmente encontrado em mais de 5% de fragmentos prostáticos obtidos em tecido prostático ressecado
- T1c – Tumor encontrado em biopsia prostática motivada por aumento do PSA

T2 – Tumor palpável ao toque retal mas restrito aos limites da glândula prostática

- T2a – Tumor palpável em metade ou menos da metade de um dos lobos prostáticos
- T2b – Tumor palpável em mais da metade de um dos lobos prostáticos
- T2c – Tumor palpável nos dois lobos prostáticos

T3 – Tumor extraprostático

- T3a – Tumor ultrapassa a cápsula prostática em um ou nos dois lados
- T3b – Tumor invade as vesículas seminais

Avaliação dos Linfonodos (N)

Nx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 – Ausência de comprometimento de linfonodos regionais

N1 – Presença de comprometimento de linfonodos regionais

8. Referências Bibliográficas

1. Yin, M., et al., *Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 892-5; discussion 895.
2. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013*. Eur Urol, 2014. **65**(1): p. 124-37.
3. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(1): p. 7-30.
4. Global Burden of Disease Cancer, C., et al., *The Global Burden of Cancer 2013*. JAMA Oncol, 2015. **1**(4): p. 505-27.
5. J Ferlay, H.R.S., F Bray, et al, *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2010*.
6. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283-90.
7. Ploussard, G., et al., *The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer*. Eur Urol, 2011. **60**(2): p. 291-303.
8. Cooperberg, M.R., et al., *The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management*. J Clin Oncol, 2004. **22**(11): p. 2141-9.
9. *Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil: 2014*. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>.
10. Etzioni, R., et al., *Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline*. Cancer Causes Control, 2008. **19**(2): p. 175-81.
11. Sequeiros, T., et al., *Urinary biomarkers for the detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Prostate, 2015.
12. Nam, R.K., et al., *Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy*. J Urol, 2010. **183**(3): p. 963-8.
13. Maattanen, L., et al., *Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial*. Br J Cancer, 2007. **96**(1): p. 56-60.
14. Thompson, I.M., et al., *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(3): p. 215-24.
15. Andriole, G.L., et al., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1310-9.
16. Schroder, F.H., et al., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
17. Ploussard, G., et al., *The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies?* BJU Int, 2010. **106**(8): p. 1143-7.
18. Soloway, M.S., et al., *Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment*. Eur Urol, 2010. **58**(6): p. 831-5.
19. Cooperberg, M.R., P.R. Carroll, and L. Klotz, *Active surveillance for prostate cancer: progress and promise*. J Clin Oncol, 2011. **29**(27): p. 3669-76.

20. Naughton, C.K., et al., *Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores*. J Urol, 2000. **163**(1): p. 168-71.
21. McCormack, M., et al., *Effect of needle size on cancer detection, pain, bleeding and infection in TRUS-guided prostate biopsies: A prospective trial*. Can Urol Assoc J, 2012. **6**(2): p. 97-101.
22. Berney, D.M., et al., *Variation in reporting of cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists*. Virchows Arch, 2014. **464**(5): p. 583-7.
23. Thompson, J.E., et al., *Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Guided Diagnostic Biopsy Detects Significant Prostate Cancer and could Reduce Unnecessary Biopsies and Over Detection: A Prospective Study*. J Urol, 2014.
24. Pepe, P. and F. Aragona, *Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation*. Urology, 2007. **70**(6): p. 1131-5.
25. Villeirs, G.M., et al., *Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients*. Eur J Radiol, 2011. **77**(2): p. 340-5.
26. Schwartz, K.L., et al., *Continued undertreatment of older men with localized prostate cancer*. Urology, 2003. **62**(5): p. 860-5.
27. Sved, P.D., et al., *Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer*. J Urol, 2004. **172**(1): p. 98-102.
28. Descazeaud, A., 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): p. 911-5.
29. Dall'Oglio, M.F., et al., *Pathological extension of prostate cancer as defined by Gleason score on biopsy*. Int Braz J Urol, 2005. **31**(4): p. 326-30.
30. Lattouf, J.B. and F. Saad, *Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology?* BJU Int, 2002. **90**(7): p. 694-8; discussion 698-9.
31. Touijer, K. and P.T. Scardino, *Nomograms for staging, prognosis, and predicting treatment outcomes*. Cancer, 2009. **115**(13 Suppl): p. 3107-11.
32. Parker, C., *Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer*. Lancet Oncol, 2004. **5**(2): p. 101-6.
33. Lee, S.H., et al., *Can microfocal prostate cancer be regarded as low-risk prostate cancer?* Prostate Int, 2013. **1**(4): p. 158-62.
34. Dall'Era, M.A., et al., *Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort*. Cancer, 2008. **112**(12): p. 2664-70.
35. Holmberg, L., et al., *Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2012. **2012**(45): p. 230-3.
36. van den Bergh, R.C., et al., *Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study*. Eur Urol, 2007. **52**(6): p. 1560-3.
37. Stamey, T.A., et al., *Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer*. Cancer, 1993. **71**(3 Suppl): p. 933-8.

38. Epstein, J.I., 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**(6 Pt 2): p. 2407-11.
39. Wolters, T., et al., *A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial*. J Urol, 2011. **185**(1): p. 121-5.
40. Antonelli, A., et al., *The percentage of core involved by cancer is the best predictor of insignificant prostate cancer, according to an updated definition (tumor volume up to 2.5 cm³): analysis of a cohort of 210 consecutive patients with low-risk disease*. Urology, 2014. **83**(1): p. 28-32.
41. Schiffmann, J., et al., *Tumor volume in insignificant prostate cancer: Increasing threshold gains increasing risk*. Prostate, 2014.
42. Taverna, G., et al., *Can a Gleason 6 or Less Microfocus of Prostate Cancer in One Biopsy and Prostate-Specific Antigen Level <10 ng/mL Be Defined as the Archetype of Low-Risk Prostate Disease?* J Oncol, 2012. **2012**: p. 645146.
43. Chun, F.K., et al., *Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men*. Cancer, 2008. **113**(4): p. 701-9.
44. Dong, F., et al., *Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice*. J Urol, 2008. **180**(1): p. 150-4; discussion 154.
45. Bastian, P.J., et al., *Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis*. Cancer, 2004. **101**(9): p. 2001-5.
46. Jeldres, C., et al., *Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men*. Eur Urol, 2008. **54**(6): p. 1306-13.
47. Yeom, C.D., et al., *Are clinically insignificant prostate cancers really insignificant among Korean men?* Yonsei Med J, 2012. **53**(2): p. 358-62.
48. Kim, H.S., et al., *Detection rates of nonpalpable prostate cancer in Korean men with prostate-specific antigen levels between 2.5 and 4.0 ng/mL*. Urology, 2010. **76**(4): p. 919-22.
49. Taverna, G., et al., *Single small focus of prostate adenocarcinoma (< or = 1 mm and too small for grading) and clinical significant disease after radical prostatectomy*. Arch Ital Urol Androl, 2006. **78**(2): p. 57-60.
50. Efthimiou, I., K. Skrepetis, and E. Bournia, *Single foci prostate cancer: current diagnosis and management*. Curr Urol, 2013. **7**(1): p. 1-6.
51. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(6): p. 1471-4.
52. Reiner, W.G. and P.C. Walsh, *An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery*. J Urol, 1979. **121**(2): p. 198-200.
53. Srougi, M., et al., *Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial*. J Urol, 2001. **165**(3): p. 815-8.
54. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.

55. Ahn, H.J., et al., *Single positive core prostate cancer in a 12-core transrectal biopsy scheme: clinicopathological implications compared with multifocal counterpart*. Korean J Urol, 2010. **51**(10): p. 671-6.
56. Eggener, S.E., et al., *Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities*. J Urol, 2007. **178**(6): p. 2260-7.
57. Ha, J.Y., et al., *Early experience with active surveillance in low-risk prostate cancer treated*. Korean J Urol, 2014. **55**(3): p. 167-71.
58. van As, N.J., et al., *Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance*. Eur Urol, 2008. **54**(6): p. 1297-305.
59. Dall'Era, M.A., et al., *Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature*. Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 976-83.
60. Weiner, A.B., S.G. Patel, and S.E. Eggener, *Pathologic outcomes for low-risk prostate cancer after delayed radical prostatectomy in the United States*. Urol Oncol, 2015. **33**(4): p. 164 e11-7.
61. Dinh, K.T., et al., *Incidence and Predictors of Upgrading and Upstaging Among 10,000 Contemporary Patients with Low-risk Prostate Cancer*. J Urol, 2015.
62. Guttilla, A., et al., *Histopathological characteristics of microfocal prostate cancer detected during systematic prostate biopsy*. BJU Int, 2014.
63. Vellekoop, A., et al., *Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer*. J Urol, 2014. **191**(2): p. 350-7.
64. Hussein, A.A., et al., *Untreated Gleason Grade Progression on Serial Biopsies during Prostate Cancer Active Surveillance: Clinical Course and Pathological Outcomes*. J Urol, 2015. **194**(1): p. 85-90.
65. Lendinez-Cano, G., et al., *Comparison of pathological data between prostate biopsy and radical prostatectomy specimen in patients with low to very low risk prostate cancer*. Actas Urol Esp, 2015.
66. Duffield, A.S., et al., *Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails*. J Urol, 2009. **182**(5): p. 2274-8.
67. Tosoian, J.J., et al., *Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: implications on the practice of active surveillance*. J Urol, 2013. **190**(4): p. 1218-22.
68. Klotz, L., et al., *Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(3): p. 272-7.
69. Epstein, J.I., *Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens*. J Urol, 2011. **186**(3): p. 790-7.
70. Caso, J.R., et al., *Pathological T2 sub-divisions as a prognostic factor in the biochemical recurrence of prostate cancer*. BJU Int, 2010. **106**(11): p. 1623-7.
71. Wright, J.L., et al., *Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality*. J Urol, 2010. **183**(6): p. 2213-8.
72. Gao, X., et al., *The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection*. J Urol, 2000. **164**(6): p. 1982-6.
73. Koie, T., et al., *A solitary positive prostate cancer biopsy does not predict a unilateral lesion in radical prostatectomy specimens*. Scand J Urol, 2014: p. 1-5.

74. D'Amico, A.V., et al., *Pathologic findings and prostate specific antigen outcome after radical prostatectomy for patients diagnosed on the basis of a single microscopic focus of prostate carcinoma with a gleason score $\leq$ 7*. Cancer, 2000. **89**(8): p. 1810-7.
75. Boccon-Gibod, L.M., et al., *Micro-focal prostate cancer: a comparison of biopsy and radical prostatectomy specimen features*. Eur Urol, 2005. **48**(6): p. 895-9.
76. Thong, A.E., et al., *A single microfocus (5% or less) of Gleason 6 prostate cancer at biopsy--can we predict adverse pathological outcomes?* J Urol, 2008. **180**(6): p. 2436-40.
77. Pepe, P., et al., *Is a single focus of low-grade prostate cancer diagnosed on saturation biopsy predictive of clinically insignificant cancer?* Urol Int, 2010. **84**(4): p. 440-4.
78. Caster, J.M., et al., *Risk of Pathologic Upgrading or Locally Advanced Disease in Early Prostate Cancer Patients Based on Biopsy Gleason Score and PSA: A Population-Based Study of Modern Patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015.
79. Tuliao, P.H., et al., *Number of positive pre-operative biopsy cores is a predictor of positive surgical margins in small prostates after robot-assisted radical prostatectomy*. BJU Int, 2014.
80. Bul, M., et al., *Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study*. Eur Urol, 2013. **63**(4): p. 597-603.
81. Iremashvili, V., J. Burdick-Will, and M.S. Soloway, *Improving risk stratification in patients with prostate cancer managed by active surveillance: a nomogram predicting the risk of biopsy progression*. BJU Int, 2013. **112**(1): p. 39-44.
82. Cary, K.C., et al., *Predictors of pathologic progression on biopsy among men on active surveillance for localized prostate cancer: the value of the pattern of surveillance biopsies*. Eur Urol, 2014. **66**(2): p. 337-42.
83. Adamy, A., et al., *Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer*. J Urol, 2011. **185**(2): p. 477-82.
84. Tseng, K.S., et al., *Risk stratification of men choosing surveillance for low risk prostate cancer*. J Urol, 2010. **183**(5): p. 1779-85.
85. Wong, L.M., et al., *A Negative Confirmatory Biopsy Among Men on Active Surveillance for Prostate Cancer Does Not Protect Them from Histologic Grade Progression*. Eur Urol, 2013.
86. National Institutes of Health. *Role of active surveillance in the management of men with localized prostate cancer. Draft state- ment. Paper presented at: National Institutes of Health State-of- the-Science Conference: Role of Active Surveillance in the Manage- ment of Men with Localized Prostate Cancer; December 5-7, 2011; Bethesda, MD, USA.*
87. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guide- lines in oncology. *Prostate cancer, v.1.2013. NCCN Web site. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf*.
88. Gallina, A., et al., *Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy*

- schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy.* BJU Int, 2012. **110**(2 Pt 2): p. E64-8.
89. Heidenreich, A., et al., [EAU guidelines on prostate cancer]. Actas Urol Esp, 2009. **33**(2): p. 113-26.
90. Mohler, J., et al., NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw, 2010. **8**(2): p. 162-200.
91. O'Connell, M.J., et al., Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate gland: value of 12 versus 6 cores. Abdom Imaging, 2004. **29**(1): p. 132-6.
92. Ongun, S., et al., Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? Actas Urol Esp, 2014. **38**(8): p. 499-505.
93. van den Bergh, R.C., et al., Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. Eur Urol, 2014. **65**(6): p. 1023-31.
94. Yamamoto, S., et al., Prognostic significance of cancer volume involving seminal vesicles in patients with pT3bpN0 prostate cancer. Urology, 2008. **72**(6): p. 1224-8.
95. Ishizaki, F., et al., Prediction of pathological and oncological outcomes based on extended prostate biopsy results in patients with prostate cancer receiving radical prostatectomy: a single institution study. Diagn Pathol, 2012. **7**: p. 68.
96. Augustin, H., et al., Decision curve analysis to compare 3 versions of Partin Tables to predict final pathologic stage. Urol Oncol, 2012. **30**(4): p. 396-401.
97. Ozgur, A., F.F. Onol, and L.N. Turkeri, Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy. Int Urol Nephrol, 2004. **36**(3): p. 369-73.
98. Mauermann, J., et al., The impact of solitary and multiple positive surgical margins on hard clinical end points in 1712 adjuvant treatment-naïve pT2-4 N0 radical prostatectomy patients. Eur Urol, 2013. **64**(1): p. 19-25.
99. Chaux, A., et al., High-grade prostatic adenocarcinoma present in a single biopsy core is associated with increased extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, and positive surgical margins at prostatectomy. Urology, 2012. **79**(4): p. 863-8.
100. Beauval, J.B., et al., Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study. Urology, 2012. **80**(3): p. 656-60.
101. Eggener, S.E., et al., Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol, 2011. **185**(3): p. 869-75.
102. Green, I.F., et al., Trends in prostatic adenocarcinoma tumor volume by visual estimation in prostatectomy specimens. Pathol Res Pract, 2012. **208**(10): p. 578-83.
103. Trpkov, K., et al., 'Insignificant' prostate cancer on prostatectomy and cystoprostatectomy: variation on a theme 'low-volume/low-grade' prostate cancer? BJU Int, 2010. **106**(3): p. 304-15.

9. Apêndice

Can Single Positive Core Prostate Cancer at biopsy be Considered a Low-Risk Disease after Radical Prostatectomy?

Ricardo Kupka da Silva, Marcos Francisco Dall'Oglio, Alexandre Crippa Sant'Ana, José Pontes Júnior, Miguel Srougi

Division of Uro-Oncology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Purpose: Single positive core in a prostate biopsy is usually associated with indolent prostate cancer (PCa) and is one of the active surveillance (AS) inclusion criteria. We investigated whether single positive core PCa at biopsy could define an archetype of low-risk disease.

Materials and Methods: A total of 1320 consecutive patients were enrolled. Among them, 249 patients with single positive core PCa were followed up, and the clinical and pathological parameters influencing prognosis were analyzed.

Results: Out of the 249 patients, 172 (69.0%) had pathological findings $\geq$ pT2c and 87 (34.9%) had an undergraded Gleason Score (GS) based on the biopsy. Positive surgical margins (PSMs), extraprostatic extension (EPE) and seminal vesicle invasion (SVI) were found in 20.8%, 10.0% and 6.0% of patients, respectively. In a comparative analysis, we found that the PSA level, prostate weight and number of cores at biopsy are essential to correctly predict an indolent PCa. A total of 125 patients (67.3%) with nonpalpable tumors became high-risk tumors (pT2c-T3). Analyzing only nonpalpable tumors with a GS of 6 at biopsy (156 patients), we noted that 106 (67.9% of cT1) progressed from cT1c to pT2c-pT3.

Conclusions: Single core PCa have clinically significant disease in the Radical Prostatectomy specimens, with considerable rates of overgrading for the GS, pT2c-pT3, PSMs, EPE and SVI. The treatment plan must be evaluated individually for patients with single core PCa and must take into account other prognostic factors when determining whether a patient should be managed with AS.

ARTICLE INFO

Key words:

Prostatic Neoplasms;
Neoplasm Staging; Prostate-Specific Antigen; Neoplasm Grading; Biopsy, Needle

Int Braz J Urol. 2013; 39: 800-7

Submitted for publication:
April 09, 2013

Accepted after revision:
September 04, 2013

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) remains the most common noncutaneous cancer and the second leading cause of cancer death among men in Western countries (1). Its prevalence in men older than 50 years has been estimated to be as high as 40% in the USA (2), with an estimated 241,740 new cases and 28,170 deaths related to PCa in 2012

(1). Although the helpfulness of prostate-specific antigen (PSA) screening is still debated (3), its widespread use over the last several decades resulted in increases in PCa diagnoses and stage migration (4). Currently, approximately 75% of patients have nonpalpable tumors, and only 5% have metastases at the time of diagnosis. It is not uncommon for tumors to be diagnosed by a single positive core in the prostate biopsy. It is expected that many of

these single positive core patients may have clinically insignificant PCa characterized by a low volume, early stage and low Gleason score (GS), making them candidates for active surveillance (AS) or watchful waiting (5-7).

Patients with localized disease are treated by radical prostatectomy, radiation therapy or AS (8). The recent publication of two randomized studies of radical prostatectomy versus AS with contradictory results (9-11) increased the controversy regarding the benefits of PCa treatment and indicated that not all patients should be treated, which renewed interest in AS. Delayed treatment for patients with tumor progression is indicated for those with low-volume and well-differentiated tumors (12).

The decision to treat patients who are being monitored by AS is often based on several clinicopathological features such as the PSA level, an increase in the GS, an increase in the tumor volume on repeat biopsy or patient preference (13). Previously published studies have shown that AS does not appear to compromise biochemical or pathological outcomes in appropriately selected patients (14). Despite the scarcity of relevant literature, the finding of a single positive core in the prostate biopsy is one of the factors that qualifies a patient as a candidate for AS. Given the lack of consensus, can we determine if single positive core PCa really represents an indolent tumor?

The purpose of this study was to evaluate the clinical and pathological outcomes of patients with prostate cancer who had only one positive needle biopsy core and underwent radical prostatectomy.

MATERIALS AND METHODS

The study was submitted to and approved by the ethics committee of HCFMUSP under the number 9201 and was an observational and retrospective analysis. We retrospectively reviewed the cases of all patients who underwent radical retropubic prostatectomies (RRP) for localized PCa at São Paulo's State Cancer Institute (ICESP) between January 2007 and November 2011. We identified 1320 patients, among whom 266 were diagnosed based on a single positive core in the prostate biopsy. Patients who underwent transrectal biopsy

with > 10-core were included in this series (lateral apex, lateral mid-gland, lateral base), as described by Hodge et al (15). In this series, prostate biopsy standardization of the patients diagnosed by repeated biopsy were excluded. Patients who underwent prior hormone treatment, radiotherapy or any other ablative technique before RRP; patients for whom the data were incomplete or missing; and patients with stage pT0 cancer were excluded from the study (17 patients). A total of 249 patients were found to meet the aforementioned criteria. The preoperative assessment consisted of medical history, physical examination (including a digital rectum exam), determination of the clinical stage, measurement of the PSA level and review of the prostate biopsy data. The pathological data from the RRP specimens included the GS, the surgical margin status, the presence of extraprostatic extension and the presence of seminal vesicle involvement. Preoperative imaging, such as computed tomography of the pelvis and bone scans, was performed depending on the recommendations of the referring physician.

RRP specimens were submitted for histopathological examination by an experienced group of uropathologists at our institution. The 2002 TNM classification system was used for staging PCa. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) guidelines for GS assignment were employed to analyze all pathology specimens. Accordingly to the literature, the adoption of the latest ISUP guidelines improved the agreement of the grading system from 58% to 72% (16). According to the new recommendations, there should not be any GS 2-4 cancers in the pathological reports (17). The GS was categorized as 6 or less, 7 or 8 to 10.

We evaluated the rates of concordance and discrepancy between the preoperative and postoperative GSs. The difference in the GSs was analyzed and divided into undergrading and overgrading categories. Extraprostatic extension (EPE) was defined as neoplastic cells in contact with periprostatic fat. A positive surgical margin (PSM) was defined as the presence of cancer cells in contact with the inked surface.

The patients' characteristics are presented as frequencies (%) and means $\pm$ SD. Comparisons

of the clinicopathological features, e.g., clinical stage, PSA level, GS and characteristics of the RRP specimens, were performed using the chi-square and Mann-Whitney tests.

RESULTS

The baseline characteristics of the study patients are presented in Table-1. Some points that are worth noting are that 172 patients (69.0%) had a pathological finding $\geq$ pT2c, 87 (34.9%) had an undergraded GS at biopsy, 20.8% had PSMs, 10.0% had EPE and 6.0% had SVI.

Table-2 shows the GS concordance rates according to the PSA level (categorized as < 10 or ≥ 10 ng/mL) and the prostate weight (categorized as < 50 g or ≥ 50 g). In the group with prostates weighing less than 50 g, patients with a PSA level < 10 ng/mL had a significantly higher proportion of concordant GSs compared with patients with a PSA level ≥ 10 ng/mL ($p = 0.024$). In contrast, the rates of GS concordance and discrepancy did not differ according to the PSA level for patients with prostates weighing more than 50 g ($p = 0.544$).

Table-3 shows that 67.3% (125) of single positive core PCa patients with nonpalpable tumors were found to have high-risk tumors (pT2c or pT3) in the pathology analysis. When analyzing only nonpalpable tumors with GS 6 at biopsy (156 patients), we noted that 106 (67.9% of cT1) went from cT1c to pT2c-pT3 (Table-4).

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the reported largest case series of single positive core PCa patients. We found that these patients may not be ideal candidates for watchful waiting or AS as one-third had undergraded GSs, 20.8% had PSMs, 10.0% had EPE and 6.0% had SVI.

Although the clinical implications of single positive core PCa have not been clearly determined, the incidence of single positive core PCa appears to be increasing in the PSA screening era (5). This "indolent" tumor was initially considered a low-volume PCa. This finding raised concerns that prostatectomies for these patients may be overtreatment. In specific and selected cases, we

Table 1 - Baseline characteristics of 249 patients with single core PCa.

	Results
No. of patients	249
Mean age (SD)	65.5 (6.4)
Mean ng/mL PSA (SD)	9.76 (7.1)
< 10	166 (66.7%)
≥ 10	83 (33.3%)
Mean weight g prostate (SD)	55.7 (26.7)
< 50	127 (51%)
≥ 50	122 (49%)
Clinical Stage	
cT1	186 (74.7)
cT2	60 (24.1)
cT3	3 (1.2)
Biopsy GS	
≤ 6	206 (82.7%)
7	30 (12.0%)
≥ 8	13 (5.2%)
RRP Specimens GS	
≤ 6	142 (57%)
7	97 (39.0%)
≥ 8	10 (5.0%)
RRP stage	
pT2a	68 (27.3%)
pT2b	9 (3.6%)
pT2c	140 (56.2%)
pT3a	16 (6.4%)
pT3b	16 (6.4%)
Comparison between GS of biopsy and RRP	
Concordant	137 (55%)
Undergrading	87 (34.9%)
Overgrading	25 (10.1%)
Positive Surgical margins according to biopsy GS (total)	52 (20.9%)
≤ 6	40 (19.4%)
7	6 (20.0%)
≥ 8	6 (46.2%)
Extraprostatic Extension according to biopsy GS (total)	25 (10%)
≤ 6	19 (9.2%)
7	3 (10.0%)
≥ 8	3 (23.1%)
Seminal Vesicle Invasion according to biopsy GS (total)	15 (6.0%)
≤ 6	12 (5.8%)
7	2 (6.7%)
≥ 8	1 (7.7%)

Table 2 - Coincidence and types of discrepancy of GS according prostatic weight.

Prostate weight	PSA levels	Gleason						Total	
		Undergrading		Coincidents		Overgrading			
		n	%	n	%	N	%	n	%
< 50g	< 10	29	31.5	57	62.0	6	6.5	92	100
	≥ 10	20	57.1	14	40.0	1	2.9	35	100
	Total	49	38.6	71	55.9	7	5.5	127	100
≥ 50g	< 10	21	28.4	43	58.1	10	13.5	74	100
	≥ 10	17	35.4	23	47.9	8	16.7	48	100
	Total	38	31.1	66	54.1	18	14.8	122	100

GS = Gleason score; **PSA** = Prostate-specific antigen; **Undergrading** = Biopsy GS less than RRP specimens; **Coincidents** = Biopsy GS equal to RRP specimens. **Overgrading** = Biopsy GS greater than RRP specimens

Table 3 - Relationship between clinical stage and pathological stage in single core PCa.

Clinical Stage	Pathological Stage						Total	
	pT2a-b		pT2c		pT3			
	n	%	n	%	N	%	n	%
cT1	61	32.8	105	56.5	20	10.8	186	100
cT2a-b	15	27.7	30	55.5	9	16.7	54	100
cT2c	0	0.0	5	83.3	1	16.7	6	100
cT3	1	33.3	0	0.0	2	66.7	3	100
Total	77	30.9	140	56.2	32	12.9	249	100

PCa = prostate cancer; **GS** = Gleason score.

Table 4 - Relationship between clinical stage and pathological stage in single core PCa with GS ≤ 6.

Clinical Stage	Pathological Stage						Total	
	pT2a-b		pT2c		pT3			
	n	%	n	%	N	%	n	%
cT1	50	32.1	88	56.4	18	11.5	156	100
cT2a-b	11	26.2	26	61.9	5	11.9	42	100
cT2c	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100
cT3	1	33.3	0	0	2	66.7	3	100
Total	62	30.1	119	57.8	25	12.1	206	100

PCa = prostate cancer; **GS** = Gleason score.

can consider active surveillance or watchful waiting. The decision to provide treatment for these cases is often based on a combination of variables, with the single positive core in the prostate biopsy being one of these factors (12). However, can single positive core PCa actually be considered a low-risk disease?

The definition of potentially clinically insignificant PCa is controversial, and this category of tumors was originally based on pathological findings of RRP specimens from nonpalpable tumors with favorable pathological characteristics (18). Kerkhof et al. defined good-risk PCa as a GS of 6 or lower, a PSA level of 10 ng/mL or lower and a stage of cT1-cT2a (19). Most of these patients have low-volume, indolent and slow-growing tumors (5). When we looked in detail at the main features of these single positive core tumors, we noted that the variables used to stratify the risk of aggressiveness already varied preoperatively and after analysis of the RRP specimens.

We categorized the PSA levels, and one-third had a PSA level > 10 ng/mL. This result can be partly explained by the inclusion of men with larger prostates (49% with prostates $\geq$ 50g) due to benign prostatic hyperplasia. Using only the PSA criteria, approximately one-third of these single positive core tumors cease to be indolent, and this fact most likely helps explain why we found that 69% of our patients had a stage $\geq$ pT2c. In his investigation, Brawer concluded that the positive yield of systematic sector biopsies decreases significantly when the prostate volume is greater than 55.6 cc (20); Karakiewicz came to a similar conclusion (21).

We found no significant difference in the prevalence of single positive core PCa according to the prostate weight, most likely because some men with large glands undergo biopsy due to an elevated PSA resulting from benign prostate hyperplasia and not from a significant cancer. This finding could also be explained by the different variables associated with the biopsy, including the gauge of the biopsy needle, the amounts of normal tissue and cancer in the biopsy specimen, the sampling method and interobserver variations (22). The highest concordance between biopsy and Radical Prostatectomy analysis in Single Positive Core Pa-

tients occurs when the patient has a low-volume prostate and low PSA level. This is a valuable information since these patients (low-volume prostate, low PSA level and single positive core PCa) must correspond to cases with low-risk disease.

The distribution of clinical stages was very similar to that reported by Sved, who studied 451 patients with low-risk PCa and a GS of 6 at biopsy (23). He reported percentages of 75.4%, 24.2% and 0.4% for cT1, cT2 and cT3, respectively. Unlike these two studies, which evaluated only low-risk populations, the study of Karavitakis et al. found 48% cT1, 36% cT2 and 16% cT3 in a cohort of 95 patients with localized PCa (24).

Regarding the pathological stage, there were 217 patients (87.1%) with pT2 disease and 32 (12.8%) patients with pT3 disease. Ishizaki et al. studied 144 consecutive patients with localized or locally advanced PCa and observed that the pathological stage tended to be skewed to a lower stage (65.3% pT2 and 33.9% pT3 (25). The concordance of GS between the biopsy and RRP specimens in this study (55%) was similar to that found in two previous studies (22,26), in which the authors found concordance rates of 56% and 62%, respectively.

Discordance in the GS between biopsy and RRP specimens is widely recognized, but the prognostic importance of these discrepancies has not been definitively established. However, Boorijan et al. (27) published one of the few studies showing that discordance in the GS is associated with adverse pathological features, including advanced tumor stage, lymph node metastasis and positive surgical margins.

Our present study found that 34.9% of tumors were undergraded and 10.1% were overgraded, values that are comparable to those published in the literature; Divrik reported exact results of 34% and 10%, respectively. Many factors can influence the reliability and interpretation of the agreement in the GS between the biopsy and RRP specimens, such as the biopsy technique, the number of samples and the number and expertise of the pathologists (16). Table-2 shows that GS discordance increased with PSA levels > 10 ng/mL independent of tumor weight in our single positive core population.

The GS concordance rate was statistically significant for patients with < 50 g prostates and PSA levels < 10 ng/mL ($p = 0.024$). The discordance in the GS between biopsy and RRP specimens is widely recognized, but the prognostic importance of these discrepancies has not been definitively established. However, Boorijan et al. (27) published one of the few studies showing that discordance in the GS is associated with adverse pathological features, including advanced tumor stage, lymph node metastasis and positive surgical margins. Chun et al. concluded that the tumor weight is an independent prognostic indicator of biochemical recurrence (6). In our study, the significant rate of agreement was found exactly in the subgroup with variables indicative of good prognosis (prostate weight < 50 g and PSA < 10 ng/mL), but this subgroup corresponds to only 37% of all single positive core patients in this study. This result suggests that single positive core PCa cannot be considered indolent.

AS is an approach for the management of low-risk PCa that can help avoid or delay treatment with RP or radiotherapy. A previous study showed that 96% of patients with a negative repeat biopsy had only a single positive core in the initial biopsy, whereas 32% who had upstaging/upgrading due to the repeat biopsy had 2 or 3 positive cores in the initial biopsy during the AS. However, the treated patients who were upgraded and/or understaged were more likely to have a higher pathological stage and grade at RRP than those who were not upgraded and/or understaged ($p = 0.003$ and $p = 0.001$, respectively) (28). Our study, which most likely includes the largest case series ever reported, showed that two-thirds of single positive core cT1 tumors became bilateral or locally advanced tumors (pT3) and that 68% (106/156) of patients with AS criteria had pT2c-pT3 tumors at RRP. Should we even consider following these patients?

Many studies have focused on single positive core prostate biopsies as a potential variable in the identification of insignificant PCa. The presence of PSMs is considered a poor prognostic factor in patients after RRP, but the impact on clinical end points is a topic of ongoing discussion (29). Mauermann found that 34.5% of patients with

pT2-T4 had PSMs (29). Taverna reported PSMs in 29.1% of a population composed of 134 patients with microfocus prostate adenocarcinomas (4). We found PSMs in 20.9% of our patients, and the rate of PSMs increased with increasing GS. There was a significant difference between Gleason 8 patients and Gleason 6 and 7 patients ($p = 0.013$ and 0.021 , respectively).

A recent study of patients who were eligible for AS but underwent RRP found that 12.5% had EPE and only 26% of patients had “insignificant” tumors (30,31), very similar to the results of our study. Here again, the EPE rate increased with increasing GS, with a statistically significant difference between Gleason 8 patients and Gleason 6 and 7 patients ($p = 0.003$ and 0.014 , respectively). We found the same rate of SVI for all GSs, and the observed prevalence was similar to that reported in the literature, which is approximately 5.0% for very low tumors. EPE, PSMs and SVI are associated with an increased risk of biochemical recurrence and PCa-specific death.

One strength of our study is the large number of patient and the very detailed analysis. The retrospective design and the lack of a standardized biopsy pathological review are the main limitations of the current study.

CONCLUSIONS

Patients with single positive core PCa, independent of the GS, were found to have clinically significant disease when the RRP specimens were analyzed, with considerable overgrading of GS, pT2c-pT3, PSMs, EPE and SVI. These characteristics suggest that single positive core PCa should be analyzed individually, should be discussed with the patient and can be considered for treatment in the same manner as multiple positive core PCa, except for the cases with PSA < 10 and prostate < 50 g, where we find more concordance between biopsy and RRP specimen.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al.: Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 220-41.
2. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trottier H, Sircar K, et al.: Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on activesurveillance. *Cancer.* 2008; 113: 286-92.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366: 981-90. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012; 366: 2137.
4. Taverna G, Benecchi L, Grizzi F, Seveso M, Giusti G, Piccinelli A, et al.: Can a Gleason 6 or Less Microfocus of Prostate Cancer in One Biopsy and Prostate-Specific Antigen Level <10 ng/mL Be Defined as the Archetype of Low-Risk Prostate Disease? *J Oncol.* 2012; 2012: 645146.
5. Ahn HJ, Ko YH, Jang HA, Kang SG, Kang SH, Park HS, et al.: Single positive core prostate cancer in a 12-core transrectal biopsy scheme: clinicopathological implications compared with multifocal counterpart. *Korean J Urol.* 2010; 51: 671-6.
6. Chun FK, Briganti A, Gallina A, Hutterer GC, Shariat SF, Antebie E, et al.: Prostate-specific antigen improves the ability of clinical stage and biopsy Gleason sum to predict the pathologic stage at radical prostatectomy in the new millennium. *Eur Urol.* 2007; 52: 1067-74.
7. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, et al.: The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol.* 2004; 171: 1393-401.
8. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al.: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007; 69: 1095-101.
9. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1708-17.
10. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al.: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367: 203-13. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012; 367: 582.
11. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 120-34.
12. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, Carroll PR: Changes in cancer volume in serial biopsies of men on active surveillance for early stage prostate cancer. *J Urol.* 2011; 186: 1825-9.
13. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Staaf F, Cooperberg MR, et al.: Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer.* 2008; 112: 2664-70.
14. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB: Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 355-7.
15. Truesdale MD, Cheetham PJ, Turk AT, Sartori S, Hruby GW, Dinneen EP, et al.: Gleason score concordance on biopsy-confirmed prostate cancer: is pathological re-evaluation necessary prior to radical prostatectomy? *BJU Int.* 2011; 107: 749-54.
16. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 1228-42.
17. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994; 271: 368-74.
18. Kerkhof M, Roobol MJ, Cuzick J, Sasieni P, Roemeling S, Schröder FH, et al.: Effect of the correction for noncompliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). *Int J Cancer.* 2010; 127: 2639-44.
19. Brawer MK, The Influence of Prostate Volume on Prostate Cancer Detection. *Eur Urol Supplements.* 2002; 1: 35-9.
20. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M, et al.: Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology.* 1997; 49: 55-9.
21. Divrik RT, Eroglu A, Sahin A, Zorlu F, Ozen H: Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol.* 2007; 25: 376-82.
22. Sved PD, Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS: Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol.* 2004; 172: 98-102.
23. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH: Anatomically versus biologically unifocal prostate cancer: a pathological evaluation in the context of focal therapy. *Ther Adv Urol.* 2012; 4: 155-60.
24. Ishizaki F, Hara N, Koike H, Kawaguchi M, Tadokoro A, Takizawa I, et al.: Prediction of pathological and oncological outcomes based on extended prostate biopsy results in patients with prostate cancer receiving radical prostatectomy: a single institution study. *Diagn Pathol.* 2012; 7: 68.

25. King CR, McNeal JE, Gill H, Presti JC Jr.: Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 386-91.
26. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML: Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol.* 2009; 182: 2708-14.
27. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggner SE, Eastham JA, Guillonneau BD: Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol.* 2008; 180: 1964-7; discussion 1967-8.
28. Mauermann J, Fradet V, Lacombe L, Dujardin T, Tiguert R, Tetu B, et al.: The impact of solitary and multiple positive surgical margins on hard clinical end points in 1712 adjuvant treatment-naïve pT2-4 N0 radical prostatectomy patients. *Eur Urol.* 2013; 64: 19-25.
29. Beauval JB, Ploussard G, Soulié M, Pfister C, Van Agt S, Vincendeau S, et al.: Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study. *Urology.* 2012; 80: 656-60.
30. Katz B, Srougi M, Camara-Lopes LH, Antunes AA, Nesrallah L, Nesrallah A, et al.: The accuracy of pathological data for the prediction of insignificant prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2012; 38: 760-8.

Correspondence address:

Ricardo Kupka da Silva, MD
Division of Uro-Oncology
University of São Paulo Medical School
Av. Dr Arnaldo, 251 / 4º andar, Cerqueira César
São Paulo, SP, 01246-000, Brazil
E-mail: ricardokupka@hotmail.com
Fax: + 55 11 3893-2528