PEDRO HENRIQUE REZENDE JUNQUEIRA

Preditores de continência urinária, potência sexual e recidiva bioquímica em pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô

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. Carlo Camargo Passerotti

(Versão corrigida de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2021

Ficha catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Junqueira, Pedro Henrique Rezende
Preditores de continência urinária, potência sexual e recidiva bioquímica em pacientes submetidos a prostatectomia radical assistida por robô / Pedro Henrique Rezende Junqueira. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.
Orientador: Carlo Camargo Passerotti.

Descritores: 1.Neoplasias de próstata 2.Preditores 3.Espectroscopia de ressonância magnética 4.Recidiva bioquímica 5.Incontinência urinária 6.Disfunção erétil 7.Prostatectomia radical assistida por robô

USP/FM/DBD-015/21

Dedicatória

Às minhas amadas vovós (*in memoriam*) Alquira e Sabina. Aos meus amados vovôs, meus dois Josés (*in memoriam*): o Rodrigues e o Rezende. Lições de honestidade, caridade pura e simplicidade. Tento honrá-los com meus esforços.

Aos meus pais e meus tesouros insubstituíveis: Euradarque e Pedro Junqueira.

Ao meu irmão e modelo de amor ao próximo: Guilherme (Grilo).

À minha irmã e segunda mãe: Gissane (Grila).

Ao amigo Rafael Morales Camilo Reis (*in memoriam)*. Lições de alegria e desprendimento que carrego em minha jornada. Saudades.

Aos meus queridos tios Homero Rocha (*in memoriam)*, Euraclides de Rezende (*in memoriam)*, Euronias de Rezende (*in memoriam)* e João Batista de Rezende (*in memoriam).* Perdas irreparáveis neste último ano. Saudades.

À minha amada esposa e cúmplice: Profa. Dra. Karina Ferreira Leão Junqueira.

Ao meus filhos e minhas motivações: o Rafael e o(a) novo(a) integrante que está a caminho. Estamos muito felizes com sua chegada! Seja muito bem-vindo(a). Amo vocês!

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlo Camargo Passerotti. Muito obrigado pelos ensinamentos, pela confiança e pela generosidade. Sua trajetória de sucesso meteórico não ocorreu por acaso. Sou testemunha da sua dedicação à urologia e aos pacientes.

Ao meu amado irmão Dr. Eurípedes Barsanulfo de Rezende Sobrinho. Meu agradecimento eterno pelo amor paternal, pelos ensinamentos teóricos e práticos, pela confiança, pelo companheirismo.

Ao meu mestre, amigo e mentor Prof. Dr. Rúiter Silva Ferreira. Muito obrigado pelos ensinamentos por meio do exemplo, pelo compromisso com a ciência, pelas oportunidades, pelo cuidado sincero. Não tenho palavras.

À Profa. Dra. Sabrina Thalita dos Reis. Muito obrigado por encontrar espaço em sua agenda para me ajudar com boa vontade. Sua capacidade científica é realmente sem precedentes.

Ao Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni. Muito obrigado pelo apoio e pela ajuda fundamental com as imagens de ressonância.

À Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva do setor de pós-graduação da Urologia ICHC. Você eleva a sua função a um patamar incrível. Sou grato pela paciência que sempre teve comigo. Parabéns por provar ser possível aliar empatia e competência.

Ao amigo, radiologista e sempre brilhante colega desde a faculdade, Dr. Pedro José de Santana Júnior. Muito obrigado por ter participado deste trabalho. Sempre aprendo muito com você.

Ao radiologista Dr. Leonardo Normanha. Muito obrigado pelo acolhimento, pelos ensinamentos e pela inestimável ajuda durante este trabalho.

À Dra. Munique Rafaela Borges da Cruz Rios. Muito obrigado pelo suporte e pela dedicação durante a minha busca por dados e imagens de pacientes.

Ao irmão e amigo Dr. Fernando Machado Mesquita, meu muito obrigado pela cumplicidade desde a época do “cursinho”.

Ao querido amigo Dr Rui Nogueira Barbosa. Muito obrigado pela paciência, pelos ensinamentos e pelo exemplo.

Ao amigo José Francisco Moreira Góes. Muito obrigado por sempre superar as expectativas.

Ao grande amigo Prof. Dr. Rafael Oliveira Ximenes. Muito obrigado pela motivação e pelo exemplo constante de ética.

Ao Dr. José Renato Ayres Rezende. Meu muito obrigado. Seu exemplo de ética médica inabalável e de carinho com os pacientes continuarão a me nortear por toda a minha vida.

Aos grandes amigos, irmãos e ex-colegas de residência: Dr. Bernardo Monteiro Antunes Barreira, Dr. Gustavo Tomaz Franco e Dr. Murilo

Fernandes Lima: muito obrigado pelo companheirismo e pela confiança. Sem a ajuda constante e a paciência dos senhores, eu não teria chegado até aqui.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa e de toda minha formação. Muito obrigado. Vocês são meio para meus estudos e a finalidade de meus esforços assistenciais.

“Se sustentarmos uma tocha para que ilumine o caminho para outros, não poderemos evitar que o nosso caminho também se ilumine.”

Ben Sweetland

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta 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.

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

Sumário

Lista de abreviaturas
Lista de tabelas
Lista de figuras
Resumo
Abstract

1- INTRODUÇÃO 1

1.1- Epidemiologia e fatores de risco 1
1.2- Diagnóstico 2
1.3- Estadiamento e classificação.....3
1.4- Exames de imagem 4
1.5- Tratamento 7
1.6- Justificativa.....10

2- OBJETIVOS 13

3- MÉTODOS 15

3.1- Desenho do estudo 15
3.2- Critérios de inclusão.....15
3.3- Critérios de exclusão 16
3.4- Coleta dos dados.....18
3.4.1- Parâmetros de RNMp.....18
3.4.2- Densidade de PSA da lesão neoplásica.....26
3.4.3- Recidiva bioquímica 31
3.4.4- Resultados funcionais.....31
3.5- Análise estatística.....32

4- RESULTADOS 34

4.1- Avaliação pré-operatória: preditores baseados em RNMp 34
4.1.1- Dados gerais.....34
4.1.2- Recidiva bioquímica e parâmetros de RNMp 36
4.1.3- Função erétil e parâmetros de RNMp 39
4.1.4- Continência urinária e parâmetros de RNMp.....42
4.2- Avaliação pós-operatória: preditores baseados em dados anatomopatológicos.....42

4.2.1- Dados gerais 42
4.2.2- Densidade de PSA da lesão neoplásica e RB 45
5- DISCUSSÃO 48
5.1- Avaliação pré-operatória: preditores baseados em RNMp 48
5.1.1- Avaliação da RB 48
5.2- Avaliação da PS 51
5.3- Avaliação pós-operatória baseada em dados do exame anatomopatológico 54
5.3.1- Densidade de PSA da lesão neoplásica: um novo parâmetro 56
6- CONCLUSÃO 59
7- REFERÊNCIAS 61
8- ANEXOS 67
8.1- Anexo A: Índice Internacional de Função Erétil 5 68
8.2- Anexo B: Questionário da Conferência Internacional em Incontinência Urinária – Versão Curta 69

Lista de abreviaturas

AAP	acometimento de ápice prostático
AMX	área máxima dos feixes vasculonervosos
AMXA	área máxima dos feixes vasculonervosos ao nível do ápice prostático
AMXB	área máxima dos feixes vasculonervosos ao nível da base prostática
AMXM	área máxima dos feixes vasculonervosos ao nível do meio prostático
AVS	acometimento de vesículas seminais
CP	câncer de próstata
CSC	contato significativo da cápsula prostática com o tumor
CUM	comprimento da uretra membranosa
DE	disfunção erétil
DLN	densidade de PSA da lesão neoplásica
DML	diâmetro da maior lesão
EEP	extensão extraprostática
FVN	feixes vasculonervosos
ICIQ-SF	Questionário da Conferência Internacional em Incontinência Urinária – Versão Curta
IIEF-5	Índice Internacional de Função Erétil 5
ISUP	Sociedade Internacional de Patologia Urológica
IU	incontinência urinária
MAP	morfologia do ápice prostático
OV	observação vigilante
PAP	profundidade do ápice prostático
PB	peso da porção benigna da próstata
PET	tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
PET/PSMA	tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com antígeno prostático específico da membrana
PI-RADS	sistema de relatório de dados referentes a imagens da próstata

PN	peso da porção neoplásica da próstata
PP	peso da próstata
PPI	protrusão prostática intravesical
PRAR	prostatectomia radical assistida por robô
PRR	prostatectomia radical retropúbica
PS	função erétil
PSA	antígeno prostático específico
$PSA15^2$	antígeno prostático específico quinze quadrado
PSAPB	antígeno prostático específico induzido apenas pela porção benigna da próstata
PSMA	antígeno prostático específico da membrana
PTR	prostatectomia radical
RB	recidiva bioquímica
RNMp	ressonância nuclear magnética da próstata
RT	radioterapia
TNM	sistema de classificação baseado em avaliação do tumor, dos linfonodos e das metástases
VA	vigilância ativa
VP	volume prostático

Lista de tabelas

Tabela 1: Relação entre escore de Gleason e grupos ISUP 3
Tabela 2: Classificação de D'Amico 4
Tabela 3: Classificação de PI-RADS.....26
Tabela 4: Caracterização das variáveis exploratórias categóricas 35
Tabela 5: Caracterização das variáveis exploratórias contínuas 36
Tabela 6: Resultado da regressão logística múltipla entre recidiva bioquímica e demais variáveis.....37
Tabela 7: Correlação entre recidiva bioquímica e variáveis contínuas.....37
Tabela 8: Correlação entre recidiva bioquímica e variáveis categóricas.....38
Tabela 9: Correlação entre função erétil e variáveis contínuas.....40
Tabela 10: Correlação entre função erétil e variáveis categóricas.....41
Tabela 11: Resultado da regressão logística múltipla entre função erétil e demais variáveis.....42
Tabela 12: Resultado da comparação da recidiva bioquímica com as variáveis exploratórias contínuas 43
Tabela 13: Resultado dos modelos de regressão logística múltipla 46

Lista de figuras

Figura 1: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do VP**. 19
Figura 2: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do PPI**. 20
Figura 3: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do CUM**. 20
Figura 4: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras da PAP**. 21
Figura 5: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras da MAP**. 22
Figura 6: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do AAP** (seta verde). 22
Figura 7: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do DML**. 23
Figura 8: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras da EEP** (seta verde). 24
Figura 9: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do AVS** (seta azul) 24
Figura 10: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do CSC**. 25
Figura 11: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras da AMX**. 25
Figura 12: Ilustração dos modelos de próstatas. 30
Figura 13: Histograma demonstrando a média, o desvio padrão e a distribuição da idade dos pacientes em diferentes faixas etárias. 34
Figura 14: Representação da taxa de preservação da função erétil 39
Figura 15: Resultado da correlação entre gradação ISUP (biópsia e peça cirúrgica) e recidiva bioquímica. 45

Resumo

Junqueira PHR. *Preditores de continência urinária, potência sexual e recidiva bioquímica em pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: O câncer de próstata apresenta desafios importantes tanto no momento do diagnóstico quanto no momento do tratamento. A ressonância nuclear magnética da próstata é um método de avaliação com crescente utilização em diversas fases do diagnóstico e a prostatectomia radical assistida por robô consolidou-se como opção no tratamento do câncer de próstata devido à sua menor agressividade. Entretanto, a possibilidade de ocorrência de resultados funcionais e oncológicos desfavoráveis ainda são grandes preocupações. Dessa forma, surge a necessidade de busca por preditores de disfunção erétil, incontinência urinária e recidiva bioquímica pós-prostatectomia radical assistida por robô. Este trabalho teve o objetivo de avaliar se determinados parâmetros de ressonância nuclear magnética da próstata teriam a capacidade de predizer recidiva bioquímica, incontinência urinária e disfunção erétil em pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô. Outro objetivo do trabalho foi avaliar se um novo parâmetro denominado densidade de PSA da lesão neoplásica teria a capacidade de predizer recidiva bioquímica em pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô. MÉTODOS: Tratou-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e quantitativo analítico. Para análise dos parâmetros de ressonância nuclear magnética da próstata foram incluídos 53 pacientes e, para análise da densidade de PSA da lesão neoplásica, 219 pacientes. As imagens de ressonância nuclear magnética da próstata foram resgatadas do banco de dados das clínicas de radiologia nas quais os pacientes realizaram os exames. As séries de imagens foram revisadas por dois radiologistas com experiência em ressonância nuclear magnética da próstata e os parâmetros foram testados como preditores de disfunção erétil e recidiva bioquímica. De posse das informações presentes no estudo anatomopatológico como peso da próstata e volume da próstata ocupada pelo tumor, foi estabelecido um cálculo para avaliar a densidade de PSA da lesão neoplásica. Este parâmetro foi testado como preditor de recorrência bioquímica. RESULTADOS: O único parâmetro de ressonância nuclear magnética da próstata que apresentou correlação estatisticamente significante (p=0,01) com a variável recidiva bioquímica foi a presença de contato significativo do tumor com a cápsula prostática. Em relação ao desfecho disfunção erétil, houve correlação com significância estatística (p=0,02) nas análises relativas às áreas máximas dos feixes vasculonervosos no meio e na base prostática. Notou-se, também, correlação estatisticamente significativa entre disfunção erétil e acometimento de vesículas seminais na ressonância nuclear magnética da próstata pré-operatória(p=0,03). A respeito da variável densidade de PSA da lesão neoplásica, a média dos pacientes que não evoluíram com recidiva bioquímica foi de 0,54. Já a média dos pacientes recidivados foi de 0,68 (p=0,03). CONCLUSÕES: A presença de contato significativo do tumor com a cápsula prostática na ressonância nuclear magnética da próstata pré-operatória e a densidade de PSA da lesão neoplásica têm a capacidade de predizer recidiva

bioquímica. A área máxima dos feixes vasculonervosos ao nível da base prostática, a área máxima dos feixes vasculonervosos ao nível do médio prostático e a presença de sinais de acometimento de vesículas seminais na ressonância nuclear magnética da próstata têm a capacidade de predizer a ocorrência de disfunção erétil em pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô.

Descritores: Neoplasias de próstata; Preditores; Espectroscopia de ressonância magnética;
Recidiva bioquímica; Incontinência urinária; Disfunção erétil; Prostatectomia radical assistida por robô.

Abstract

Junqueira PHR. *Predictors of urinary continence, erectile function and biochemical recurrence in patients submitted to robot-assisted radical prostatectomy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina , Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Significant challenges are involved in the diagnosis and treatment of prostate cancer. Magnetic resonance imaging of the prostate is increasingly used as an evaluation tool at different phases of diagnosis, and robot-assisted radical prostatectomy has become a well-established, less aggressive treatment option for prostate cancer. Nevertheless, the possibility of unfavorable functional and oncologic outcomes remains a major concern. Hence, there is a need to identify predictors of erectile dysfunction, urinary incontinence and biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy. The objective of this study was to evaluate whether certain parameters associated with prostate magnetic resonance imaging could be used to predict biochemical recurrence, urinary incontinence and erectile dysfunction in patients submitted to robot-assisted radical prostatectomy. The study also aimed to evaluate whether a new parameter, known as PSA density of the neoplastic lesion, would be capable of predicting biochemical recurrence in patients submitted to robot-assisted radical prostatectomy. ***Methods:*** This was a longitudinal, retrospective, analytical and quantitative study. Fifty-three patients were included in the analysis of the parameters associated with MRI of the prostate, while 219 patients were included for the analysis of the PSA density of the neoplastic lesion. The prostate magnetic resonance imaging images were retrieved from the databases of the radiology clinics in which the patients had undergone examination. Two radiologists experienced in prostate magnetic resonance imaging reviewed the series of images and the parameters were then tested as predictors of erectile dysfunction and biochemical recurrence. Based on data from the pathology reports such as the weight and volume of the prostate in which the tumor was located, a calculation was established to assess the PSA density of the neoplastic lesion. This parameter was tested as a predictor of biochemical recurrence. ***Results:*** The only prostate magnetic resonance imaging parameter for which a statistically significant correlation (p=0.01) was found with *biochemical recurrence* was tumor contact length, in cases in which the length of the lesion in contact with the prostatic capsule was significant. Regarding the endpoint *erectile dysfunction*, a statistically significant correlation (p=0.02) was found in the analyses regarding the maximum areas of the neurovascular bundles in the mid-gland and base of the prostate. A statistically significant correlation was also found between erectile dysfunction and involvement of the seminal vesicles on prostate magnetic resonance imaging performed prior to surgery (p=0.03). Regarding the parameter *PSA density of the neoplastic lesion*, the mean value for the patients who did not have a biochemical recurrence was 0.54 compared to 0.68 for those who had a recurrence (p=0.03). ***Conclusions:*** The presence of significant tumor contact length on prostate magnetic resonance imaging conducted prior to surgery and PSA density are parameters capable of predicting biochemical recurrence. The maximum areas of the neurovascular bundles at the base and at the mid-gland

of the prostate and the presence of signs of involvement of the seminal vesicles on prostate magnetic resonance imaging are factors capable of predicting the occurrence of erectile dysfunction in patients submitted to robot-assisted radical prostatectomy.

Keywords: prostate cancer; predictors; magnetic resonance spectroscopy; biochemical recurrence; urinary incontinence; erectile dysfunction; robot-assisted radical prostatectomy.

1. Introdução

1- INTRODUÇÃO

1.1- Epidemiologia e fatores de risco

Estima-se que, apenas em 2018, houve uma incidência de 1,3 milhões de novos casos de câncer de próstata (CP) e 359 mil mortes associadas a esta doença no mundo. É a segunda neoplasia mais frequente e a quinta causa de morte por câncer em homens(1). Dentre os homens vivos, estima-se que um em cada sete (15,3%) será diagnosticado com CP ao longo da vida e que um em cada 38 (2,6%) morrerá em decorrência dessa doença(2).

No Brasil, foram diagnosticados, aproximadamente, 61.000 novos casos no biênio 2016/2017. O crescimento da incidência ocorre em virtude da popularização dos métodos diagnósticos, representados principalmente, pela dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA) e realização do toque retal(3).

Os fatores de risco mais importantes para a incidência de CP são a idade, a etnia e a história familiar. Quanto maior a idade, maior é a probabilidade de um indivíduo apresentar CP. Uma série de autópsias revelou a presença de pequenos focos de neoplasia prostática em até 29% dos homens na faixa etária entre 30 a 40 anos. A incidência aumenta para 64% entre os de 60 a 70 anos(4).

Em relação à etnia, afro-americanos têm índices de incidência e mortalidade superiores aos encontrados em homens brancos. A incidência mais baixa é tipicamente encontrada em homens asiáticos, o que pode estar associado não somente à predisposição genética, mas também à dieta, ao estilo de vida e aos fatores ambientais(5).

Quanto ao histórico familiar, homens que têm pai ou irmãos afetados apresentam um risco até três vezes mais alto para o desenvolvimento do CP. O risco também cresce com o aumento no número de parentes em primeiro grau afetados(6).

A ingestão de álcool pode aumentar o risco de neoplasia prostática(7), inclusive com possível relação dose-resposta identificada por uma metanálise(8).

O tabagismo, por um período de 10 anos ou mais, foi descrito como fator de riso para recorrência bioquímica de acordo com um estudo que acompanhou 1.635 homens submetidos à prostatectomia radical ou radioterapia (RT) para tratamento de adenocarcinoma de próstata(9).

1.2- Diagnóstico

O CP é suspeitado quando se percebe alteração no toque retal e/ou elevação do PSA(10). O seu diagnóstico definitivo é realizado por meio da biópsia prostática com avaliação histopatológica. Os fragmentos são classificados segundo o padrão arquitetural do tecido em uma escala conhecida como escala de Gleason(11).

Em 2014, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) adotou o conceito de grupos e graus para alinhar a classificação do CP com outros carcinomas. A alteração mais marcante da nova classificação foi a possibilidade de diferenciar os tumores Gleason 7 em diferentes gradações: o paciente classificado como Gleason 7 (3+4) é classificado como grupo 2 e o paciente classificado como Gleason 7 (4+3) é classificado como grupo 3(12) (Tabela 1).

Tabela 1: Relação entre escore de Gleason e grupos ISUP

Escore de Gleason	Grupo ISUP
≤ 6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ou 3+5 ou 5+3)	4
9 ou 10	5

FONTE: Epstein JI, *et al*. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.

1.3- Estadiamento e classificação

O estadiamento clínico do CP usa parâmetros coletados antes do tratamento para predizer a extensão da doença, com o objetivo de obter um prognóstico mais seguro e direcionar as decisões a respeito do tratamento. Para tanto, é possível utilizar diversas informações obtidas por meio do toque retal, valores de PSA, achados de biópsia e exames de imagem.

O sistema baseado na avaliação do tumor, dos linfonodos e das metástases (TNM) considera os três parâmetros citados e categoriza-os com o objetivo de acrescentar clareza e precisão ao estadiamento. Além de estabelecer o prognóstico, o sistema TNM facilita a comunicação em pesquisa e simplifica a atividade de controle do câncer(13).

A classificação de D'Amico tem por objetivo estratificar os pacientes em baixo, intermediário, alto e muito alto risco para recorrência bioquímica pós-tratamento. Para isso, utiliza parâmetros como a classificação TNM, o valor do PSA e o escore de Gleason(14) (Tabela 2).

Tabela 2: Classificação de D'Amico

Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
PSA<10ng/mL e grau 1 ISUP e cT1-cT2a	PSA: 10-20 ng/mL ou grau 2/3 ISUP ou cT2b	PSA > 20ng/mL ou grau 4/5 ISUP ou cT2c
Localizado	Localizado	Localizado

FONTE: Cooperberg MR *et al*. *J Urol*. 2005;173(6):1938-42.

1.4- Exames de imagem

Diversos exames de imagem podem ser utilizados para diagnosticar e estadiar o CP. Os mais relevantes são a ultrassonografia, a ressonância nuclear magnética da próstata (RNMp), a cintilografia óssea e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons com antígeno prostático específico da membrana (PET/PSMA).

A ultrassonografia não é mais recomendada para o estadiamento do CP(15) devido ao surgimento de métodos de maior acurácia, pois a lesão neoplásica pode apresentar-se por meio de imagens hipoecoicas, hiperecoicas ou mesmo isoecoicas. Dessa forma, o método tem sérias limitações na diferenciação entre lesões malignas e benignas(16), e sua importância consiste na orientação das biópsias prostáticas.

A cintilografia óssea é o exame mais comumente usado para pesquisa de metástases ósseas no paciente portador de CP(17). Geralmente, utiliza-se o tecnécio como traçador devido a sua tendência a acumular-se em lesões ósseas patológicas(18). Sua sensibilidade é maior em pacientes de médio e alto risco(19).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma técnica de imagem radioisotópica que possui muita aplicabilidade na avaliação oncológica. Sua alta sensibilidade para emissões radioativas permite a detecção de quantidades mínimas de radiotraçadores enquanto mantém imagens de alta definição qualitativa e quantitativa. Os radiotraçadores utilizados são projetados para mimetizarem substâncias bioquímicas fisiologicamente importantes. Dessa forma, a modalidade permite o mapeamento anatômico de atividade em determinadas vias bioquímicas ou expressões de proteínas específicas, com possibilidade de obtenção de imagens de todo o corpo(20).

Existem diversas modalidades de PET com aplicação no contexto do CP, entretanto, o PET/PSMA assumiu maior importância no estadiamento desta doença nos últimos anos. O PSMA (Antígeno Prostático Específico da

Membrana) é uma proteína transmembrana presente em todos os tecidos prostáticos e com expressão aumentada em neoplasias desta glândula (21).

O PET/PSMA tem demonstrado boa sensibilidade e especificidade para detecção de linfonodos acometidos pelo CP e também para detecção de metástases ósseas(22). Usando análise histopatológica de produtos de linfadenectomia como referência, uma metanálise de 5 estudos retrospectivos demonstrou a mesma taxa de 86% de sensibilidade e especificidade(23).

A RNMp tem sido utilizada para avaliação não invasiva da próstata desde o início da década de 1980(24) com grande avanço na habilidade para o diagnóstico e estadiamento do CP desde então(25).

Com o objetivo de ajudar a padronizar a realização, a interpretação e a construção de laudos, foi criado o sistema de relatório de dados referentes a imagens da próstata (PI-RADS) por meio de uma colaboração internacional entre o Colégio Americano de Radiologia, Sociedade Europeia de Urorradiologia e Fundação AdMedtech. A segunda versão do PI-RADS foi publicada em 2015, com o objetivo de melhorar a detecção, a localização, a caracterização e a estratificação de risco em pacientes com suspeita de CP que ainda não receberam tratamento(26).

A RNMp é uma ferramenta muito útil para identificar neoplasias de maior potencial de agressividade. Dessa forma, é adequada para a identificação de pacientes com neoplasias prostáticas clinicamente significativas, especialmente em casos de biópsias prévias negativas(27). Nesse contexto, o método pode ainda direcionar a biópsia de próstata para as áreas de maior suspeita. A fusão de imagens da RNM e da ultrassonografia é

possível no momento da biópsia, aumentando a sensibilidade do procedimento(28).

O planejamento cirúrgico é uma outra utilidade da RNMp, por fornecer informações sobre a trajetória dos feixes vasculonervosos (FVN), da localização do tumor e da avaliação de possível extensão tumoral extraprostática. Entretanto, a RNMp não é um bom exame para avaliar o acometimento linfonodal, uma vez que apresenta baixa sensibilidade(29, 30).

1.5- Tratamento

A decisão relativa à estratégia do tratamento do CP é bastante complexa, pois muitos homens podem não se beneficiar das intervenções, uma vez que a doença pode ser indolente ou mesmo já estar disseminada no momento do diagnóstico.

O CP geralmente progride vagarosamente, de forma que muitos homens portadores da doença vão a óbito em virtude de outras causas. Por outro lado, as intervenções podem levar a diversos efeitos adversos, especialmente do ponto de vista sexual, urinário e intestinal(31).

Dessa forma, é possível optar por estratégias conservadoras, como a Vigilância Ativa (VA) e a Observação Vigilante (OV).

A VA visa reduzir as morbidades de uma intervenção imediata para portadores de CP de baixo risco que, provavelmente, nunca desenvolverão progressão da neoplasia(32). A OV é também uma opção conservadora para

pacientes frágeis que pode ser mantida até um possível desenvolvimento de progressão clínica, o que leva a um tratamento sintomático(10). O paciente que não se enquadra na VA ou na OV tem indicação de intervenção, que pode ter intenção curativa ou mesmo visar ao controle da doença.

O tratamento com intenção curativa do CP é, basicamente, realizado por meio da prostatectomia radical (PTR) e/ou da radioterapia (RT) (33, 34) e está, geralmente, indicado para pacientes com doença clinicamente localizada e expectativa de vida superior a 10 anos(31, 35).

A RT apresenta resultados oncológicos comparáveis à PTR, principalmente em pacientes de risco baixo ou moderado(36). Entretanto, a RT pode acarretar também efeitos colaterais significativos, como disfunção erétil (DE), incontinência urinária (IU) e alterações intestinais(37).

Em relação ao tratamento cirúrgico para o CP, existem duas técnicas bem descritas: a PTR perineal e a prostatectomia radical retropúbica (PRR) com suas variações.

A PTR perineal foi a primeira técnica utilizada para tratamento do CP e foi o acesso preferencial por várias décadas antes da descrição da PRR(38).

A técnica da PRR que conhecemos atualmente é resultado de modificações promovidas por Walsh *et al.* em 1983. A técnica mostrou-se mais efetiva na redução da hemorragia por meio do controle das veias dorsais do pênis, proporcionando melhor exposição e consequente preservação de FVN. Este fato reduziu de maneira significativa as taxas de DE e IU(39).

Nas últimas décadas, o desejo de redução da invasividade da cirurgia aberta convencional e a necessidade de melhores resultados

funcionais produziu um aumento em interesse e em popularidade da técnica laparoscópica. Especificamente, a magnificação óptica é considerada uma das maiores vantagens da técnica(40).

A tecnologia robótica surge nesse contexto como uma evolução da laparoscopia simples. Além da vantagem da magnificação óptica, permite ao cirurgião operar de maneira ergonomicamente favorável. Permite também movimentos mais meticulosos, precisos e acurados, fundamentais para atingir a preservação de estruturas delicadas e funcionalmente impactantes(41).

De posse de maior detalhamento e de maior facilidade operatória, o cirurgião robótico tem apresentado menores taxas de hemorragia e, também, em alguns centros, melhores resultados funcionais relativos à função erétil (FE) e continência urinária pós-operatórias(42, 43). As principais desvantagens da cirurgia robótica são o custo, a necessidade de treinamento específico e a ausência de sensação tátil(44, 45).

Entretanto, a cirurgia e/ou a radioterapia podem não ser suficientes para a cura, ou mesmo não terem indicação no momento do diagnóstico do CP. Dessa forma, alguns pacientes necessitam de tratamentos complementares, seja pela presença de doença avançada seja pela ocorrência de recidiva pós-tratamento com intenção curativa inicial. O tratamento para esses pacientes baseia-se no bloqueio da testosterona, pois este hormônio tem papel importante na estimulação de proliferação de células prostáticas neoplásicas(46).

O bloqueio hormonal pode ser realizado inicialmente por meio de orquiectomia subcapsular bilateral, mas, na maioria das situações, opta-se pelo bloqueio hormonal medicamentoso (47).

Em fases mais avançadas do CP metastático, pode ocorrer um fenômeno denominado de resistência à castração, no qual as células neoplásicas continuam a proliferar mesmo com níveis insignificantes de testosterona circulante. Atualmente, existem drogas capazes de inibir o crescimento de CP mesmo nessas circunstâncias(48).

A quimioterapia para o tratamento do CP é baseada no uso do docetaxel e seus derivados que, em combinação com bloqueio hormonal, demonstrou aumento na sobrevida em pacientes com CP metastático hormônio sensível(49).

1.6- Justificativa

Preditores de resultados funcionais e oncológicos assumem grande relevância na avaliação dos pacientes portadores de CP.

A RNMp apresentou importante refinamento em acurácia desde que foi criada, o que a torna uma potencial fonte de informações relevantes na busca por preditores oncológicos e funcionais.

O presente trabalho se propôs a testar parâmetros derivados de RNMp no momento pré-operatório para estimar a possibilidade do paciente apresentar recidiva bioquímica (RB), DE e IU.

Este trabalho buscou também testar a capacidade de predizer RB de um novo parâmetro, denominado densidade de PSA da lesão neoplásica (DLN), que foi calculado a partir de dados contidos no exame anatomopatológico. A utilidade de um preditor calculado no momento pós-

operatório é ajudar a equipe decidir a respeito da necessidade de terapias adjuvantes.

2. Objetivos

2- OBJETIVOS

A- Avaliar se alterações em parâmetros de ressonância nuclear magnética da próstata teriam a capacidade de predizer função erétil, continência urinária e recorrência bioquímica em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos à prostatectomia radical robótica por um único cirurgião.

B- Avaliar se um novo parâmetro, denominado densidade de PSA da lesão neoplásica, teria a capacidade de predizer recorrência bioquímica em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos à prostatectomia radical robótica por um único cirurgião.

3. Métodos

3- MÉTODOS

3.1- Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo longitudinal, retrospectivo, quantitativo analítico executado após a aprovação por parte do comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (número do Parecer: 1.955.609). O estudo também foi registrado na Plataforma Brasil com o certificado de apresentação de apreciação ética número 64119817.6.0000.0065.

Inicialmente, foram avaliados 372 pacientes do sexo masculino, com idades entre 43 e 81 anos, oriundos da clínica privada de um único cirurgião, operados entre setembro de 2009 e junho de 2019.

3.2- Critérios de inclusão

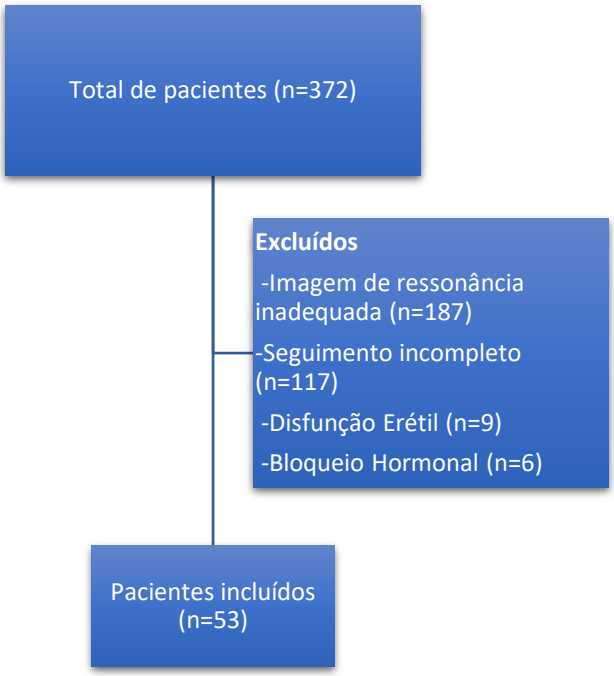
1. Pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado por biópsia;
2. Pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô (PRAR) pelo Prof. Dr. Carlo Camargo Passerotti de setembro de 2009 a junho de 2019;
3. Pacientes avaliados por meio de RNM da próstata previamente à cirurgia.

3.3- Critérios de exclusão

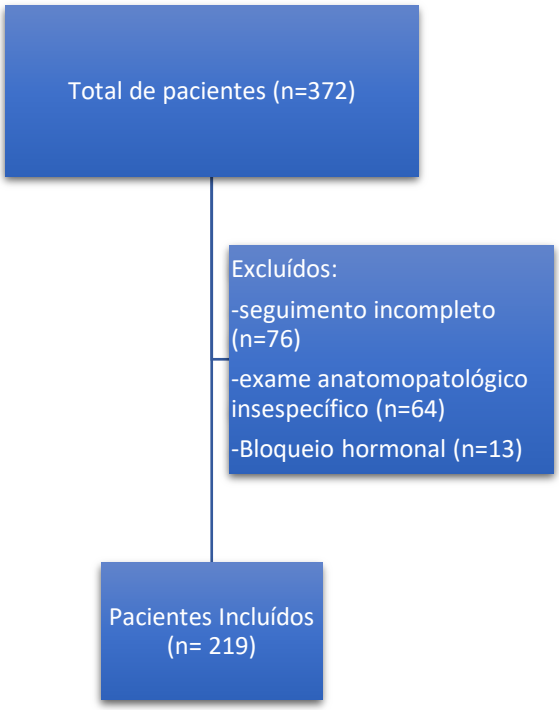
1. Pacientes com disfunção erétil previa à cirurgia;
2. Pacientes em vigência de bloqueio hormonal prévio à cirurgia;
3. Pacientes com imagens de RNM de próstata sem qualidade suficiente para serem avaliadas;
4. Pacientes com seguimento incompleto.

Para a análise baseada em RNMp (pré-operatória), após aplicação dos critérios de exclusão, o número final de pacientes foi de 53 (Fluxograma 1) e para a análise baseada em DLN, o número final de pacientes foi de 219 (Fluxograma 2).

Fluxograma 1: aplicação dos critérios de exclusão na análise de pacientes avaliados de acordo com parâmetros pré-operatórios



Fluxograma 2: aplicação dos critérios de exclusão na análise de pacientes avaliados de acordo com parâmetros pós operatórios



3.4- Coleta dos dados

3.4.1- Parâmetros de RNMp

As imagens de RNMp foram resgatadas dos bancos de dados das clínicas de radiologia nas quais os pacientes realizaram os exames. As séries de imagens foram revisadas por dois radiologistas com experiência em RNMp (P.J.S.J. e L.N.). Nos casos de discordância, foi solicitada a opinião de um terceiro radiologista, também com experiência em RNMp. Nenhum revisor teve acesso a dados demográficos, laudos prévios ou mesmo desfechos dos pacientes avaliados.

Os parâmetros de RNMp avaliados foram: morfologia do ápice prostático (MAP), acometimento de ápice prostático (AAP), presença de sinais extensão tumoral extraprostática (EEP), acometimento de vesículas seminais (AVS), presença de contato significativo entre cápsula prostática e tumor (CSC), classificação de PI-RADS, volume prostático (VP), comprimento da protrusão prostática intravesical (PPI), comprimento da uretra membranosa (CUM), profundidade do ápice prostático (PAP), diâmetro da maior lesão (DML), e área máxima do feixe vasculonervoso (AMX) medida na base (AMXB), meio (AMXM), e ápice prostático (AMXP)(50-55)

Cada parâmetro radiológico será explicado a seguir:

Volume prostático: o VP foi definido como resultado da fórmula que multiplica os diâmetros (em centímetros) anteroposterior, craniocaudal e

transverso da próstata, multiplicados por 0,52(50). O valor do VP foi dado em centímetros cúbicos (Figura 1).

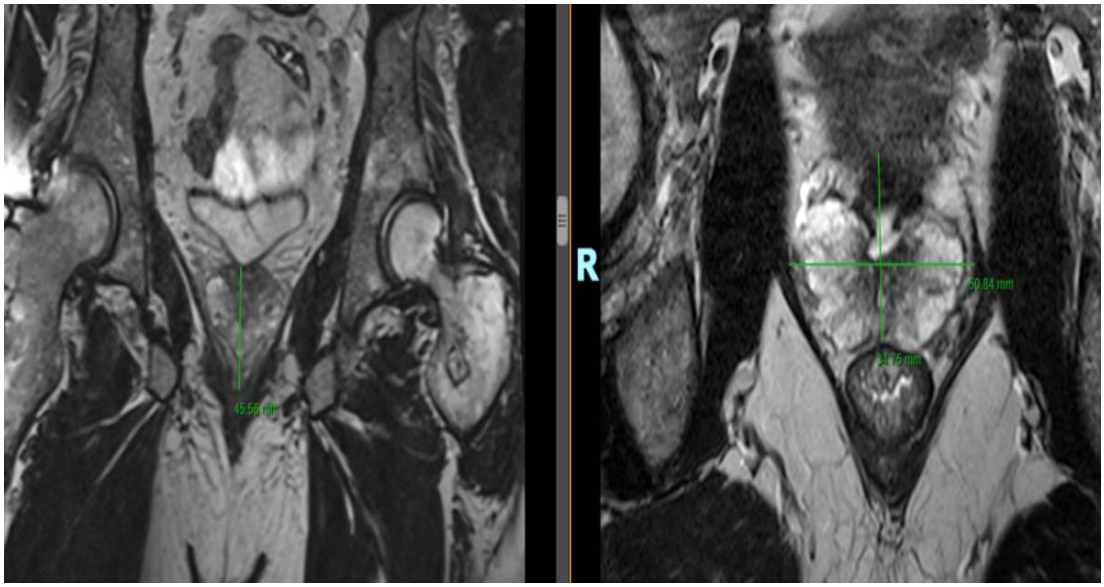


Figura 1: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do VP**.

***Ressonância nuclear magnética da próstata
**Volume prostático
FONTE: Dados do trabalho.

Protrusão prostática intravesical: definida como a distância entre o orifício uretral interno e o ponto mais cranial do lobo prostático mediano, dado em milímetros, no eixo sagital(51) (Figura 2).

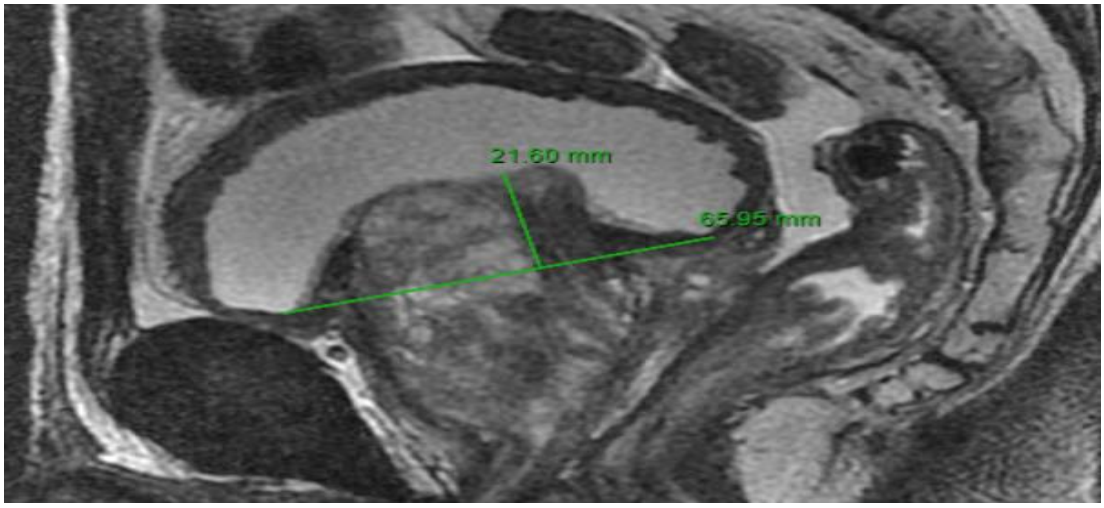


Figura 2: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do PPI**.

***Ressonância nuclear magnética da próstata
**Protrusão prostática intravesical
FONTE: Dados do trabalho.

Comprimento da uretra membranosa: foi definido como a distância entre o ápice prostático e a base da uretra bulbar, dado em milímetros e observada no plano sagital (52) (Figura3).

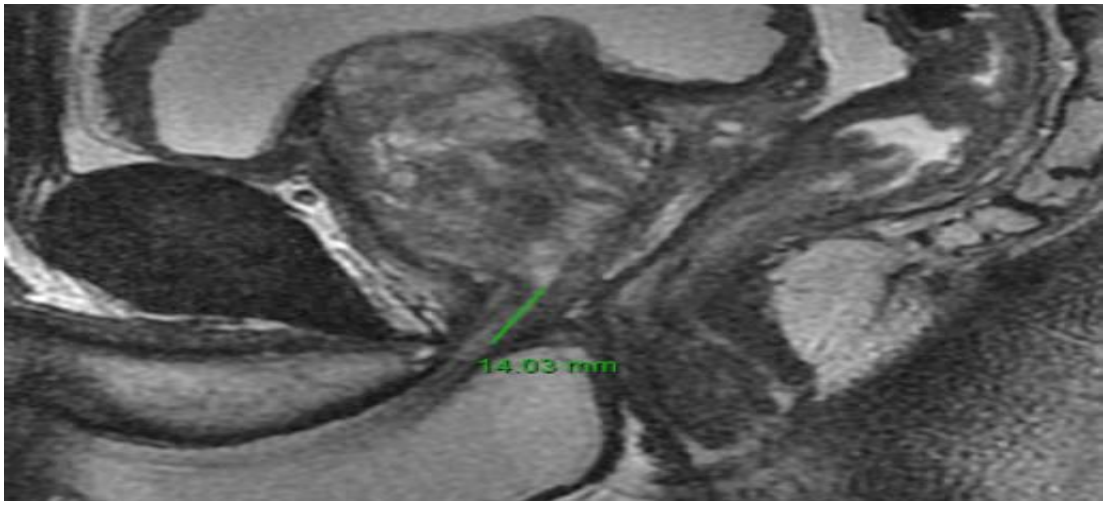


Figura 3: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do CUM**.

***Ressonância nuclear magnética da próstata
**Comprimento da uretra membranosa
FONTE: dados do trabalho.

Profundidade do ápice prostático (PAP): definido como a distância vertical da margem mais proximal da sínfise púbica até o nível da margem distal do ápice prostático, dado em milímetros, nos cortes sagitais (53) (Figura 4).

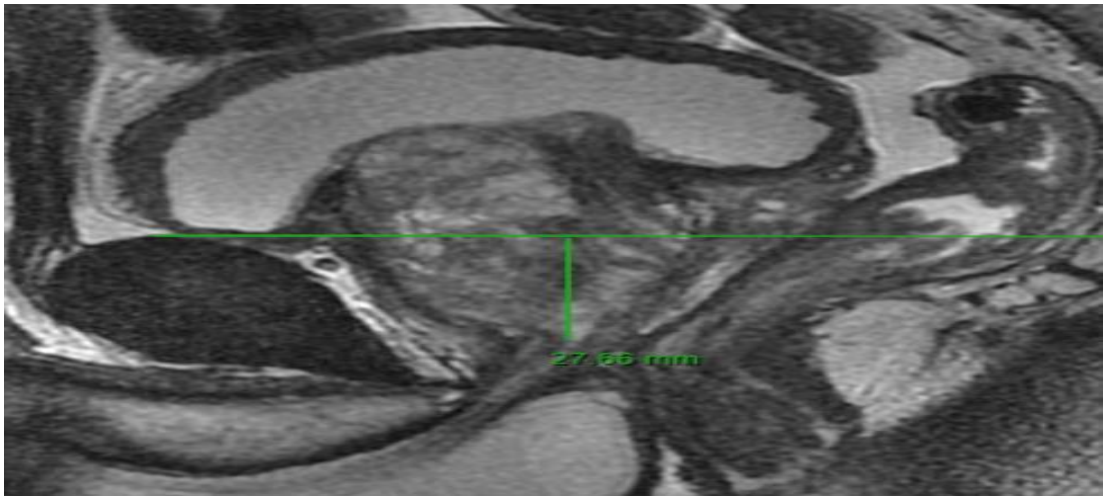


Figura 4: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras da PAP**.

***Ressonância nuclear magnética da próstata
**Profundidade do ápice prostático
FONTE: Dados do trabalho.

Morfologia do ápice prostático: definida como a forma que o ápice prostático assume, tomando-se como referência sua relação com a uretra membranosa, classificados em 4 tipos: A,B,C e D(56) (Figura 5).

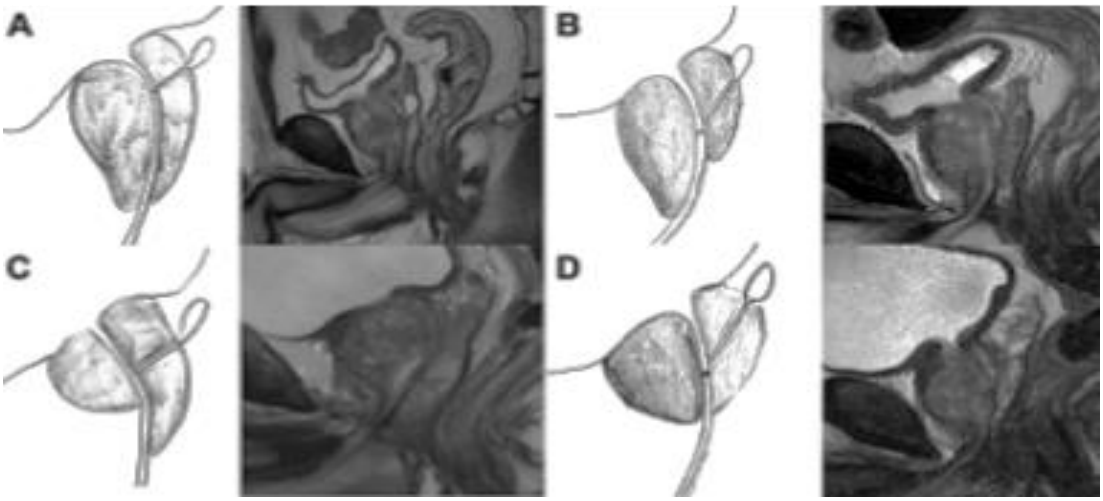


Figura 5: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras da MAP**.

Legenda: A)Sobrepõe a uretra membranosa anterior e posteriormente; B)Sobrepõe a uretra membranosa apenas anteriormente; C)Sobrepõe a uretra membranosa apenas posteriormente; D)Não sobrepõe a uretra membranosa.
*****Ressonância nuclear magnética da próstata
**Morfologia do ápice prostático
FONTE: Lee H *et al*. Impact of prostatic apical shape and protrusion on early recovery of continence after robot-assisted radical prostatectomy. Urology. 2014;84(4):844-9.

Acometimento de ápice prostático: definido como a presença de lesões suspeitas para neoplasia no ápice prostático (Figura 6).

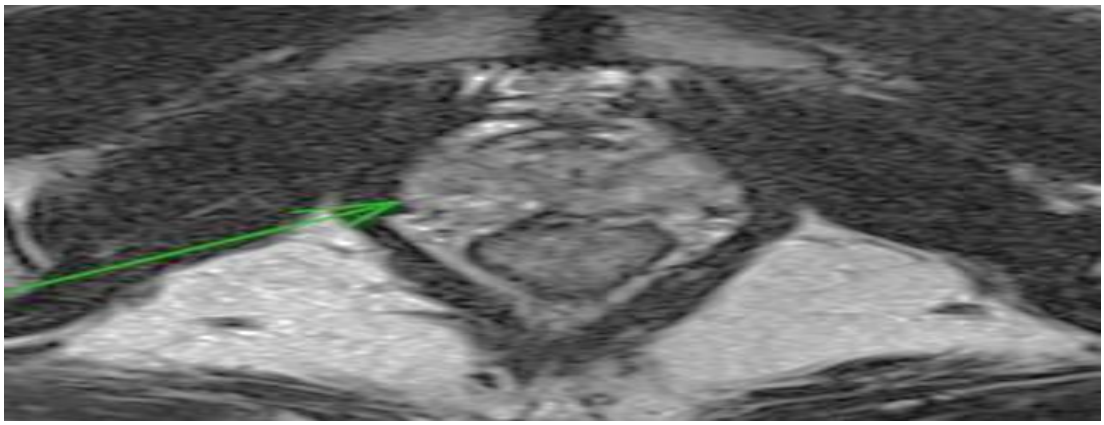


Figura 6: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do AAP** (seta verde).

*****Ressonância nuclear magnética da próstata
**Acometimento de ápice prostático
FONTE: dados do trabalho.

Diâmetro da maior lesão: definido como o maior diâmetro medido na lesão considerada principal (lesão índice), no plano axial e dado em milímetros (Figura 7)(57).

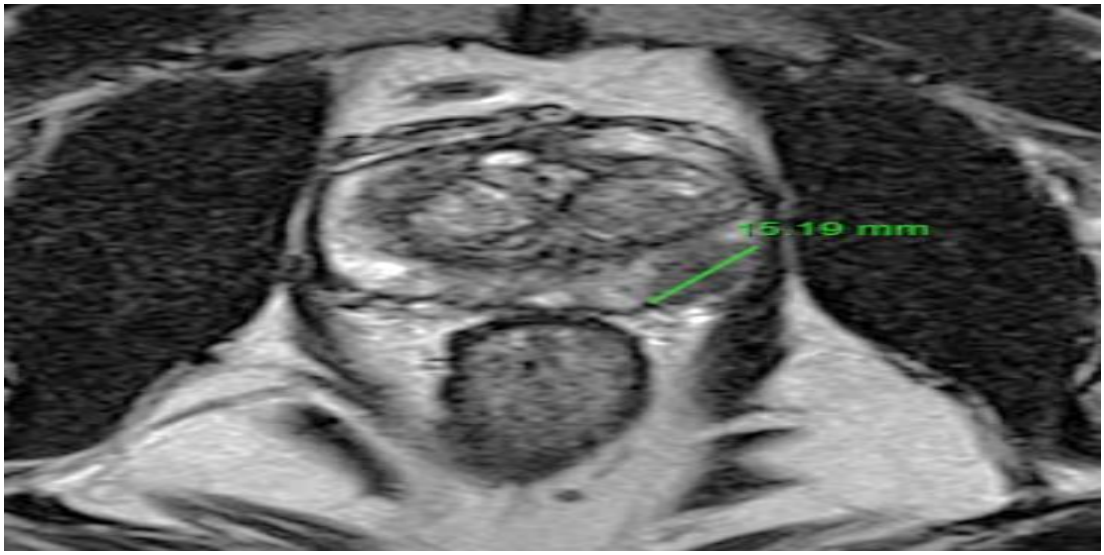


Figura 7: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do DML**.

***Ressonância nuclear magnética da próstata
**Diâmetro da maior lesão
FONTE: dados do trabalho.

Extensão extraprostática: definida como a presença de sinais fortemente sugestivos de EEP, como espessamento dos FVN ou abaulamento da cápsula prostática ou desaparecimento da cápsula prostática ou doença extracapsular mensurável (Figura 8)(58).

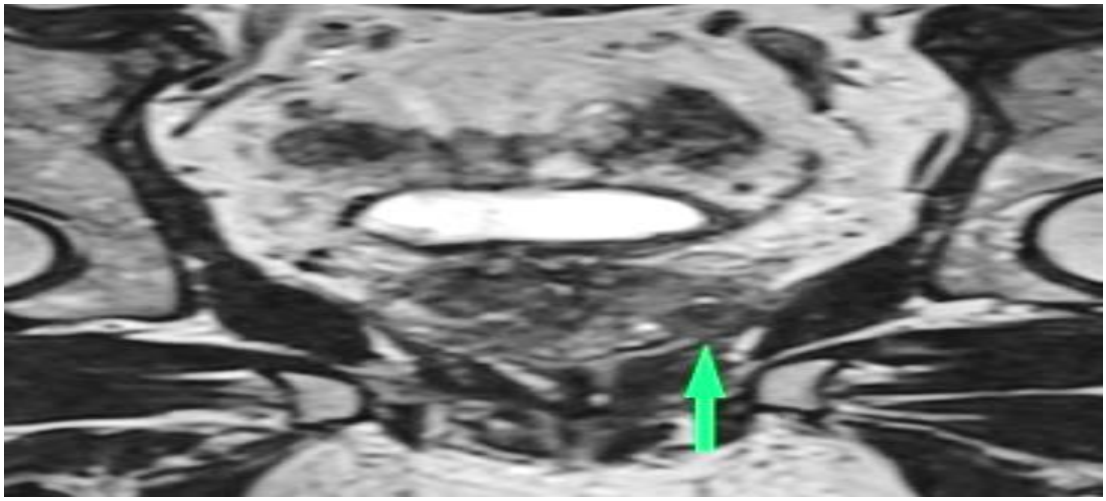


Figura 8: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras da EEP** (seta verde)**.**

***Ressonância nuclear magnética da próstata
**Extensão extraprostática
FONTE: dados do trabalho.

Acometimento de vesículas seminais: definido como a presença de sinais inequívocos de acometimento de vesículas seminais, como presença de lesão hipointensa nas sequências ponderadas em T2 (Figura 9).

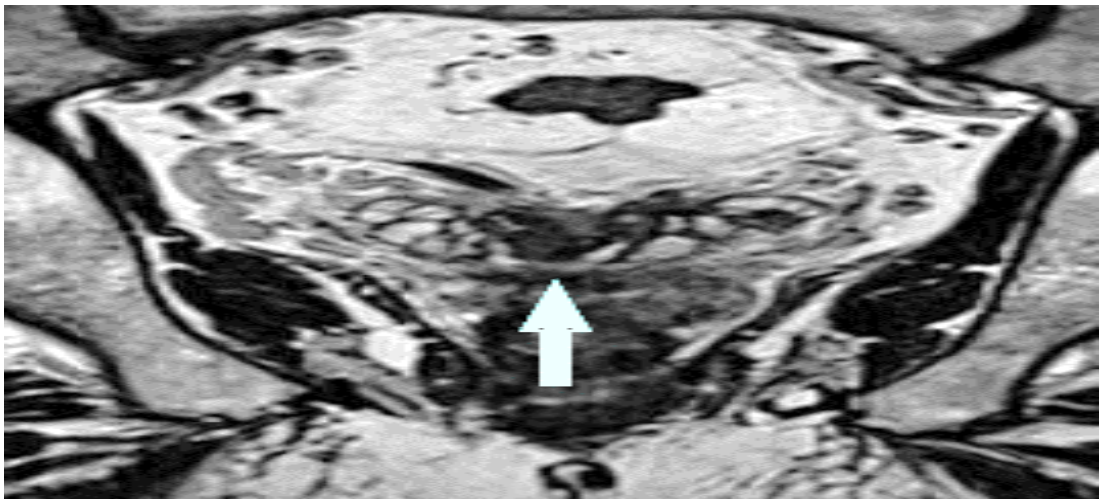


Figura 9: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do AVS** (seta azul).

***Ressonância nuclear magnética da próstata
**Acometimento de vesículas seminais
FONTE: dados do trabalho.

Amplo contato da cápsula prostática com o tumor: definido como contato da cápsula prostática com o tumor maior ou igual a 12 mm (Figura 10)(59).

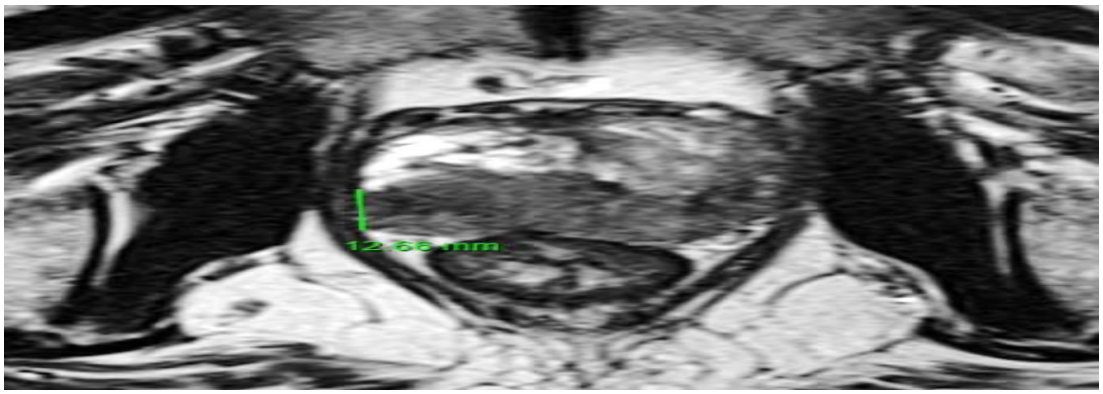


Figura 10: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras do CSC**.

***Ressonância nuclear magnética da próstata
** Amplo contato da cápsula prostática com o tumor
FONTE: dados do trabalho.

Área máxima do feixe vasculonervoso: definida como a média aritmética das áreas elipsoides dos feixes vasculonervosos de cada lado da próstata(55) (Figura 11).

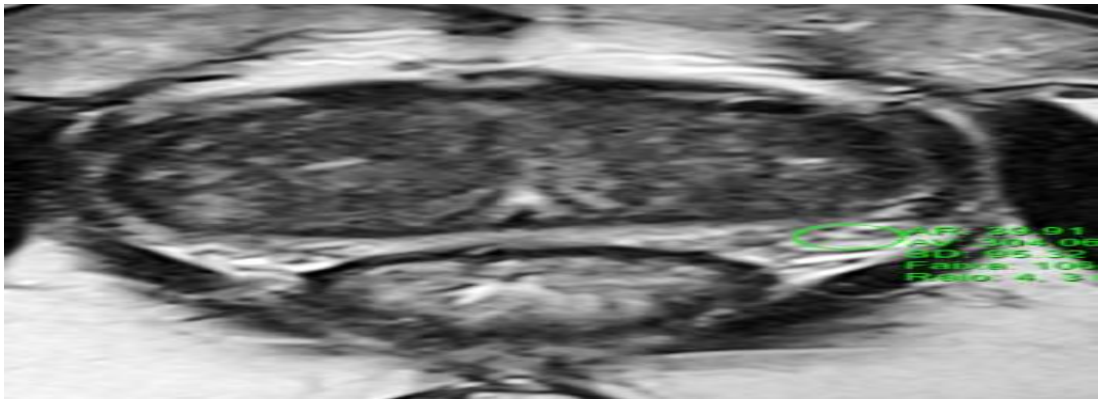


Figura 11: Imagem de RNMp* exemplificando as medidas definidoras da AMX**.

***Ressonância nuclear magnética da próstata
** Área máxima do feixe vasculonervoso
FONTE: dados do trabalho.

Classificação de PI-RADS: trata-se de uma classificação elaborada com quatro objetivos específicos: definir parâmetros técnicos mínimos para a RNMp, padronizar os laudos radiológicos para reduzir a variabilidade da interpretação das imagens, elaborar categorias de avaliação que resumam os graus de suspeita ou risco de câncer prostático clinicamente significativo e estimular a pesquisa (60) (Tabela 3).

Tabela 3: Classificação de PI-RADS

Classificação	Características
PI-RADS 1	Probabilidade muito pequena (é altamente improvável que exista um câncer clinicamente significativo)
PI-RADS 2	Probabilidade pequena (é improvável que exista um câncer clinicamente significativo)
PI-RADS 3	Indeterminado
PI-RADS 4	Probabilidade alta (é provável que exista câncer de próstata clinicamente significativo)
PI-RADS 5	Probabilidade muito alta (é altamente provável que existe câncer clinicamente significativo)

FONTE: Purysko AS, Rosenkrantz AB, Barentsz JO, Weinreb JC, Macura KJ. PI-RADS Version 2: A Pictorial Update. Radiographics. 2016;36(5):1354-72.

3.4.2- Densidade de PSA da lesão neoplásica

A DLN foi motivada pela necessidade de se encontrar um parâmetro que pudesse estimar a produção ou mesmo a indução de PSA ocasionada por grama de lesão neoplásica, uma vez que a densidade clássica considera a divisão bruta do PSA total pelo volume total da próstata.

A seguir, serão demonstrados os cálculos realizados para se chegar ao valor de DLN:

Primeiro passo: cálculo do PSA produzido pela porção não neoplásica (benigna) da próstata (PB). Com acesso ao exame anatomopatológico completo de cada paciente, foi calculada a diferença entre o peso da próstata (PP) e o peso da lesão neoplásica (PN):

PB = PP – PN

Segundo passo: cálculo do PSA produzido apenas pela porção benigna da próstata (PSAPB). Foi considerada a densidade de PSA de 15% como ponto de corte para estimar a produção de PSA pela porção não neoplásica da próstata(61, 62):

PSAPB = 0,15 X PB

Terceiro passo: cálculo do PSA produzido apenas pela lesão neoplásica (PSA da lesão):

PSA da lesão = PSA total - PSAPB

Quarto passo: fator de correção. Como existe a possibilidade do valor de PSA da lesão apresentar valores negativos em virtude de neoplasias pouco produtoras de PSA, elevou-se esse valor ao quadrado para corrigir

essa distorção, um recurso muito utilizado em cálculos bioestatísticos, gerando um valor que foi chamado de PSA quinze ao quadrado ($PSA15^2$):

$PSA15^2$ = (PSA da lesão) ^{2}

Quinto passo: cálculo da DLN obtida pela divisão entre $PSA15^2$ e o PN:

DLN = $PSA15^2$/PN.

Os cinco passos podem ser simplificados pela da fórmula:

DLN = [PSA total - 0,15 (PP - PN)]^2 / PN

Este trabalho propõe uma forma de incluir alguns perfis de pacientes negligenciados pelos atuais métodos preditores de recidiva bioquímica. Para exemplificar o raciocínio, serão representados três modelos de próstata. Para melhor ilustrar, foram utilizados dados de pacientes que participaram do presente estudo.

Exemplo 1: paciente apresentando PSA total de 4,4 ng/dL, próstata com um volume de 57,6 cm^3. O anatomopatológico evidenciou 5% do volume prostático ocupado pela neoplasia, com densidade clássica de PSA de 0,08 (considerada baixa, preditor de baixa agressividade) e DLN de 2,97 (novo parâmetro, considerado alto, portando possível preditor de agressividade). O paciente em questão evoluiu com RB. Trata-se de um modelo de paciente que

apresenta uma provável pequena lesão agressiva que poderia induzir a produção de grande quantidade de PSA por grama de lesão. Portanto, este é um perfil de paciente com maior possibilidade de RB, susceptível a ser negligenciado pelos preditores atuais (Figura 12A).

Exemplo 2: paciente com PSA total de 6,0 ng/dL, próstata com um volume de 34 cm^3, 10% do volume prostático ocupado pela neoplasia, densidade clássica de PSA de 0,17 (considerada alta, preditor de agressividade) e DLN de 0,46 (novo parâmetro, considerado baixo, portando possível preditor de pouca agressividade). O paciente em questão não apresentou RB. Trata-se de um modelo de paciente que apresenta uma provável lesão pouco agressiva que poderia induzir a produção de pequena quantidade de PSA por grama de lesão. Portanto, este é um perfil de paciente com menor possibilidade de RB, susceptível a ser tratado de maneira adjuvante desnecessariamente, com base nos preditores atualmente disponíveis (Figura 12B).

Exemplo 3: paciente apresentando PSA total de 3,1 ng/dL, próstata com um volume de 40 cm^3, 10% do volume prostático ocupado pela neoplasia, densidade clássica de PSA de 0,07 (considerada baixa, preditor de baixa agressividade) e DLN de 1,32 (novo parâmetro, considerado alto, portando possível preditor de agressividade). O paciente em questão evoluiu com RB. Trata-se de um modelo de paciente que apresenta uma provável lesão agressiva que poderia provocar pouco ou nenhum aumento em níveis de PSA por grama de lesão. Portanto, este é um perfil de paciente com maior possibilidade de RB, susceptível a ser negligenciado pelos preditores atuais (Figura 12C).

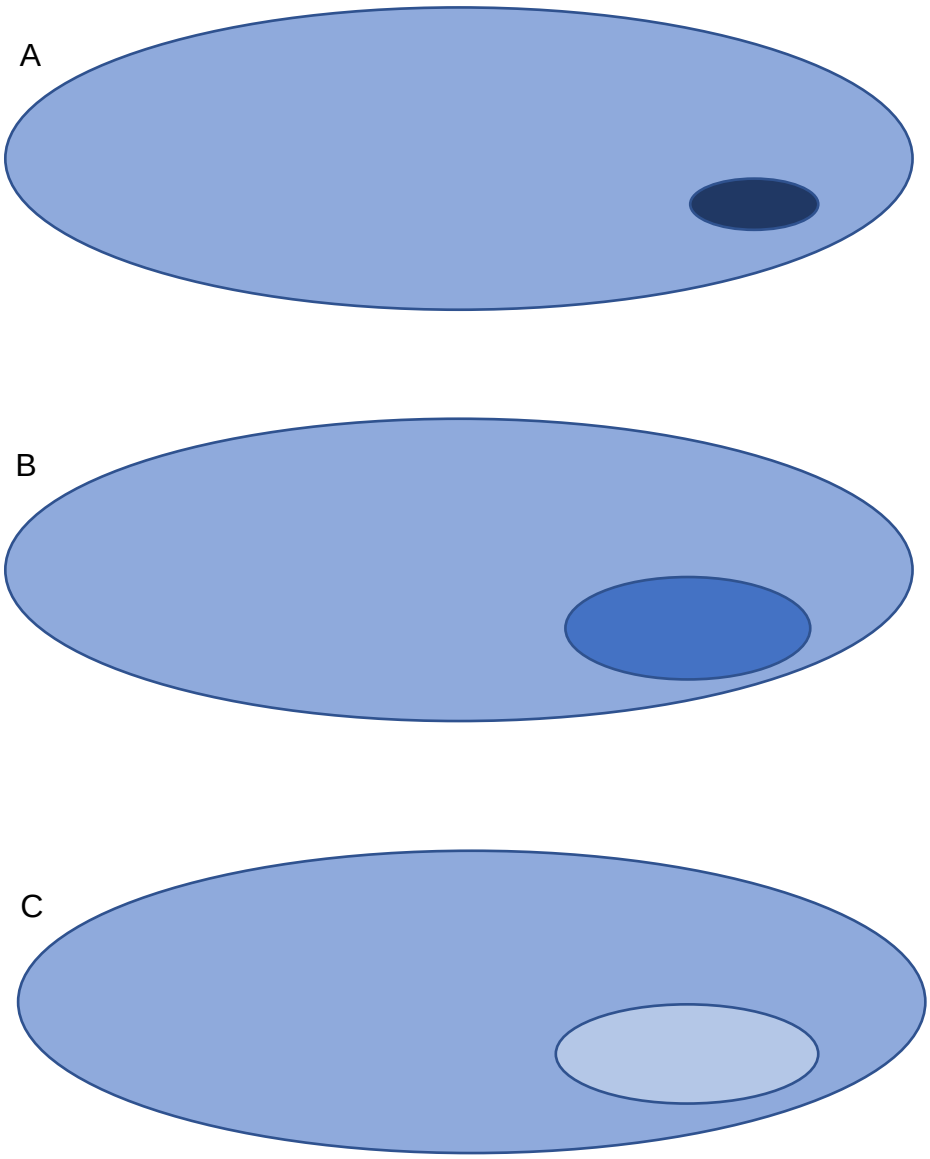


Figura 12: Ilustração dos modelos de próstatas. A elipse maior representa a totalidade da próstata e a elipse menor representa a lesão neoplásica. A tonalidade do azul estimaria a elevação de PSA produzido (quanto mais claro, menor a produção de PSA) pelo tecido em questão. A) Pequena lesão com alta DLN. B) Lesão maior com baixa DLN. C) Lesão com baixíssima DLN.

3.4.3- Recidiva bioquímica

Foi considerada RB a constatação de valores de PSA superiores a 0,2 ng/dL em duas amostras consecutivas no pós-operatório. A primeira dosagem de PSA pós-operatória ocorreu 8 semanas após a cirurgia. Pacientes com valores maiores ou iguais a 0,2 ng/dL foram submetidos à nova dosagem confirmatória(63).

3.4.4- Resultados funcionais

Os dados relativos à função erétil foram avaliados por meio da aplicação do Índice Internacional de Função Erétil 5 (IIEF-5)(64, 65) (Anexo A) antes e após as cirurgias. Foram considerados potentes todos aqueles pacientes que conseguiram manter a ereção após a penetração em mais da metade das vezes que tentou manter relações sexuais, com ou sem o uso de inibidores de 5-fosfodiesterase, no 12° mês de pós-operatório, o que corresponde à questão número 3 do IIEF-5.

A continência urinária foi avaliada com a aplicação do Questionário da Conferência Internacional em Incontinência Urinária – Versão Curta (ICIQ-SF) (Anexo B) também aplicados antes e após as cirurgias. Foram considerados incontinentes todos os pacientes que necessitavam do uso mais

de um forro de segurança no período de 24 horas, no 12° mês de pós-operatório(66).

3.5- Análise estatística

Os dados coletados foram inicialmente plotados em uma planilha com a utilização do *software* Excel 2013 e, posteriormente, analisados com o auxílio do pacote estatístico IBM SPSS™. A caracterização do perfil dos pacientes foi realizada por meio de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis categóricas e média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo interquartis para as variáveis contínuas. Neste estudo, foram aplicados testes e técnicas estatísticas paramétricas e não paramétricas, conforme verificado por meio do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A comparação do desfecho pós-operatório com as variáveis exploratórias categóricas foi realizada por meio do teste do Qui-quadrado de Pearson e Qui-quadrado *Post hoc*. Em relação às variáveis contínuas, as análises foram realizadas aplicando-se os testes *t* de Student e Mann-Whitney. A fim de explorar a contribuição das variáveis exploratórias contínuas e categóricas sob o desfecho pós-operatório, foi realizada a regressão logística múltipla seguindo o método *step-Forward* condicional. Em todas as análises, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

4. Resultados

4- RESULTADOS

4.1- Avaliação pré-operatória: preditores baseados em RNMp

4.1.1- Dados gerais

A média de idade dos pacientes avaliados por meio de RNMp foi de 62,13 anos, e variou entre 43 e 77 anos com desvio padrão de 8,3.(Figura 13). A média dos valores de PSA dos pacientes avaliados foi de 7,77.

.

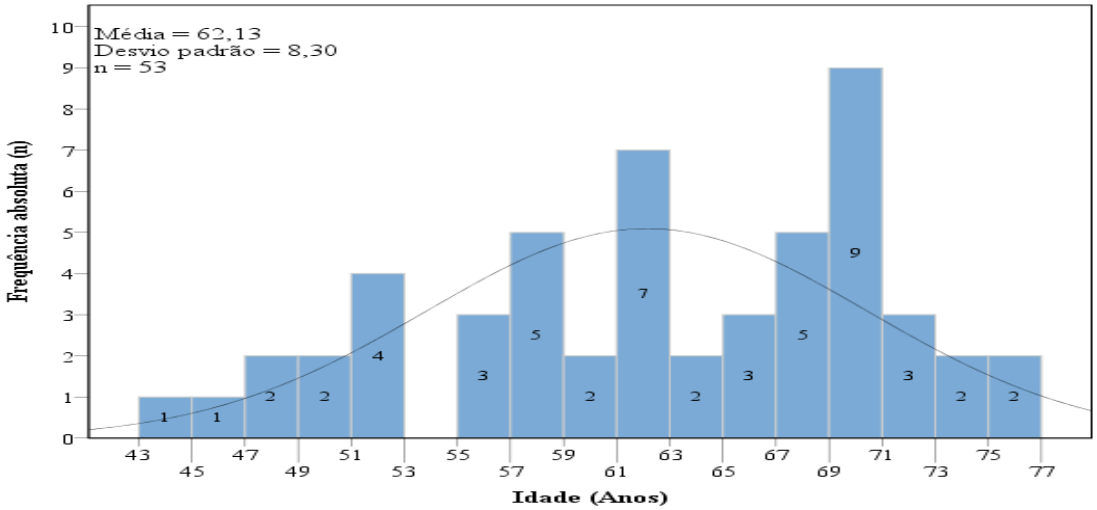


Figura 13: Histograma demonstrando a média, o desvio padrão e a distribuição da idade dos pacientes em diferentes faixas etárias.

FONTE: Dados da pesquisa

Os dados relativos à caracterização das variáveis categóricas e contínuas estão representadas nas tabelas 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4: Caracterização das variáveis exploratórias categóricas

	n	%
Acometimento do ápice prostático		
Não	37	69,8
Sim	16	30,2
Extensão extraprostática		
Não	47	88,7
Sim	6	11,3
Acometimento de vesículas seminais		
Não	49	92,5
Sim	4	7,5
Contato significativo entre cápsula e tumor		
Não	36	67,9
Sim	17	32,1
Morfologia do ápice prostático		
A	11	20,8
B	15	28,3
C	9	17,0
D	18	34,0
PI-RADS		
1	3	5,7
2	6	11,3
3	16	30,2
4	17	32,1
5	11	20,8

n = frequência absoluta; % = frequência relativa
FONTE: Dados da pesquisa

Tabela 5: Caracterização das variáveis exploratórias contínuas

	Média ± DP	Mediana	Mínimo - Máximo	Intervalo interquartil	
				25p	75p
VP	51,18 ± 25,50	44,3	19,8 - 131,5	32,2	65,7
PPI	6,72 ± 5,71	6,0	0,0 - 23,2	0,9	11,3
CUM	12,79 ± 3,19	12,8	6,1 - 23,5	10,3	14,7
PAP	31,08 ± 8,83	30,9	13,7 - 51,6	25,5	37,9
DML	12,61 ± 9,51	11,1	0,0 - 48,4	6,7	17,7
AMXB	58,47 ± 33,38	52,6	11,9 - 170,0	34,5	74,5
AMXM	38,35 ± 23,37	33,4	11,8 - 139,0	24,7	45,1
AMXA	33,14 ± 18,10	30,2	9,9 - 82,2	18,1	40,7

VP: volume prostático.
PPI: protrusão prostática intravesical.
CUM: comprimento da uretra membranosa.
PAP: profundidade do ápice prostático
DML: diâmetro da maior lesão
AMXB: área máxima dos feixes vasculonervosos na base prostática.
AMXM: área máxima dos feixes vasculonervosos no meio prostático.
AMXA: área máxima dos feixes vasculonervosos no ápice prostático.
FONTE: Dados da pesquisa.

4.1.2- Recidiva bioquímica e parâmetros de RNMp

A taxa de RB dos pacientes avaliados por meio de RNMp foi de 9,4%. O único parâmetro de RNMp que apresentou correlação estatisticamente significativa (p=0,01) com a variável RB foi o CSC.

Em relação à classificação de PI-RADS, notou-se ausência de relação significativa em análise univariada, porém houve relação de significância estatística entre as duas variáveis ao se aplicar regressão logística múltipla (Tabela 6).

Tabela 6: Resultado da regressão logística múltipla entre recidiva bioquímica e demais variáveis

	r^2	B	Erro padrão	Wald	*p*
AMXM	0,19*	0,06	0,03	2,75	0,09
PI-RADS		3,32	1,72	3,71	0,04

*Regressão logística múltipla (Modelo Forward: LR)
AMXB: área máxima dos feixes vasculonervosos na base prostática.
PI-RADS: sistema de relatório de dados referentes a imagens da próstata.
FONTE: Dados da pesquisa.

Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre RB e os demais parâmetros de RNMp como VP, PPI, CUM, PAP, DML, AMX, MAP, AAP e EEP (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7: Correlação entre recidiva bioquímica e variáveis contínuas

	Recidiva Bioquímica (Média ± DP)		*p*
	Não	**Sim**	
VP	52,24 ± 26,27	41,06 ± 14,27	0,41**
PPI	6,59 ± 5,54	7,88 ± 7,87	0,75**
CUM	12,74 ± 3,28	13,26 ± 2,40	0,73*
PAP	31,31 ± 9,11	28,86 ± 5,61	0,56*
DML	12,22 ± 9,40	16,42 ± 10,89	0,35*
AMXB (mm²)	57,83 ± 33,46	64,61 ± 35,74	0,60**
AMXM (mm²)	37,84 ± 24,38	43,32 ± 9,20	0,14**
AMXA (mm²)	33,26 ± 18,77	31,98 ± 10,83	0,64**

*Teste *t* de Student; **Teste de Mann-Whitney.
DP = desvio padrão.
VP: volume prostático.
PPI: protrusão prostática intravesical.
CUM: comprimento da uretra membranosa.
PAP: profundidade do ápice prostático
DML: diâmetro da maior lesão
AMXB: área máxima dos feixes vasculonervosos na base prostática.
AMXM: área máxima dos feixes vasculonervosos no meio prostático.
AMXA: área máxima dos feixes vasculonervosos no ápice prostático.
FONTE: Dados da pesquisa.

Tabela 8: Correlação entre recidiva bioquímica e variáveis categóricas

	Recidiva Bioquímica n (%)		***p****
	Não	**Sim**	
Morfologia do Ápice Prostático (mm)			
A	11 (22,9)	0(0,0)	
B	13 (27,1)	2 (40,0)	0,32
C	7 (14,6)	2 (40,0)	
D	17 (35,4)	1 (20,0)	
Acometimento de Ápice Prostático			
Não	34 (70,8)	3 (60,0)	0,61
Sim	14 (29,2)	2 (40,0)	
Extensão Extraprostática			
Não	43 (89,6)	4 (80,0)	0,52
Sim	5 (10,4)	1 (20,0)	
Acometimento de Vesículas Seminais			
Não	45 (93,8)	4 (80,0)	0,26
Sim	3 (6,3)	1 (20,0)	
Contato da cápsula com o Tumor			
Não	35 (72,9)	1 (20,0)	0,01
Sim	13 (27,1)	4 (80,0)	
PI-RADS			
1	3 (6,3)	0 (0,0)	
2	5 (10,4)	1 (20,0)	
3	16 (33,3)	0 (0,0)	0,15
4	16 (33,3)	1 (20,0)	
5	8 (16,7)	3 (60,0)	

*Qui-quadrado; n = frequência absoluta; % = frequência relativa
FONTE: Dados da pesquisa

4.1.3- Função erétil e parâmetros de RNMp

A taxa de preservação da função erétil pós-operatória nos pacientes avaliados por meio de RNMp foi de 71,7% (Figura 14).

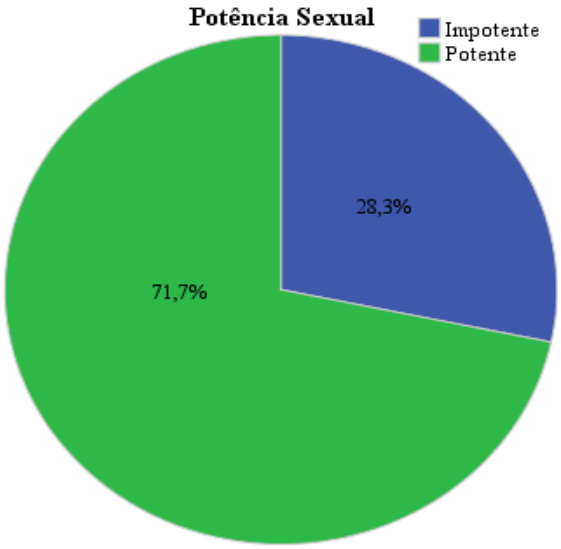


Figura 14: Representação da taxa de preservação da função erétil

FONTE: Dados da pesquisa.

Foi avaliada a correlação entre função erétil e AMXB, AMXM e AMXA. Houve correlação com significância estatística (p=0,02) nas análises relativas à AMXB e à AMXM (Tabela 9). Quanto maior foi o valor atribuído ao diâmetro do FVN no meio e na base da próstata, maior a chance de conservação da função erétil.

Ao avaliar a relação entre AVS detectado na RNMp e função erétil, houve correlação com significância estatística (p=0,03) (Tabela 10).

Tabela 9: Correlação entre função erétil e variáveis contínuas

	Função erétil (Média ± DP)		***p***
	Não	**Sim**	
VP	49,34 ± 18,50	51,91 ± 27,98	0,82**
PPI	6,76 ± 5,06	6,70 ± 6,02	0,84**
CUM	13,25 ± 3,81	12,61 ± 2,95	0,52*
PAP	33,43 ± 9,85	30,15 ± 8,35	0,22*
DML	15,18 ± 12,92	11,60 ± 7,77	0,58*
AMXB (mm²)	43,02 ± 23,45	64,57 ± 34,98	0,02**
AMXM (mm²)	28,79 ± 13,23	42,13 ± 25,49	0,02**
AMXA (mm²)	27,57 ± 15,39	35,33 ± 18,79	0,13**

*Teste *t* de Student; **Teste de Mann-Whitney.
DP = desvio padrão.
VP: volume prostático.
PPI: protrusão prostática intravesical.
CUM: comprimento da uretra membranosa.
PAP: profundidade do ápice prostático
DML: diâmetro da maior lesão
AMXB: área máxima dos feixes vasculonervosos na base prostática.
AMXM: área máxima dos feixes vasculonervosos no meio prostático.
AMXA: área máxima dos feixes vasculonervosos no ápice prostático.
FONTE: Dados da pesquisa.

Tabela 10: Correlação entre função erétil e variáveis categóricas

	Função erétil n (%)		
	Não	**Sim**	***p****
Morfologia do Ápice Prostático (mm)			
A	4 (26,7)	7 (18,4)	0,80
B	3 (20,0)	12 (31,6)	
C	3 (20,0)	6 (15,8)	
D	5 (33,3)	13 (34,2)	
Acometimento de Ápice Prostático			
Não	11 (73,3)	26 (68,4)	0,72
Sim	4 (26,7)	12 (31,6)	
Extensão Extraprostática			
Não	12 (80,0)	35 (92,1)	0,21
Sim	3 (20,0)	3 (7,9)	
Acometimento de Vesículas Seminais			
Não	12 (80,0)	37 (97,4)	0,03
Sim	3 (20,0)	1 (2,6)	
Contato da cápsula com o Tumor			
Não	10 (66,7)	26 (68,4)	0,90
Sim	5 (33,3)	12 (31,6)	
PI-RADS			
1	0 (0,0)	3 (7,9)	0,53
2	2 (13,3)	4 (10,5)	
3	4 (26,7)	12 (31,6)	
4	4 (26,7)	13(34,2)	
5	5 (33,3)	6 (15,8)	

*Qui-quadrado; n = frequência absoluta; % = frequência relativa
FONTE: Dados da pesquisa

Após análise multivariada, a AMXB e a idade do paciente no momento da cirurgia foram as únicas variáveis que apresentaram correlação estatisticamente significante com a recuperação da função erétil pós-operatória (Tabela 11).

Tabela 11: Resultado da regressão logística múltipla entre função erétil e demais variáveis

	r^2	B	Erro padrão	Wald	*p*
Idade	0,26*	-0,12	0,06	3,95	0,04
AMXB		0,04	0,02	5,56	0,02

*Regressão logística múltipla (Modelo Forward: LR)
AMXB: área máxima dos feixes vasculonervosos na base prostática.
FONTE: Dados da pesquisa.

4.1.4- Continência urinária e parâmetros de RNMp

Em relação à taxa de continência urinária, não foi possível estabelecer correlação entre esta variável e as outras variáveis exploratórias devido ao pequeno número de pacientes (apenas um) com diagnóstico de IU pós-PRAR, em questionário auto-aplicado.

4.2- Avaliação pós-operatória: preditores baseados em dados anatomopatológicos

4.2.1- Dados gerais

A média dos valores de PSA total dos pacientes avaliados no contexto de pós-operatório foi de 6,48 ng/dL. Variou entre 0,37 e 49 ng/dL. O resultado da comparação da RB com as variáveis exploratórias contínuas está exposto na Tabela 12. Dentre os pacientes recidivados, a mediana do PSA total foi de 6,29; em contrapartida, dentre os pacientes que não apresentaram recidiva bioquímica, a mediana do PSA total foi de 5,0 (p=0,01).

Tabela 12: Resultado da comparação da recidiva bioquímica com as variáveis exploratórias contínuas

	Recidiva bioquímica		
	Não	**Sim**	***p****
	Mediana (25p - 75p)	**Mediana (25p - 75p)**	
Idade	63,00 (59,00 - 68,00)	61,50 (55,25 - 65,75)	0,18
PSA Total	5,00 (3,98 - 7,10)	6,29 (4,40 - 11,26)	0,01
PSA da lesão 15%	-0,12 (-1,83 - 1,76)	1,10 (-0,63 - 5,88)	0,002
PSA da lesão 15²	3,20 (0,77 - 11,22)	4,53 (0,81 - 34,60)	0,01
Densidade de PSA da lesão	0,54 (0,15 - 1,88)	0,68 (0,17 - 4,03)	0,03
Peso da próstata	45,00 (32,00 - 55,00)	40,00 (35,00 - 50,00)	0,47
Volume da próstata	41,60 (32,00 - 54,30)	41,00 (29,25 - 54,00)	0,56
Volume da lesão (%)	15,00 (10,00 - 20,00)	20,00 (10,25 - 30,00)	0,02
Peso da lesão	6,00 (3,47 - 9,00)	7,75 (4,68 - 12,00)	0,03
Densidade clássica de PSA da próstata	0,12 (0,09 - 0,17)	0,16 (0,12 - 0,26)	0,005

*Teste de Mann-Whitney

Fonte: Dados da pesquisa

A densidade clássica de PSA da próstata apresentou correlação com a variável recidiva bioquímica (p=0,005), sendo que pacientes com maiores densidades clássicas de PSA apresentaram maior tendência à recidiva bioquímica.

Em relação ao resultado da biópsia pré-operatória, a classificação segundo os critérios ISUP apresentou a seguinte distribuição: 33,8% dos pacientes foram classificados como grupo 1, 32% foram classificados como grupo 2, 16,9% pertencem ao grupo 3, 13,2% dos pacientes foram categorizados como grupo 4 e 4,1% como grupo 5.

A análise da distribuição dos pacientes de acordo com a classificação ISUP relativa à peça cirúrgica revelou que 9,6% dos pacientes foram classificados como grupo 1; 47,5% foram classificados como grupo 2. Já o grupo 3 foi designado a 27,9% dos pacientes. Cinco por cento foi classificado como grupo 4 e 10 % como grupo 5.

Tanto a gradação de ISUP relativa à peça cirúrgica quanto a gradação ISUP relativa à biópsia apresentaram correlação estatisticamente significativa com a variável recidiva bioquímica (p<0,001) (Figura 15).

A presença de sinais de EEP na avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica esteve presente em 39,3% dos pacientes. A análise estatística detectou uma correlação de significância entre essa variável e a RB (p<0,001).

Margens cirúrgicas negativas foram diagnosticadas em 71,2% dos pacientes e apresentou correlação estatisticamente significativa com a taxa de RB (p<0,001).

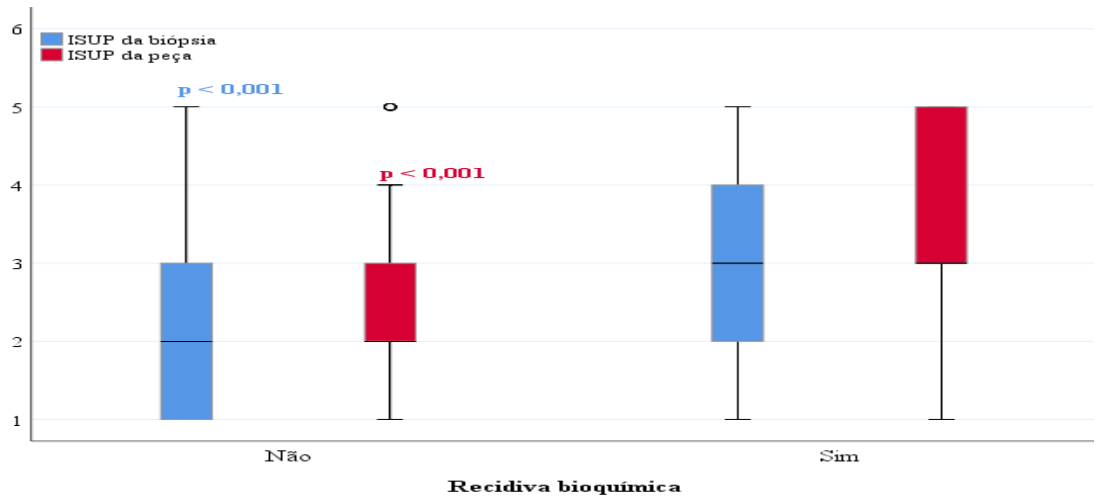


Figura 15: Resultado da correlação entre gradação ISUP (biópsia e peça cirúrgica) e recidiva bioquímica.

FONTE: Dados da pesquisa

A recuperação da função erétil ocorreu na maioria dos pacientes (74%). Porém, não foi detectada correlação significativa com a taxa de RB (p=0,8).

A maioria dos pacientes (96,3%) manteve-se continente não apresentando correlação, estatisticamente significativa, com a RB (p=0,18).

4.2.2- Densidade de PSA da lesão neoplásica e RB

A correlação entre DLN e RB foi estatisticamente significativa (p=0,03) na análise univariada (Tabela 12). A regressão logística múltipla revelou que a DLN e o valor do PSA podem explicar até 12% de todas as recidivas (Tabela 13).

Tabela 13: Resultado dos modelos de regressão logística múltipla

Modelo	Preditores	r^2	B	Erro padrão	Wald	*p*
1	PSA Total	0,15	0,13	0,07	3,88	0,05
	PSA da lesão 15^2		0,00	0,01	0,03	0,86
	Densidade de PSA da lesão		0,10	0,08	1,56	0,21
	Peso da lesão		0,05	0,04	1,63	0,20
	Densidade clássica de PSA da próstata		4,47	2,84	2,48	0,11
2	PSA Total	0,15	0,14	0,07	4,17	0,04
	Densidade de PSA da lesão		0,09	0,04	3,85	0,04
	Peso da lesão		0,05	0,03	2,07	0,15
	Densidade clássica de PSA da próstata		4,47	2,82	2,51	0,11
3	PSA Total	0,13	0,16	0,06	6,22	0,01
	Densidade de PSA da lesão		0,09	0,04	4,54	0,03
	Densidade clássica de PSA da próstata		4,23	2,79	2,30	0,13
4	PSA Total	0,12	0,20	0,06	12,78	<0,01
	Densidade de PSA da lesão		0,07	0,04	3,69	0,04
5	PSA Total	0,05	0,13	0,04	9,22	<0,01

FONTE: Dados da pesquisa

5. Discussão

5- DISCUSSÃO

A PRAR tem sido amplamente aceita como tratamento cirúrgico para pacientes portadores de CP. Entretanto, muitos pacientes recusam o método devido ao temor relativo às sequelas e às complicações, como DE, IU, hemorragia, dor e controle insatisfatório da doença. O uso da tecnologia robótica tem menor morbidade comprovada, porém envolve custos financeiros significativos.

Nos últimos anos, ocorreu uma demanda crescente na necessidade de fornecer ao paciente uma perspectiva mais acurada a respeito das chances de controle do CP e da probabilidade de sequelas relativas ao tratamento cirúrgico. Nesse contexto, surge a RNMp que, atualmente, já tem seu valor bem estabelecido na indicação e no planejamento da biópsia de próstata, bem como, no estadiamento local.

No presente trabalho, foram testados parâmetros derivados de RNMp com o objetivo de correlacioná-los à RB e à PS. Além disso, foi apresentado um novo parâmetro: a DLN, que tem a intenção de ajudar a predizer RB pós-PRAR.

5.1- Avaliação pré-operatória: preditores baseados em RNMp

5.1.1- Avaliação da RB

A RB é considerada um dos desfechos oncológicos mais importantes, uma vez que tem a capacidade de estimar a chance de ocorrência de eventos clinicamente significativos como evolução para doença metastática e necessidade de terapias complementares após um tratamento inicial com intuito curativo.

O valor do PSA pós-operatório que definiria RB ainda está sob debate. Atualmente, o consenso mais aceito é: ocorrência de um valor de PSA maior ou igual a 0,2 ng/dL com exame confirmatório(67).

No presente estudo, foi estabelecida a correlação entre a variável RB e as variáveis extraídas das imagens de RNMp pré-operatória. O objetivo foi verificar quais parâmetros desse exame poderiam prever a recorrência bioquímica.

A relação entre o VP obtido por RNMp e a RB não apresentou correlação estatisticamente significativa (p=0,41). A maioria dos trabalhos também não encontrou correlação importante entre recidiva bioquímica e volume prostático, medido tanto por ultrassonografia(68) quanto por RNMp(69). Porém, em pacientes submetidos à RT, o VP correlaciona-se com a RB, de acordo com revisão sistemática e metanálise conduzida por Woo et al.(70).

O PPI não apresentou correlação estatisticamente significativa com RB neste trabalho. O mesmo foi encontrado por Hamidi *et al*. que avaliaram 924 pacientes consecutivos submetidos à PRAR (71).

No presente estudo, a correlação entre CUM obtida por RNMp e a ocorrência de RB não apresentou significância estatística. Não foram encontrados trabalhos que propusessem estabelecer essa correlação. Até o

momento, o CUM foi estudada apenas no contexto de recuperação de continência urinária (72).

A PAP e a RB não apresentaram correlação significativa. A literatura não fornece dados para comparação com os da presente série.

Não foi possível detectar correlação entre o DML e a ocorrência de RB na presente casuística. Le *et al*. e Koziminski *et al*.(57, 73) relataram resultado oposto após acompanharem 2406 pacientes por um período médio de 3,7 anos.

Não foi encontrada correlação entre as áreas relativas ao FVN com a presença de RB. A literatura consultada não forneceu dados para comparação.

A morfologia do ápice prostático, classificado pela RNMp pré-operatória não teve influência na taxa de RB. Liang *et al*. encontraram maiores taxas de RB em pacientes com ápice prostático que sobrepõe a uretra posterior em pacientes submetidos à PTR videolaparoscópica(74).

A presença de AAP na RNM pré-operatória não se correlacionou com a taxa de RB no presente estudo. Este dado contraria o encontrado por Douard *et al*. que relataram que a presença de neoplasia apical é preditor independente de RB em análise univariada e multivariada(75).

Outra variável que não apresentou correlação com RB foi a presença de sinais de EEP na RNMp. Isso contraria os dados de D'Amico *et al*. que encontraram relação importante entre as mesmas variáveis (76).

A RB não se correlacionou com a presença de AVS. Esse dado diverge de Hegde *et al*. que relataram um aumento significativo na taxa de RB em pacientes com AVS na RNMp pré-operatória(77).

O CSC correlacionou-se, de maneira significativa, com a RB. Este dado está de acordo com os relatados por Kongnyuy *et al*.(59).

A correlação entre a classificação de PI-RADS e a RB não apresentou significância estatística em análise univariada, porém, após regressão logística múltipla, apresentou correlação estatisticamente significativa. Este dado é corroborado por Takeuchi *et al*., que avaliaram, retrospectivamente, 123 pacientes submetidos à PTR, concluindo que a classificação de PI-RADS é um fator preditor de RB(78).

5.2- Avaliação da PS

A PS foi relacionada a todas as variáveis derivadas da análise de RNMp pré-operatória apresentadas neste trabalho.

O VP não interferiu na PS pós-operatória, o que se encontra em consonância com o encontrado por outros autores que também não encontraram correlação entre essas duas variáveis ao avaliar pacientes que foram submetidos à PTR(79, 80).

O comprimento da PPI (lobo mediano) não se correlacionou com a recuperação da PS. Huang *et al*. corroboraram esse dado após avaliarem 951 pacientes sob as mesmas condições(81).

A AMXB e a AMXM apresentaram correlação significativa, após análise univariada, com a preservação da PS.

Na regressão logística múltipla, apenas a AMXB continuou a apresentar significância estatística, sugerindo que, quanto maior a área

ocupada pelo FVN ao nível da base prostática, maior a probabilidade de o paciente apresentar recuperação da PS no pós-operatório de PRAR.

Kwon *et al*. avaliaram 141 pacientes submetidos a RNMp. Foi medida a área máxima dos FVN bilateralmente e observou-se que os pacientes que apresentaram recuperação da PS no pós-operatório de PRAR tinham uma área significativamente maior ocupada pelos FVN. A análise multivariada revelou que a área dos FVN é um preditor de recuperação de PS(55).

Lee *et al*. classificaram os pacientes em 3 grupos de acordo com a definição dos FVN na RNMp: pacientes sem formação de FVN definitiva, pacientes com provável formação (porém não definitiva) de FVN e pacientes com formação definitiva de FVN. Observou-se que os pacientes sem identificação definitiva de FVN na RNMp apresentaram piora mais expressiva na PS após a cirurgia(82).

Os dados do presente estudo são corroborados pela literatura atual que sugere que, quanto maior for o diâmetro do FVN, maior a probabilidade de preservação satisfatória durante a PRAR. Sabe-se que o FVN, muitas vezes, é de difícil identificação, muito provavelmente pelo fato das ramificações nervosas distribuírem-se de maneira mais esparsa em até metade dos casos, sem a formação de um feixe bem definido(83).

Dessa forma, seria prudente a inclusão da medida do FVN nos laudos de RNMp, uma vez que tanto o presente trabalho, quanto a literatura suportam tal medida. De acordo com o levantamento bibliográfico feito durante a elaboração desta tese, trata-se da primeira vez que o FVN é avaliado em três níveis (ápice, médio e base) e o resultado da área é dado

pela média aritmética entre os dois lados, o que confere originalidade ao projeto.

A morfologia do ápice prostático não apresentou correlação com a recuperação da PS no presente trabalho. Até o momento, não foram identificados trabalhos que tenham tentado correlacionar essas duas variáveis. Diversos autores encontraram correlação entre MAP e IU(84, 85).

A tentativa de correlacionar PS e MAP parte da suposição de que ápices complexos, principalmente aqueles que avançam muito sobre a uretra prostática, seriam de mais difícil dissecção, ocasionando maior taxa de lesão da porção apical do FVN com consequente DE pós-operatória. Esta observação não foi confirmada pelos resultados do presente trabalho.

A comparação entre AVS na RNMp pré-operatória e status da PS pós-operatória concluiu que os pacientes com AVS na RNMp pré-operatória têm maior probabilidade de apresentar DE pós-PRAR (p=0,03).

Os pacientes com AVS tendem a serem submetidos a cirurgias mais agressivas, o que levaria o cirurgião a optar por margens cirúrgicas mais amplas. O presente trabalho aponta para uma tendência de se realizar cirurgias mais agressivas e talvez sem a possibilidade de aplicação de todos os artifícios técnicos para preservação de FVN em pacientes com AVS na RNMp pré-operatória.

Mikel e cols. tentaram estabelecer semelhante correlação ao avaliar 1132 pacientes submetidos à PTR, com seguimento médio de 10,6 anos. Concluíram que pacientes com AVS tinham uma chance maior de progressão da doença e também risco aumentado de morte câncer específica, inclusive naqueles pacientes sem acometimento linfonodal (86). Trabalhos

como este motivam as sociedades científicas relacionadas à uro-oncologia a orientarem a não realização de cirurgia poupadora de FVN nos pacientes com doença localmente avançada (87).

5.3- Avaliação pós-operatória baseada em dados do exame anatomopatológico

A DLN deriva-se de um cálculo que leva em consideração o PSA total, o peso da próstata e o peso da lesão neoplásica. Foram testados também outros parâmetros já consagrados como PSA total, densidade clássica de PSA, fração da próstata acometida pelo tumor, sinais patológicos de EEP, graduação da ISUP, peso da próstata, volume da próstata e peso da lesão.

A graduação patológica, segundo os critérios da ISUP, apresentou correlação estatisticamente significativa quando consideramos o desfecho RB. Outros autores também identificaram a graduação patológica como preditor de RB(88).

Recentemente, Venclovas *et al*. avaliaram a taxa de RB em 1754 homens que foram submetidos à PTR e concluíram que a graduação segundo ISUP é o fator preditor mais importante para RB em pacientes de alto risco(89).

A presença de EEP na peça cirúrgica também foi considerada um fator preditor de RB pelo presente estudo ($p<0,001$). Este resultado está de acordo com o concluído por outros autores. Abdel *et al*. relataram que a

presença de sinais de EEP é fator preditivo de RB em pacientes submetidos à PRAR(90).

A presença de margens cirúrgicas positivas e recorrência bioquímica mostraram-se fortemente correlacionadas (p<0,001). Pompe *et al*. corroboram os dados encontrados(91).

O valor do PSA total foi confirmado como preditor independente de RB, tanto na análise univariada quando na regressão logística múltipla. Este resultado encontra amplo respaldo na literatura(90).

A densidade clássica de PSA apresentou correlação estatística altamente significativa (p=0,005) com RB, dado também referido por diversos autores (68, 92, 93).

Hashimoto *et al*. avaliaram 784 pacientes submetidos à PRAR. Seus dados sugerem que a densidade de PSA é um fator preditor independente de RB em pacientes submetidos a tratamento com intuito curativo (94).

O peso prostático, obtido por meio de informações contidas no exame anatomopatológico, não apresentou correlação estatisticamente significativa com RB (p=0,47). Entretanto, Moschini *et al*. relataram que pacientes de risco intermediário apresentando próstatas de volume menores têm maior propensão a desenvolverem RB. Os autores avaliaram 5.637 pacientes(95).

O peso da lesão neoplásica, contido no relatório do exame anatomopatológico, correlacionou-se, de forma significativa, com a RB (p=0,03). Essa associação é corroborada por Dere *et al.*(96).

A porção da próstata envolvida pelo tumor, dado em porcentagem, esteve significativamente associada à RB no presente trabalho (p= 0,02). De la Roca *et al.* (100) relataram fato semelhante.

5.3.1- Densidade de PSA da lesão neoplásica: um novo parâmetro

Um dos objetivos do presente estudo foi testar se um novo parâmetro, a DLN, teria a capacidade de se tornar um novo preditor de RB em pacientes submetidos à PRAR. Outros autores já tentaram usar derivações da densidade de PSA(97), entretanto não foram encontrados estudos que tivessem utilizado os mesmos critérios utilizados neste protocolo. Trata-se, portanto, de um parâmetro original.

A DLN é uma estimativa do aumento da concentração de PSA provocado por grama da lesão neoplásica. É uma tentativa de se levar em consideração que possam existir lesões pequenas, porém com capacidade de provocar uma relativa alta produção de PSA, ou mesmo lesões neoplásicas grandes que não provoquem a elevação de PSA de maneira significativa. Estas seriam, a princípio, menos agressivas, enquanto aquelas teriam maior poder de provocar uma evolução clinicamente desfavorável.

Propõe-se, também, com esse modelo de cálculo, corrigir parte das distorções que ocorrem, por exemplo, em pacientes que possuem lesões pouco diferenciadas e produção insignificante de PSA, o que faria com que pacientes com esse perfil tivessem sua doença subestimada.

Os resultados apresentados revelam que o novo parâmetro proposto tem correlação de significância estatística com o desfecho RB, tanto

em análise univariada quanto em regressão logística múltipla. A aplicabilidade clínica desse novo parâmetro estaria na seleção de pacientes com maior risco de RB. Nestes pacientes, seria considerada, mais seriamente, a realização de tratamentos adjuvantes em vez de aguardar o paciente apresentar RB para administrar terapias de resgate.

Este trabalho tem como principais limitações o fato de ser retrospectivo e as imagens de ressonância serem originalmente provenientes de mais de um local. Portanto, trabalhos principalmente prospectivos seriam necessários para sedimentar a tese proposta.

6. Conclusão

6- CONCLUSÃO

A presença de contato significativo entre lesão tumoral e cápsula prostática na ressonância nuclear magnética da próstata pré-operatória tem a capacidade de predizer recidiva bioquímica em pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô.

A presença de sinais de acometimento de vesículas seminais e a espessura dos feixes vasculonervosos na ressonância nuclear magnética da próstata pré-operatória têm a capacidade de predizer a recuperação da função erétil em pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô.

A densidade de PSA da lesão neoplásica é fator preditor de recorrência bioquímica em pacientes submetidos à prostatectomia radical assistida por robô.

7. Referências

7- REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. World J Urol. 2012;30(2):195-200.
3. (INCA) INdCJAGdS. Estimativa de Câncer no Brasil, 2016 2016 [Available from: http://www.inca.gov.br/dncc.
4. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo. 1994;8(3):439-43.
5. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. Acta Med Indones. 2016;48(3):228-38.
6. Bashir MN. Epidemiology of Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(13):5137-41.
7. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. Cancer Causes Control. 2016;27(9):1049-58.
8. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2016;16(1):845.
9. Khan S, Thakkar S, Drake B. Smoking history, intensity, and duration and risk of prostate cancer recurrence among men with prostate cancer who received definitive treatment. Ann Epidemiol. 2019;38:4-10.
10. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2017;71(4):630-42.
11. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. Jama. 2017;317(24):2532-42.
12. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.
13. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. Lancet Oncol. 2017;18(7):849-51.
14. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 2005;173(6):1938-42.
15. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ, Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. J Urol. 2004;172(2):512-4.
16. Ganie FA, Wanie MS, Ganie SA, Lone H, Gani M, Mir MF, et al. Correlation of transrectal ultrasonographic findings with histo pathology in prostatic cancer. J Educ Health Promot. 2014;3:38.

17. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. Eur Urol. 2010;57(4):551-8.
18. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalapparambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. Radiographics. 2003;23(2):341-58.
19. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol. 2014;43(11):1503-13.
20. Mankoff DA, Katz SI. PET imaging for assessing tumor response to therapy. J Surg Oncol. 2018;118(2):362-73.
21. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(6):1014-24.
22. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. Nat Rev Urol. 2016;13(4):226-35.
23. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016;70(6):926-37.
24. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol. 2016;69(1):16-40.
25. Futterer JJ. MR imaging in local staging of prostate cancer. Eur J Radiol. 2007;63(3):328-34.
26. Jordan EJ, Fiske C, Zagoria RJ, Westphalen AC. Evaluating the performance of PI-RADS v2 in the non-academic setting. Abdom Radiol (NY). 2017;42(11):2725-31.
27. van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. World J Urol. 2014;32(4):847-58.
28. Labra A, Gonzalez F, Silva C, Franz G, Pinochet R, Gupta RT. MRI/TRUS fusion vs. systematic biopsy: intra-patient comparison of diagnostic accuracy for prostate cancer using PI-RADS v2. Abdom Radiol (NY). 2020.
29. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
30. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. Urology. 2016;96:1-7.
31. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375(15):1415-24.
32. Garisto JD, Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer: How to Do It Right. Oncology (Williston Park). 2017;31(5):333-40, 45.
33. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol. 2014;65(1):124-37.
34. Blanchard P, Briganti A, Bossi A. Re: Christopher J.D. Wallis, Refik Saskin, Richard Choo, et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2016;70:21-30. Eur Urol. 2016;70(1):e15-e6.
35. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. Urol Int. 2014;93(4):373-83.

36. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, Briganti A, Crook J, Henry A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. Eur J Cancer. 2015;51(16):2345-67.
37. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2015;19(49):1-490.
38. Garisto J, Bertolo R, Wilson CA, Kaouk J. The evolution and resurgence of perineal prostatectomy in the robotic surgical era. World J Urol. 2019.
39. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate. 1983;4(5):473-85.
40. Mottrie A, Ficarra V. Can robot-assisted radical prostatectomy still be considered a new technology pushed by marketers? The IDEAL evaluation. Eur Urol. 58. Switzerland2010. p. 525-7.
41. Mottrie A, Gallina A, De Wil P, Thuer D, Novara G, Ficarra V. Balancing continence function and oncological outcomes during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). BJU Int. 2011;108(6 Pt 2):999-1006.
42. Nilsson AE, Carlsson S, Jonsson NM, Onelov E, Steineck G, Wiklund NP. Erectile function after robotic nerve sparing and semi-sparing of the neurovascular bundles. J Robot Surg. 2007;1(3):191-5.
43. Lee SH, Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, Rha KH. Robot-assisted radical prostatectomy has lower biochemical recurrence than laparoscopic radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis. Investig Clin Urol. 2017;58(3):152-63.
44. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, Erturk E, Patel HR. Robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? BJU Int. 2005;96(1):39-42.
45. Jain S, Gautam G. Robotics in urologic oncology. J Minim Access Surg. 2015;11(1):40-4.
46. Pelekanou V, Castanas E. Androgen Control in Prostate Cancer. J Cell Biochem. 2016;117(10):2224-34.
47. Ostergren PB, Kistorp C, Fode M, Bennedbaek FN, Faber J, Sonksen J. Metabolic consequences of gonadotropin-releasing hormone agonists vs orchiectomy: a randomized clinical study. BJU Int. 2019;123(4):602-11.
48. Liao Y, Liu Y, Xia X, Shao Z, Huang C, He J, et al. Targeting GRP78-dependent AR-V7 protein degradation overcomes castration-resistance in prostate cancer therapy. Theranostics. 2020;10(8):3366-81.
49. Barata PC, Sartor AO. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or. Cancer. 2019;125(11):1777-88.
50. Haas M, Gunzel K, Miller K, Hamm B, Cash H, Asbach P. Is the Ellipsoid Formula the New Standard for 3-Tesla MRI Prostate Volume Calculation without Endorectal Coil? Urol Int. 2017;98(1):49-53.
51. Guneyli S, Ward E, Peng Y, Nehal Yousuf A, Trilisky I, Westin C, et al. MRI evaluation of benign prostatic hyperplasia: Correlation with international prostate symptom score. J Magn Reson Imaging. 2017;45(3):917-25.
52. von Bodman C, Matsushita K, Savage C, Matikainen MP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Recovery of urinary function after radical prostatectomy: predictors of urinary function on preoperative prostate magnetic resonance imaging. J Urol. 2012;187(3):945-50.
53. McEvoy SH, Raeside MC, Chaim J, Ehdaie B, Akin O. Preoperative Prostate MRI: A Road Map for Surgery. AJR Am J Roentgenol. 2018;211(2):383-91.
54. Jo JK, Hong SK, Byun SS, Zargar H, Autorino R, Lee SE. Urinary Continence after Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: The Impact of Intravesical Prostatic Protrusion. Yonsei Med J. 2016;57(5):1145-51.

55. Kwon T, Lee C, Jung J, Kim CS. Neurovascular bundle size measured on 3.0-T magnetic resonance imaging is associated with the recovery of erectile function after robot-assisted radical prostatectomy. Urol Oncol. 2017;35(9):542.e11-.e17.
56. Lee H, Kim K, Hwang SI, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, et al. Impact of prostatic apical shape and protrusion on early recovery of continence after robot-assisted radical prostatectomy. Urology. 2014;84(4):844-9.
57. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. Eur Urol. 2015;67(3):569-76.
58. Mehralivand S, Shih JH, Harmon S, Smith C, Bloom J, Czarniecki M, et al. A Grading System for the Assessment of Risk of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Multiparametric MRI. Radiology. 2019;290(3):709-19.
59. Kongnyuy M, Sidana A, George AK, Muthigi A, Iyer A, Ho R, et al. Tumor contact with prostate capsule on magnetic resonance imaging: A potential biomarker for staging and prognosis. Urol Oncol. 2017;35(1):30.e1-.e8.
60. Purysko AS, Rosenkrantz AB, Barentsz JO, Weinreb JC, Macura KJ. PI-RADS Version 2: A Pictorial Update. Radiographics. 2016;36(5):1354-72.
61. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. Eur Urol. 2015;67(4):619-26.
62. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. J Surg Oncol. 2014;109(8):830-5.
63. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):965-74.
64. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2002;14(4):245-50.
65. Narang GL, Pannell SC, Laviana AA, Huen KHY, Izard J, Smith AB, et al. Patient-reported outcome measures in urology. Curr Opin Urol. 2017;27(4):366-74.
66. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62(3):405-17.
67. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol. 2007;177(2):540-5.
68. Hamada R, Nakashima J, Ohori M, Ohno Y, Komori O, Yoshioka K, et al. Preoperative predictive factors and further risk stratification of biochemical recurrence in clinically localized high-risk prostate cancer. Int J Clin Oncol. 2016;21(3):595-600.
69. Hong SK, Poon BY, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Prostate size and adverse pathologic features in men undergoing radical prostatectomy. Urology. 2014;84(1):153-7.
70. Woo S, Han S, Kim TH, Suh CH, Westphalen AC, Hricak H, et al. Prognostic Value of Pretreatment MRI in Patients With Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(3):597-604.
71. Hamidi N, Atmaca AF, Canda AE, Keske M, Gok B, Koc E, et al. Does Presence of a Median Lobe Affect Perioperative Complications, Oncological Outcomes and Urinary Continence Following Robotic-assisted Radical Prostatectomy? Urol J. 2018;15(5):248-55.

72. Mungovan SF, Sandhu JS, Akin O, Smart NA, Graham PL, Patel MI. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2017;71(3):368-78.
73. Kozminski MA, Palapattu GS, Mehra R, Montgomery JS, Weizer AZ, Skolarus TA, et al. Understanding the relationship between tumor size, gland size, and disease aggressiveness in men with prostate cancer. Urology. 2014;84(2):373-8.
74. Liang YC, Xu N, Wu YP, Chen DN, Wei Y, Xue XY, et al. [Impact of diverse shapes of prostatic apex on positive apical margin rate and biochemical recurrence following laparoscopic radical prostatectomy]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2019;57(3):200-5.
75. Douard A, de la Taille A, Yiou R, Allory Y, Radulescu C, Vordos D, et al. [Prognostic impact of tumors localized at the prostatic apex]. Prog Urol. 2013;23(6):405-9.
76. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. Urology. 2000;55(4):572-7.
77. Hegde JV, Demanes DJ, Veruttipong D, Raince J, Park SJ, Raman SS, et al. Pretreatment 3T multiparametric MRI staging predicts for biochemical failure in high-risk prostate cancer treated with combination high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy. Brachytherapy. 2017;16(6):1106-12.
78. Takeuchi N, Sakamoto S, Nishiyama A, Horikoshi T, Yamada Y, Iizuka J, et al. Biparametric Prostate Imaging Reporting and Data System version2 and International Society of Urological Pathology Grade Predict Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(4):e817-e29.
79. Ward NT, Parsons JK, Levinson AW, Bagga HS, Mettee LZ, Su LM, et al. Prostate size is not associated with recovery of sexual function after minimally invasive radical prostatectomy. Urology. 2011;77(4):952-6.
80. Pettus JA, Masterson T, Sokol A, Cronin AM, Savage C, Sandhu JS, et al. Prostate size is associated with surgical difficulty but not functional outcome at 1 year after radical prostatectomy. J Urol. 2009;182(3):949-55.
81. Huang AC, Kowalczyk KJ, Hevelone ND, Lipsitz SR, Yu HY, Plaster BA, et al. The impact of prostate size, median lobe, and prior benign prostatic hyperplasia intervention on robot-assisted laparoscopic prostatectomy: technique and outcomes. Eur Urol. 2011;59(4):595-603.
82. Lee SE, Hong SK, Han JH, Han BK, Yu JH, Jeong SJ, et al. Significance of neurovascular bundle formation observed on preoperative magnetic resonance imaging regarding postoperative erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Urology. 2007;69(3):510-4.
83. Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, et al. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. Jpn J Clin Oncol. 2004;34(8):463-8.
84. Lee SE, Byun SS, Lee HJ, Song SH, Chang IH, Kim YJ, et al. Impact of variations in prostatic apex shape on early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. Urology. 2006;68(1):137-41.
85. Sallami S. Predictive factors of urinary incontinence after radical prostatectomy: Systematic review. Tunis Med. 2017;95(4):229-35.
86. Mikel Hubanks J, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Houston Thompson R, Rangel LJ, et al. The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. Urol Oncol. 2014;32(1):26.e1-7.
87. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2017;71(4):618-29.

88. Murata Y, Tatsugami K, Yoshikawa M, Hamaguchi M, Yamada S, Hayakawa Y, et al. Predictive factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. Int J Urol. 2018;25(3):284-9.
89. Venclovas Z, Jievaltas M, Milonas D. Significance of Time Until PSA Recurrence After Radical Prostatectomy Without Neo- or Adjuvant Treatment to Clinical Progression and Cancer-Related Death in High-Risk Prostate Cancer Patients. Front Oncol. 2019;9:1286.
90. Abdel Raheem A, Chang KD, Alenzi MJ, Ham WS, Han WK, Choi YD, et al. Predictors of biochemical recurrence after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: Analysis of 359 cases with a median follow-up period of 26 months. Int J Urol. 2018;25(12):1006-14.
91. Pompe RS, Bandini M, Preisser F, Marchioni M, Zaffuto E, Tian Z, et al. Contemporary approach to predict early biochemical recurrence after radical prostatectomy: update of the Walz nomogram. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(3):386-93.
92. Narita S, Mitsuzuka K, Tsuchiya N, Koie T, Kawamura S, Ohyama C, et al. Reassessment of the risk factors for biochemical recurrence in D'Amico intermediate-risk prostate cancer treated using radical prostatectomy. Int J Urol. 2015;22(11):1029-35.
93. Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS, Dorey F, deKernion JB, Aronson WJ. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score. J Urol. 2002;168(1):110-5.
94. Hashimoto T, Yoshioka K, Nagao G, Nakagami Y, Ohno Y, Horiguchi Y, et al. Prediction of biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 784 Japanese patients. Int J Urol. 2015;22(2):188-93.
95. Moschini M, Gandaglia G, Suardi N, Fossati N, Cucchiara V, Damiano R, et al. Importance of prostate volume in the stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer. Int J Urol. 2015;22(6):555-61.
96. Dere Y, Altinboga AA, Bal K, Calli A, Ermete M, Sari AA. The Histopathological Parameters Affecting Biochemical Recurrence in Radical Prostatectomies. J Coll Physicians Surg Pak. 2017;27(4):213-7.
97. Ku JH, Moon KC, Cho SY, Kwak C, Kim HH. Serum prostate-specific antigen value adjusted for non-cancerous prostate tissue volume in patients undergoing radical prostatectomy: a new predictor of biochemical recurrence in localized or locally advanced prostate cancer. Asian J Androl. 2011;13(2):248-53.

8- ANEXOS

8.1- Anexo A: Índice Internacional de Função Erétil 5

Escolha apenas uma resposta e utilize a legenda abaixo:
1 = raramente; 2 = às vezes; 3 = aproximadamente 50% das vezes;
4 = na maioria das vezes; 5 = sempre.

NO ÚLTIMO MÊS	RARAMENTE	ÀS VEZES	APROXIMADAMENTE 50% VEZES	NA MAIORIA DAS VEZES	SEMPRE
1. Quando conseguiu atingir a ereção por estimulação sexual, quantas vezes foi suficientemente firme para a penetração?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
2. Quando tentou ter relações sexuais, quantas vezes conseguiu a penetração?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
3. Durante as relações sexuais, quantas vezes conseguiu manter a ereção após a penetração?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
4. Durante as relações sexuais, foi difícil manter a ereção até ao final da atividade sexual?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
5. Como classifica seu grau de confiança em conseguir e manter a ereção?	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

ESCORE TOTAL:

8.2- Anexo B: Questionário da Conferência Internacional em Incontinência Urinária – Versão Curta

NO ÚLTIMO MÊS											
1. Com que frequência você perde urina?	Nenhuma 0 ☐		Uma vez por semana ou menos 1 ☐		Duas ou três vezes por semana 2 ☐		Uma vez ao dia 3 ☐		Diversas vezes ao dia 4 ☐		O tempo todo 5 ☐
2. Gostaríamos de saber a quantidade de urina que você pensa que perde:	Nenhuma 0 ☐		Uma pequena quantidade 2 ☐		Uma moderada quantidade 4 ☐		Uma grande quantidade 6 ☐				
3. Em geral quanto que perder urina atrapalha em sua vida diária? Assinale um número entre zero (não atrapalha) à 10 (atrapalha muito)	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐	8 ☐	9 ☐	10 ☐
ICIQ-SCORE (soma dos resultados 1+2+3)											
4. Quando você perde urina (assinale todas as alternativas que se aplicam à você)	Nunca ☐	Perco antes de chegar ao banheiro ☐	Perco quando tusso ou espirro ☐	Perco quando estou dormindo ☐	Perco quando estou fazendo atividades físicas ☐		Perco quando terminei de urinar e estou me vestindo ☐		Perco sem razão óbvia ☐		Perco o tempo todo ☐
5. Caso apresente perdas de urina (incontinência), responda: Quantos forros você utiliza?	0 ☐		1 ☐	2 ☐	3 ☐		4 ☐		5 ☐		☐ 6 ou mais