JEAN FELIPE PRODOCIMO LESTINGI

Estudo randomizado comparando a linfadenectomia pélvica estendida com a linfadenectomia pélvica limitada em pacientes com câncer de próstata de riscos intermediário e alto submetidos à prostatectomia radical

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

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. William Carlos Nahas

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lestingi, Jean Felipe Prodocimo
Estudo randomizado comparando a linfadenectomia pélvica estendida com a linfadenectomia pélvica limitada em pacientes com câncer de próstata de riscos intermediário e alto submetidos à prostatectomia radical / Jean Felipe Prodocimo Lestingi. -- São Paulo, 2020.

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

Programa de Urologia.

Orientador: William Carlos Nahas.

Descritores: 1.Neoplasias da próstata 2.Ensaio clínico controlado aleatório 3.Excisão de linfonodo 4.Prostatectomia 5.Recidiva 6.Complicações intraoperatórias 7.Complicações pós-operatórias

USP/FM/DBD-047/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esta tese à minha amada esposa, Priscila Riva Lestingi, fiel companheira e parceira em todas as horas, além de compreensiva para entender os momentos de ausência.

Agradecimentos

- Ao meu pai, Dr. João Carlos Edel Lestingi (*in memoriam*), cujos exemplos de fé em Deus, cuidado do ser humano, caráter e dedicação continuam servindo de inspiração em todos os momentos.
- À minha mãe, Sra. Tânia Cristina Prodocimo Lestingi, que renunciou aos seus sonhos para priorizar a criação e a educação de seus filhos.
- À minha família, sempre presente nos momentos de adversidade e de alegria.
- Ao Prof. William Carlos Nahas pela oportunidade, pela orientação e por sempre ter oferecido força, apoio e motivação em toda trajetória deste trabalho.
- Aos Drs. Giuliano Betoni Guglielmetti, Jose Pontes Jr., Rafael Ferreira Coelho, Diogo Assed Bastos por suas inestimáveis contribuições a este trabalho.
- Aos Professores Valdemar Ortiz e Álvaro Sadek Sarkis, cujas sugestões no exame de qualificação enriqueceram este trabalho.
- À enfermeira Sanarelly Pires Adonias Borges de Queiroz por todo suporte técnico ao estudo.
- À Dra. Ines Nobuko Nishimoto por toda ajuda com as análises estatísticas.
- Aos pacientes e seus familiares que aceitaram participar do estudo.

Normalização adotada

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 e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	10
3 MÉTODOS	12
3.1 Desenho do estudo	13
3.2 Participantes	13
3.3 Randomização	14
3.4 Procedimentos	14
3.5 Análise estatística	19
3.6 Financiamento	22
3.7 Registro	22
4 RESULTADOS	23
4.1 Pacientes e tratamentos	24
4.2 Perioperatórios e complicações	28
4.3 Histopatológicos	34
4.4 Oncológicos	39
5 DISCUSSÃO	51
6 CONCLUSÕES	68
7 ANEXOS	70
8 REFERÊNCIAS	76
APÊNDICES	

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA American Society of Anesthesiology

ASCO American Society of Clinical Oncology

AUA American Urological Association

CaP câncer de próstata

CAP College of American Pathologists

EAU European Association of Urology

EUA Estados Unidos da América

FAPESP Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FMUSP Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HC Hospital das Clínicas

HR Hazard-Ratio

IC intervalo de confiança

ICESP Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

ILN invasão linfonodal

ISUP International Society of Urological Pathology

LND linfadenectomia pélvica

LNDPE linfadenectomia estendida

LNDPL linfadenectomia limitada

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

N+, LN+ linfonodos positivos

NA not assessable

PET tomografia por emissão de pósitrons

PR prostatectomia radical

PSA antígeno prostático específico

PSMA antígeno prostático específico de membrana

RBQ recidiva bioquímica

RDT radioterapia

RM ressonância magnética

RR risco relativo

SCE sobrevida câncer específica

SG sobrevida global

SLM sobrevida livre de metástases SLP sobrevida livre de progressão

SLRB sobrevida livre de recorrência bioquímica

TC tomografia computadorizada

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TPA terapia de privação androgênica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínico-demográficas de acordo com a randomização – análise por intenção de tratamento	26
Tabela 2 -	Características clínico-demográficas de acordo com a dissecção linfonodal – análise por protocolo	27
Tabela 3 -	Dados cirúrgicos de acordo com a randomização – análise por intenção de tratamento	29
Tabela 4 -	Dados cirúrgicos de acordo com a dissecção linfonodal – análise por protocolo	30
Tabela 5 -	Complicações pós-operatórias de acordo com o tempo de ocorrência, classificação de Clavien-Dindo e randomização – análise por intenção de tratamento	32
Tabela 6 -	Complicações pós-operatórias de acordo com o tempo de ocorrência, classificação de Clavien-Dindo e dissecção linfonodal – análise por protocolo	33
Tabela 7 -	Características histopatológicas de acordo com a randomização – análise por intenção de tratamento	35
Tabela 8 -	Características histopatológicas de acordo com a dissecção linfonodal – análise por protocolo	36
Tabela 9 -	Resultados oncológicos de acordo com a randomização – análise por intenção de tratamento	40
Tabela 10 -	Resultados oncológicos de acordo com a dissecção linfonodal – análise por protocolo	41
Tabela 11 -	Probabilidade de recidiva bioquímica em 5 anos (%), Risco Relativo e respectivo Intervalo de Confiança de 95% de acordo com variáveis clínico-demográficas – análise por intenção de tratamento	46
Tabela 12 -	Probabilidade de recidiva bioquímica em 5 anos (%), Risco Relativo e respectivo Intervalo de Confiança de 95% de acordo com variáveis histopatológicas – análise por intenção de tratamento	47
Tabela 13 -	Risco Relativo bruto e multivariado com respectivos Intervalos de Confiança de 95% – análise por intenção de tratamento	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama de fluxo CONSORT aplicada a este estudo	25
Figura 2 -	Distribuição em porcentagem de pacientes com linfonodos positivos (pN1) que foram submetidos à linfadenectomia estendida: (A) entre as diferentes áreas dissecadas; (B) metástase exclusivamente em apenas uma área de dissecção; (C) metástase na região ilíaca comum	38
Figura 3 -	Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida livre de recorrência bioquímica para os pacientes de acordo com tipo de dissecção pélvica linfonodal, limitada (azul) ou estendida (preto pontilhado); A: toda coorte; B: subgrupo com biópsia pré-operatória ISUP graus 3-5; análise por intenção de tratamento	42
Figura 4 -	Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida livre de recorrência bioquímica para os pacientes de acordo com tipo de dissecção pélvica linfonodal, limitada (azul) ou estendida (preto pontilhado); A: toda coorte; B: subgrupo com biópsia pré-operatória ISUP graus 3-5; análise por protocolo	43
Figura 5 -	Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida livre de metástases para os pacientes de acordo com tipo de dissecção pélvica linfonodal, limitada (azul) ou estendida (preto pontilhado); análise por intenção de tratamento	44
Figura 6 -	Forest plot (Hazard Ratio bruto) com Intervalo de Confiança de 95% do efeito da dissecção linfonodal na sobrevida livre de recidiva bioquímica dentro de categorias clínico-demográficas e histopatológicas selecionadas; análise por intenção de tratamento	49
Figura 7 -	Forest plot (Hazard Ratio bruto) com Intervalo de Confiança de 95% do efeito da dissecção linfonodal na sobrevida livre de recidiva bioquímica dentro de categorias clínico-demográficas e histopatológicas selecionadas; análise por protocolo	50

Resumo

Lestingi JFP. Estudo randomizado comparando a linfadenectomia pélvica estendida com a linfadenectomia pélvica limitada em pacientes com câncer de próstata de riscos intermediário e alto submetidos à prostatectomia radical [Tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo": 2020.

CONTEXTO. O papel da linfadenectomia pélvica estendida (LNDPE) no tratamento cirúrgico de pacientes com câncer de próstata (CaP) permanece controverso, principalmente pela falta de ensaios clínicos randomizados. MÉTODOS. Neste estudo randomizado controlado de fase 3. homens recém-diagnosticados com CaP de risco intermediário ou de alto risco, clinicamente localizados, que escolheram a cirurgia como abordagem terapêutica foram tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Brasil. Os participantes foram designados aleatoriamente (1:1) para uma dissecção estendida (LNDPE) ou dissecção limitada de linfonodos pélvicos (LNDPL) durante a prostatectomia radical (PR). A LNDPL incluiu a cadeia obturadora bilateralmente, enquanto que a LNDPE incluiu as cadeias obturadora, ilíaca externa, ilíaca interna, ilíaca comum e pré-sacral, bilateralmente. O objetivo primário foi a sobrevida livre de recorrência bioquímica (SLRB) e os objetivos secundários foram a sobrevida livre de metástase (SLM), sobrevida câncer específica (SCE), achados histopatológicos e taxa de complicações. Este estudo foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov, sob número NCT01812902. RESULTADOS. Entre maio de 2012 e dezembro de 2016, 300 homens foram recrutados, dos quais 150 foram aleatoriamente designados para LNDPE e 150 para LNDPL. A mediana de seguimento foi de 54,3 meses. A LNDPE detectou 4,9 vezes mais metástases linfonodais (16,8% [n = 25] no grupo LNDPE vs. 3,4% [n = 5] no grupo LNDPL, p <0,001). A mediana de SLRB foi de 61,4 meses no grupo LNDPL e não foi alcançada no grupo LNDPE (HR 0,91; IC 95% 0,63-1,32; p = 0,623). A mediana de SLM não foi alcançada nos dois grupos (HR 0,57; IC 95% 0,17-1,8; p = 0,345). Os dados da SCE não estavam disponíveis porque nenhum paciente morreu de câncer de próstata antes da data de corte. Na análise por intenção de tratamento, a LNDPE aumentou o tempo operatório, a perda estimada de sangue, o tempo de internação, a taxa de transfusão e a incidência de complicações durante os primeiros 90 dias de pós-operatório, de acordo com a escala de Clavien-Dindo. Na análise exploratória de subgrupos, os pacientes com biópsia pré-operatória da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP), graus 3-5, alocados na LNDPE, apresentaram melhora na SLRB (HR 0,33, IC 95% 0,14-0,74, interação p <0,001). CONCLUSÕES. A LNDPE não está associada a uma melhora na recorrência bioquímica entre homens submetidos à PR para CaP localizado de riscos intermediário e alto. A LNDPE está associada a um melhor estadiamento tumoral e a um aumento

das taxas de complicações. Análises exploratórias de subgrupos sugerem que a biópsia pré-operatória ISUP 3, 4 ou 5 pode estar associada a uma melhora na SLRB para pacientes submetidos a LNDPE.

Descritores: Neoplasias da Próstata; Ensaio Clínico Controlado Aleatório; Excisão de Linfonodo; Prostatectomia; Recidiva; Complicações Intraoperatórias; Complicações Pós-Operatórias.

Abstract

Lestingi JFP. Extended versus limited pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: a randomized controlled trial [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Background: The role of extended pelvic lymph node dissection (EPLND) in the surgical management of prostate cancer (PCa) patients remains controversial, mainly because of lack of randomized controlled trials (RCT). Methods: In this randomized controlled phase 3 study, men with newly diagnosed clinically localized intermediate- or high-risk PCa who had chosen surgery as their treatment approach were enrolled from Sao Paulo State Cancer Institute, Brazil. Participants were randomly assigned (1:1) to have either extended (EPLND) or limited pelvic lymph node dissection (LPLND) at radical prostatectomy (RP). LPLND included the obturator chain bilaterally, whereas EPLND involved included obturator, external-, internal-, commoniliac and pre-sacral chains bilaterally. The primary endpoint was biochemical recurrence-free survival (BRFS) and the secondary outcomes were (MFS), metastasis-free survival cancer-specific survival (CSS), histopathologic findings and complications. This trial was registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01812902. Findings: Between May 2012 and December 2016, 300 men were enrolled, of which 150 were randomly assigned to EPLND and 150 to LPLND. Median follow-up was 54.3 months. EPLND detected 4.9 times more lymph node metastases (16.8% [n=25] in the EPLND group vs. 3.4% [n=5] in the LPLND group, p<0.001). The median BRFS was 61.4 months in the LPLND group and not reached in the EPLND group (HR 0.91; 95% CI 0.63-1.32; p=0.623). The median metastasis-free survival was not reached in both groups (HR 0.57; 95% CI 0.17-1.8; p=0.345). CSS data were not available because no patient died from prostate cancer prior to the cutoff date. In an intention-to-treat analysis, EPLND increased operative time, estimated blood loss, length of hospital stays, transfusion rate and incidence of complications during the first 90 postoperative days according to Clavien-Dindo scale. In exploratory subgroup analysis, patients with preoperative biopsy International Society of Urological Pathology (ISUP) grades 3-5 who were allocated to EPLND had improved BRFS (HR 0.33, 95% CI 0.14-0.74, interaction p<0.001). Conclusions: EPLND is not associated with an improvement in biochemical recurrence among men undergoing RP for intermediate- and high-risk localized PCa. EPLND is associated with better tumor staging and increased complication rates. Exploratory subgroup analyses suggest that preoperative ISUP 3, 4 or

5 biopsy may be associated with an improvement in BRFS for patients undergoing EPLND.

Descriptors: Prostatic Neoplasms; Randomized Controlled Trial; Lymph Node Excision; Prostatectomy; Recurrence; Intraoperative Complications; Postoperative Complications.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Atualmente o câncer de próstata (CaP) é a neoplasia maligna não cutânea mais comum e a segunda causa de morte por câncer em homens nos países ocidentais ⁽¹⁾. De acordo com o Ministério da Saúde e o Instituto Nacional do Câncer, a estimativa de novos casos de CaP nos homens brasileiros para o ano de 2020 é de 65.840.

Embora existam controvérsias, sabe-se que com o advento do antígeno prostático específico (PSA) e dos programas de rastreamento, houve uma mudança no estadio em que estes tumores eram diagnosticados. Atualmente, são mais frequentes os casos de tumor órgão confinado, passíveis de cura com o tratamento cirúrgico ou radioterapia, em contraposição à preponderância, no passado, de tumores localmente avançados. Embora a maioria dos CaP diagnosticados atualmente nos Estados Unidos da América (EUA) sejam estadio T1c (Anexo A – Estadiamento TNM – AJCC ⁽²⁾), cerca de 10 a 20% dos casos ainda apresentam doença localmente avançada ou metástase linfonodal no momento do diagnóstico ⁽¹⁾.

O CaP pode disseminar-se tanto por via hematogênica, situação em que o sítio preferencial é o esqueleto axial, quanto por via linfática, sendo a drenagem primária representada pelos linfonodos obturatórios e ilíacos (3). O acometimento do esqueleto axial é definido por cintilografia óssea e exames de imagem, como a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC), com boa acurácia.

A maior dificuldade reside na avaliação do acometimento linfonodal pois, apesar dos recentes avanços nas técnicas de imagem, a sensibilidade da TC e da RM na detecção de metástases linfonodais aproxima-se de insuficientes 35% ⁽⁴⁾. Estes exames avaliam principalmente o tamanho e a forma dos linfonodos, sendo considerados suspeitos os linfonodos maiores do que 1 cm. Entretanto, o aumento linfonodal pode também ocorrer por processos reacionais benignos.

Outros exames funcionais como a RM com nano partículas linfotrópicas ou a Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons (PET-TC) com [11C]Colina ou [68Ga]PSMA (antígeno prostático específico de membrana) ainda não são padronizados nem disponíveis na maioria dos serviços, e o papel destas novas técnicas no estadiamento do CaP ainda não está claro ⁽⁴⁾. Perera *et al.* demonstraram em uma revisão sistemática e meta-análise recente que o PET [68Ga]PSMA melhorou a detecção de metástases na recidiva bioquímica (RBQ), particularmente em níveis de PSA menores ou iguais a 0,5 ng/ml, mas que esta modalidade de imagem no cenário de estadiamento primário ainda é controversa devido à escassez dos dados ⁽⁵⁾.

A linfadenectomia se tornou parte da prostatectomia radical (PR) retropúbica desde que a operação moderna se popularizou na década de 1980 por Walsh ⁽⁶⁾. Tradicionalmente os limites de dissecção da linfadenectomia pélvica (LND) para CaP resumem-se aos linfonodos existentes nas fossas obturatórias, denominada linfadenectomia pélvica limitada (LNDPL). Entretanto, o CaP não segue um padrão de disseminação predeterminado e constante. Dados da literatura mostram, não raramente, a

existência de metástases linfonodais em áreas não abrangidas pela LND clássica ou padrão, que inclui as cadeias obturatória e ilíaca externa: até 50% das metástases linfonodais localizam-se ao longo da artéria ilíaca interna, uma área que normalmente não é dissecada na LND clássica (3, 7-11).

Séries retrospectivas demonstraram ainda que a taxa de linfonodos pélvicos invadidos em pacientes com CaP é diretamente proporcional à extensão da LND, isto é, quanto mais linfonodos dissecados, maior será a quantidade de linfonodos acometidos, denotando a importância da realização da linfadenectomia pélvica estendida (LNDPE) (7, 10, 12-17). Sobre os resultados anatomopatológicos encontrados com a LNDPE, Heidenreich *et al.* (15) encontraram duas vezes mais linfonodos acometidos em comparação à LND padrão (26% vs. 12%, p<0,03). Similarmente, Touijer *et al.* (17) demonstraram uma taxa 2,8 vezes maior de invasão linfonodal (ILN) por CaP quando era realizada a LNDPE ao invés da clássica (11,4% vs. 4,1%, p=0,009).

Kazzazi *et al.* ⁽¹⁸⁾ e Salomon *et al.* ⁽¹⁹⁾ mostraram um estadiamento adequado com pelo menos 10 linfonodos dissecados. Entretanto, outros dois estudos indicaram ser necessária a ressecção de pelo menos 20 linfonodos para que o estadiamento do CaP seja adequado, algo similar ao demonstrado na LND do câncer vesical ^(14, 20). Curiosamente, na literatura de câncer de bexiga um maior número de linfonodos foi obtido quando o produto da LND foi enviado em pacotes separados por cadeia vs. em bloco, além de existir uma variabilidade significativa de contagem nodal entre os pacientes, independentemente do estadio do câncer.

Por esses motivos, tem sido preconizado a ampliação da área ganglionar a ser dissecada na LND do CaP e alguns autores propuseram, de modo similar ao recomendado para a bexiga, a realização de LNDPE. Esta, além da cadeia obturatória, incluiria também as cadeias ilíacas externa e interna (12, 17, 21). Outros autores acrescentaram a dissecção das cadeias ilíaca comum e pré-sacral, com o intuito de aprimorar o valor da LNDPE no estadiamento do CaP, caracterizando uma linfadenectomia super-estendida, uma vez que também foi demonstrado a presença de metástases nessas regiões (7, 12, 17, 22). Essa classificação dos tipos de LND foi estabelecida pelo Painel de Especialistas para o *guideline* de CaP da Sociedade Europeia de Urologia (EAU) – Anexo B, 2017 (23).

Porém, ainda existe muita discussão na literatura sobre qual deve ser o modelo da extensão da LND, isto é, mesmo nas dissecções estendidas se discute a necessidade de estender a dissecção às cadeias pré-sacral e ilíaca comum ^(7, 8, 12, 24). Tais dúvidas devem-se ao benefício incerto da LNDPE em termos terapêuticos e pelo potencial aumento de complicações, na medida em que é aumentado o limite de dissecção.

A LNDPE é um procedimento desafiador com taxas de complicações que variam de 2 a 51% ⁽⁴⁾, incluindo por exemplo: aumento do tempo operatório, linfocele, lesão vascular, lesão do nervo obturador e trombose venosa profunda ⁽²⁵⁾. A maior série que comparou eventos adversos dos dois tipos de linfadenectomia com 963 pacientes mostrou 19,8% de complicações na LNDPE contra 8,2% na LND padrão (*odds ratio*: 2,7; p < 0,001); quando analisadas individualmente, apenas a linfocele foi significativamente maior em

pacientes submetidos à dissecção estendida (10,3% vs. 4,6%; *odds ratio*: 2,4; p = 0,02) (25). Por outro lado, Bader *et al.* (7) encontraram apenas 2,8% de complicações que necessitaram prolongar o tempo de internação nos pacientes submetidos à LNDPE. A natureza retrospectiva da maioria dos estudos que avaliaram as complicações da LNDPE é a principal limitação de suas conclusões.

As sobrevidas livre de recidiva bioquímica (SLRB), livre de progressão (SLP), livre de metástases (SLM), específica por CaP (SCE) e global (SG) constituem incertezas em relação ao benefício oncológico da LNDPE, devido a evidência atual ser limitada e pela existência de resultados díspares na literatura. Séries retrospectivas mostraram que pacientes submetidos à LND têm maior SCE quando comparados com pacientes que não fizeram LND. Joslyn et al. (26) analisaram dados do SEER - The Surveillance, Epidemiology and End Results, programa de informação e estatística de câncer dos EUA - e observaram maior SCE em pacientes sem metástase linfonodal que tiveram pelo menos de 10 linfonodos ressecados, sugerindo vantagem da dissecção estendida mesmo nos casos em que ela é negativa. Contudo, por se tratar de série retrospectiva, baseada em banco de dados, sem definição dos limites de dissecção e, considerando também que em média menos de 20 linfonodos foram dissecados, o poder desse resultado é limitado.

Uma associação significativa inversa entre o número de linfonodos removidos e a taxa de RBQ foi relatada em pacientes com linfonodos negativos. Schiavina *et al.* ⁽²⁷⁾ analisaram retrospectivamente 614 pacientes pT2-4N0 que foram submetidos à LND limitada ou estendida e notaram que

os pacientes em que foram retirados mais de 9 linfonodos apresentaram uma RBQ significativamente menor. Em contraposição, DiMarco *et al.* ⁽²⁸⁾ avaliaram retrospectivamente o resultado de 7.036 prostatectomias radicais com LND e não encontraram diferença de SLRB, SLP ou SCE de acordo com o número de linfonodos ressecados, indicando ausência de benefício em ampliação da LND. Porém, os resultados deste estudo são passíveis das mesmas críticas que o de Joslyn et al. ⁽²⁶⁾.

Acredita-se que a vantagem da LNDPE mesmo nos casos negativos se deva à presença de eventuais micro-metástases linfonodais não detectadas na avaliação histológica usual com hematoxilina-eosina (H-E) e que são ressecadas na dissecção estendida. Pagliarulo *et al.* ⁽²⁹⁾ cuidadosamente reexaminaram 3914 linfonodos negativos por imuno-histoquímica em 274 pacientes pT3 e descobriram que 13,3% dos 180 pacientes que foram originalmente definidos como sendo pN0 realmente abrigavam uma metástase ganglionar oculta. Esses pacientes tiveram taxas de sobrevida significativamente piores do que os pacientes que eram verdadeiramente linfonodos negativos e tiveram resultados comparáveis aos pacientes que tinham sido inicialmente diagnosticados como linfonodos positivos. Da mesma forma, Vagnoni *et al.* ⁽³⁰⁾ ao revisarem as lâminas de H-E com técnicas de imuno-histoquímica encontraram micro metástases em 9,3% dos pacientes de risco intermediário ou alto que foram considerados anteriormente como pN0.

Em relação à indicação da LNDPE, sabe-se que nem todos os pacientes com CaP têm o mesmo risco de invasão linfonodal (ILN). Os pacientes de baixo risco (Anexo C – Classificação do risco do CaP de acordo

com D'Amico ⁽³¹⁾), caracterizados por escore de Gleason ≤ 6 e PSA < 10 ng/mL e estadio clínico cT1c ou cT2a têm menos de 8% de chance de apresentar metástase em dissecções extensas de linfonodos ⁽⁴⁾. Isto tem feito com que os consensos da Associação Americana de Urologia (*AUA*) ⁽³²⁾ e da Associação Europeia de Urologia (*EAU*) ⁽³³⁾ recomendem que homens com CaP de baixo risco não precisariam de linfadenectomia. Os mesmos consensos dizem que, para os pacientes de risco intermediário e alto, se fosse indicada a LND esta deveria ser estendida ⁽⁴⁾.

O consenso europeu de 2019 ⁽³³⁾ ainda reforça que: a LND limitada não deve ser realizada; os pacientes de risco intermediário devem ter seus riscos de ILN calculados em nomogramas e, caso este risco for maior de 5%, deve ser feita a LNDPE; nos pacientes de alto risco, recomenda-se a realização de LNDPE ⁽³³⁾.

Sendo assim, o correto estadiamento é fundamental na decisão da terapêutica e na identificação dos pacientes que necessitarão de tratamento adjuvante. A LND permanece hoje como o padrão ouro para a avaliação linfonodal, constituindo o procedimento de estadiamento mais acurado para a detecção de invasão do CaP em linfonodos ⁽⁴⁾.

No entanto, a maior parte da literatura que avaliou os benefícios oncológicos da LNDPE é representada por estudos retrospectivos não controlados e incluíram pacientes que fizeram uso de hormonioterapia ou outros tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes. As complicações com a LNDPE não são avaliadas de maneira uniforme e os resultados publicados são variáveis. Além disso, os estudos existentes não são claros a respeito das

áreas dissecadas e outras vezes também não são uniformes nesses limites. Esse conjunto de observações são responsáveis pelas incertezas ainda vigentes acerca dos reais benefícios terapêuticos da LNDPE, e reforçam a necessidade de estudos prospectivos randomizados bem desenhados para a determinação do papel da LNDPE no tratamento do CaP.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo primário do estudo é comparar a sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB) em 5 anos nos pacientes com câncer de próstata de riscos intermediário e alto randomizados para linfadenectomia estendida vs. limitada.

Os objetivos secundários são comparar na mesma população: a sobrevida livre de metástases (SLM), a sobrevida câncer específica (SCE), os achados histopatológicos e as taxas de complicações.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Neste estudo controlado e randomizado de fase três, pacientes com CaP localizado de riscos intermediário ou alto e indicação de tratamento cirúrgico foram recrutados de maio de 2012 a dezembro de 2016 no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Brasil, um centro de referência oncológica quaternária na América do Sul. Os pacientes recrutados foram randomizados prospectivamente para realizar LND limitada ou LND estendida durante a PR.

3.2 Participantes

Os critérios de inclusão foram: (1) pacientes com CaP e candidatos à prostatectomia radical; (2) expectativa de vida maior do que 10 anos; (3) risco intermediário D'Amico (cT2b e/ou PSA 10-20 ng/mL e/ou escore de Gleason = 7); (4) risco alto D'Amico (> cT2b e/ou PSA > 20 ng/mL e/ou escore de Gleason ≥ 8); (5) concordar em participar do estudo e assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão foram: (1) cirurgia prostática prévia; (2) cirurgia abdominal ou pélvica prévia; (3) metástase óssea; (4) metástase linfonodal; (5) tratamento prévio do CaP – local, hormonal ou radioterápico; (6) presença de outra neoplasia maligna.

Todos os pacientes que participaram do estudo assinaram o TCLE [Apêndice 1 (de maio de 2012 até março de 2015) ou Apêndice 2 (de março de 2015 até dezembro de 2016) devido mudanças no pesquisador principal e orientador da tese (Apêndice 3)] e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local da FMUSP (Apêndice 4 – Protocolo de Pesquisa 096/12).

3.3 Randomização

Os pacientes foram sorteados de acordo com o programa *Research Randomizer*© (http://www.randomizer.org) para serem submetidos à LND estendida ou limitada na proporção 1:1. Este software gerou uma sequência de alocação randômica baseada em sorteio que ficava oculta aos pesquisadores e aos pacientes no momento do recrutamento e alocação. Apenas após os pacientes concordarem em participar e assinar o TCLE, uma terceira pessoa responsável por esta sequência alocava o paciente no grupo da intervenção e sinalizava no prontuário eletrônico que o paciente participava de um protocolo de pesquisa institucional e em qual grupo se encontrava. Uma vez estabelecida a alocação, nenhum dos envolvidos no estudo (pacientes, pesquisadores ou cirurgiões foram mascarados ("cegados").

3.4 Procedimentos

Os pacientes de alto risco (D'Amico) e de risco intermediário desfavorável (Gleason 7 = 4 + 3 – *International Society of Urological Pathology* (ISUP) Grau 3 – ou qualquer Gleason 7 com mais de 63% de fragmentos de

biópsia positivos) foram submetidos a TC abdominal / pélvica ou RM pélvica para estadiamento pré-operatório. Todos os pacientes também foram submetidos à cintilografia óssea para estadiamento pré-operatório.

A PR e a LND foram realizadas usando uma abordagem extraperitoneal retropúbica aberta, exceto em dois pacientes no grupo LNDPL e um paciente no grupo LNDPE que tiveram cirurgias transperitoneais laparoscópicas.

Antes do início do recrutamento, o modelo do LNDPE foi padronizado com os cirurgiões de maneira a uniformizar a dissecção dos linfonodos; esta era feita antes ou após a retirada da próstata, de acordo com a preferência do cirurgião.

O modelo pré-definido da LNDPE envolveu bilateralmente as cadeias: obturatória, ilíaca externa, ilíaca interna, ilíaca comum e pré-sacral, enquanto a LNDPL basicamente foi representada pela cadeia obturatória bilateralmente. Na dissecção estendida, o limite caudal foi a veia circunflexa profunda e o canal femoral, o limite cranial foi o cruzamento do ureter sobre a artéria ilíaca comum, o limite lateral consistiu no nervo gênito-femoral e o limite de dissecção medial foi definido pela gordura peri-vesical. Os limites de cada cadeia linfonodal dissecada são descritos a seguir (34), e cada cadeia foi enviada em separado:

 Região ilíaca comum: cruzamento do ureter, bifurcação das artérias ilíacas interna / externa, músculo psoas, borda medial da artéria ilíaca comum, borda medial da veia ilíaca comum (lado esquerdo), nervo genito-femoral;

- Região pré-sacral: triângulo entre as bordas mediais das artérias ilíacas comuns e linha conectando as bifurcações das artérias ilíacas internas / externas; dorsal: promontório e sacro proximal (S1-S2);
- Região ilíaca externa: bifurcação das artérias ilíacas interna / externa, vasos circunflexos profundos, músculo psoas e nervo gênito-femoral, parte medial dos vasos ilíacos externos;
- Região da fossa obturatória: foi removido todo tecido fibrogorduroso para esqueletizar completamente o nervo obturador;
 veia ilíaca externa, artéria ilíaca interna, assoalho pélvico, nervo obturador;
- Região ilíaca interna: bifurcação das artérias ilíacas interna / externa, assoalho pélvico, parede da bexiga, nervo obturador, borda medial da a. ilíaca interna.

Para tentar diminuir a incidência de linfocele, os vasos linfáticos dos limites principais de cada área de dissecção foram ligados com fios de algodão 2-0, enquanto que os vasos linfáticos entre esses limites principais obliterados com clipes de titânio.

Para diminuir o viés de análise da anatomia-patológica, antes do início do estudo também foi padronizado a análise e a dissecção histológica do material enviado. Os espécimes cirúrgicos de próstata e de linfonodos pélvicos foram fixados em formalina tamponada a 10% e submetidos à avaliação patológica de acordo com o protocolo do *CAP* (College of American

Pathologists) (35) e recomendação da ISUP (36), sendo que cada cadeia linfonodal foi analisada separadamente. Em resumo, a próstata foi pesada e medida. A superfície externa foi pintada com tinta nanguim em diferentes cores para identificar as margens cirúrgicas. As vesículas seminais foram removidas na altura de sua inserção na próstata. A margem apical (uretral distal) e vesical (uretral proximal) foram separadas e realizados cortes transversais. Foram realizados cortes seriados de aproximadamente 4,0 mm a partir do ápice. A glândula prostática foi incluída em sua totalidade, sendo que a porção posterior foi incluída separadamente. Para cada região anatômica, foram descritos: o número de linfonodos e o tamanho do maior linfonodo; em caso de metástase, o tamanho da metástase. Os linfonodos maiores que 10 mm eram incluídos isoladamente na parafina e cortados transversalmente a cada 2 mm, de forma a analisá-los totalmente: os linfonodos menores eram incluídos juntos, mas analisados também integralmente; a gordura restante da cadeia também era incluída totalmente a fim de localizar linfonodos microscópicos. Foram realizados cortes histológicos de 3 micrometros. As lâminas foram coradas com hematoxilina – eosina. Foi realizada imuno-histoquímica em casos selecionados de dúvida diagnóstica nos linfonodos utilizando anticorpos anti-citoqueratina AE1/AE3.

Os dados clínicos foram prospectivamente extraídos por pesquisas usando os registros médicos de prontuário eletrônico. Posteriormente, uma auditoria interna foi realizada por uma enfermeira do ICESP, independente do estudo, dedicada e treinada para checar e validar os dados.

A perda estimada de sangue foi considerada o volume de líquido no aspirador cirúrgico adicionado ao peso de compressas cirúrgicas, descontados o peso seco das compressas e o volume de solução salina utilizada no campo cirúrgico.

As complicações intraoperatórias foram consideradas quaisquer desvios da cirurgia normal, incluindo lesões neurovasculares, lesões de outros órgãos – como ureter ou reto –, hemorragias excessivas que necessitaram de transfusão de sangue e complicações clínicas ou anestésicas. O dreno foi retirado quando tinha um volume de drenagem inferior a 100 mL, a maioria no momento da alta hospitalar.

As complicações pós-operatórias foram relatadas de acordo com as Recomendações das Diretrizes da EAU ⁽³⁷⁾ e classificadas de acordo com a escala de Clavien modificada por Dindo (Anexo D ⁽³⁸⁾). Para análise, foram divididos em dois grupos: acontecendo até 90 dias ou durante todo o acompanhamento. O evento mais grave foi considerado para aqueles que tiveram mais de uma complicação.

Após a cirurgia, as consultas ambulatoriais foram agendadas nos meses 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses; em seguida, anualmente no caso de ausência de RBQ. O PSA sérico foi solicitado nesta mesma programação e a incidência de complicações foi avaliada em cada uma dessas consultas. No caso de RBQ, o paciente era encaminhado novamente para cintilografia óssea e RM ou TC em busca do diagnóstico da progressão da doença.

A RBQ foi definida como uma medida de PSA sérico pós-operatório igual ou superior a 0,2 ng/mL, com um segundo nível sérico confirmatório de PSA ≥ 0,2 ng/mL. Os valores de PSA foram obtidos em apenas um laboratório do ICESP. A persistência bioquímica foi definida como um nível sérico de PSA ≥ 0,2 ng/ml nas 4 semanas após a cirurgia, com um segundo nível sérico confirmatório de PSA ≥ 0,2 ng/ml nas 12 semanas pós-operatórias. A RBQ também incluía os pacientes com persistência bioquímica.

A SLRB foi definida como o tempo entre a cirurgia e o PSA igual ou superior a 0,2 ng/mL. A SLM foi definida como o tempo da cirurgia à detecção de metástases radiográficas. A SCE foi definida como o tempo da cirurgia até a morte causada pelo CaP. O tempo de seguimento considerado foi o período entre a data da cirurgia até a data do óbito ou da última informação (data da última consulta ou do último exame de PSA, por exemplo) quando censurada.

Como protocolo do estudo, definimos a necessidade de ocorrência de RBQ ou de persistência bioquímica para indicar radioterapia (RDT) de resgate e / ou terapia de privação de andrógenos (TPA), porque tanto a RDT adjuvante quanto a TPA poderiam afetar o desfecho primário.

3.5 Análise estatística

O tamanho da amostra foi escolhido para detectar uma melhora na SLRB em 5 anos, de 0,651 no grupo LNDPL para 0,762 no grupo LNDPE, com base em estudos retrospectivos prévios (12, 39). Assim, um tamanho de

amostra de 260 pacientes, 130 pacientes em cada grupo, forneceria 80% de poder com um nível de significância bi-caudal (alfa) de 0,05.

Durante o estudo, para obtermos a renovação anual do benefício da agência de fomento, precisávamos mostrar resultados parciais. Sendo assim, foram realizadas análises interinas em setembro de 2014 (n= 217), apresentada nos congressos anuais *EAU* 2015 (40) e *AUA* 2015 (41); considerando que a diferença foi menor do que o esperado, decidimos aumentar a amostra. O recrutamento cessou com 300 pacientes em dezembro de 2016 após uma segunda análise interina em agosto de 2016 (n = 291) apresentada no Congresso anual de 2017 da *American Society of Clinical Oncology (ASCO* 2017) [DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5018; Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl (May 2017) 5018-5018].

Foram feitas análises por intenção de tratamento e por protocolo. A distribuição de frequências foi utilizada para descrever as variáveis categóricas (número de casos e percentual) e as medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio padrão e variação interquartil entre percentil 25 e percentil 75, respectivamente) para as numéricas.

Para verificar a associação entre randomização (análise por intenção de tratamento) e dissecção linfonodal (análise por protocolo) – estendida vs. limitada – e invasão linfonodal (sim / não) com relação às variáveis categóricas do estudo em tabelas de contingência, o teste de frequências do qui-quadrado foi adotado em tabelas 2x2; quando uma frequência foi menor do que 5 o teste exato de Fisher foi preferido. Para associação entre randomização ou

dissecção linfonodal – estendida vs. limitada –, as medidas de variáveis numéricas foram verificadas através do teste não paramétrico U de Mann-Whitney e, quando a normalidade dos dados foi identificada, o teste t de Student foi aplicado. Para verificar a normalidade dos dados das variáveis numéricas, adotou-se o teste de Shapiro-Wilk.

As probabilidades de sobrevida foram estimadas através da técnica de Kaplan-Meier. O teste log-rank foi usado para comparar os grupos de tratamento.

A descrição dos resultados foi realizada sob considerações das diretrizes do CONSORT (42) para estudos randomizados.

As análises exploratórias dos subgrupos não foram pré-especificadas; foram realizadas utilizando o gráfico Forest, e os *Hazard Ratio (HR)* com intervalo de confiança (IC) de 95% foram estimadas pela regressão de Cox tentando identificar quem poderia se beneficiar da LNDPE. Os subgrupos incluíram características demográficas: idade, PSA, *ISUP* da biópsia, estadio clínico, risco D'Amico, subgrupo de risco intermediário, risco de invasão linfonodal – nomogramas Briganti (43) e MSKCC (44) – e pontuação Capra (45). Os subgrupos também incluíram achados patológicos (*ISUP* da peça final patológica, margem positiva, invasão linfonodal e volume tumoral). Os subgrupos tiveram categorias dicotomizadas relevantes na literatura oncológica ou baseadas nos resultados deste estudo (mediana).

Utilizando-se desses mesmos subgrupos, foram feitas também análises univariadas onde se estimou o Risco Relativo (RR) com seu

respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% pelo modelo de regressão de COX para ocorrência de recidiva bioquímica. Os fatores prognósticos independentes foram estimados através do modelo de regressão COX multivariado. Para a análise multivariada considerou-se nível de significância de 10% para inclusão das variáveis ao modelo através da técnica *Stepwise: Backward Selection*.

O programa para computadores STATA versão 10.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas, e em toda a análise o *p* foi considerado significativo quando menor ou igual a 0,05 (95% de confiabilidade).

3.6 Financiamento

O estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Apêndice 5 – termo de outorga processo n. 2012/50018-0). O papel do patrocinador do estudo foi o de fornecer suprimentos para os procedimentos cirúrgicos.

3.7 Registro

O estudo foi registrado no site ClinicalTrials.gov, sob o número NCT01812902. O estudo também foi registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE – 00551912.0.0000.0065.

4 RESULTADOS

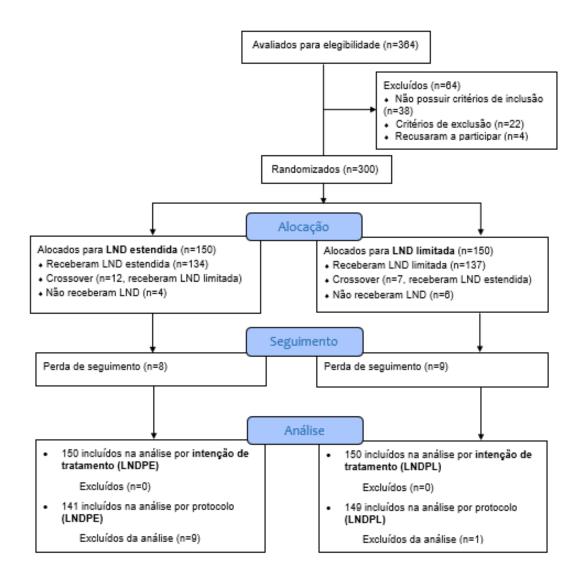
4 RESULTADOS

4.1 Pacientes e tratamento

Entre maio de 2012 e dezembro de 2016, 364 homens eram elegíveis para participar do estudo, mas 64 foram excluídos: não preenchiam os critérios de inclusão (n = 38), apresentavam critérios para exclusão (n = 22) ou não aceitaram participar (n = 4). Portanto, 300 pacientes foram recrutados, dos quais 150 foram alocados para o grupo LNDPE e 150 foram alocados para o grupo LNDPL. No grupo LNDPE, 134 receberam a LND estendida, 12 receberam a LND limitada e quatro não receberam a LND. No grupo LNDPL, 137 receberam a LND limitada, sete receberam a LND estendida e seis não receberam a LND (Figura 1).

A execução cruzada ou nenhuma execução para o tipo randomizado de LND (n = 29) deveu-se a: desinformação de qual grupo o paciente pertencia (n = 7 no grupo LNDPE e n = 10 no grupo LNDPL); decisão médica intraoperatória pessoal com base nos achados intraoperatórios do paciente ou dificuldade técnica (n = 5 no grupo LNDPE e n = 3 no grupo LNDPL); ou falta de condições clínicas que exigissem abreviação do tempo cirúrgico (n = 4 no grupo LNDPE).

As características demográficas foram bem equilibradas entre os dois grupos (Tabelas 1 e 2).



LND: Linfadenectomia pélvica

LNDPE: Linfadenectomia pélvica estendida LNDPL: Linfadenectomia pélvica limitada

Figura 1 - Diagrama de fluxo CONSORT (42) aplicada ao estudo

Tabela 1 - Características clínico-demográficas de acordo com a randomização – análise por intenção de tratamento

	LNDPE	LNDPL
Número de pacientes	150	150
Idade	63,4 (59,1-67)	63 (58,8-67,3)
IMC (Kg/m ²)*	27,2 (24,3-29,4)	27,7 (24,9-30,6)
Classificação ASA		
1	54 (36)	49 (32,7)
2-3	96 (64)	101 (67,3)
Classificação Charlson		
0	114 (76)	114 (76)
≥ 1	36 (24)	36 (24)
PSA (ng/mL)	10,5 (6,5-17)	10,4 (6,9-13,9)
Classificação pré-operatória Gleason †		
6 [ISUP 1]	55 (36,9)	54 (36,2)
7 (3+4) [ISUP 2]	63 (42,3)	57 (38,3)
7 (4+3) [ISUP 3]	18 (12,1)	19 (12,7)
8 (4+4, 5+3) [ISUP 4]	8 (5,4)	13 (8,7)
9 (4+5, 5+4) [ISUP 5]	5 (3,4)	6 (4,0)
Estadio clínico ‡		
T1	82 (56,5)	76 (52,1)
T2	31 (21,4)	33 (22,6)
Т3	32 (22,1)	37 (25,3)
Risco intermediário D'Amico	93 (62)	95 (63,3)
Alto risco D'Amico	57 (38)	55 (36,7)
Risco de invasão linfonodal (nomograma Briganti (43), porcentagem ±	10,8 (16,7)	12,2 (17,6)
Risco de invasão linfonodal (nomograma MSKCC (44), porcentagem **	11,1 (15,4)	12,2 (16,2)
Classificação Capra (45) ††	4,2 (1,7)	4,3 (1,9)

Dados são mediana (VIQ) ou n (%), exceto risco de invasão linfonodal (nomogramas Briganti e MSKCC) e classificação Capra que são média (DP). LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; VIQ: variação interquartil, percentil 25 — percentil 75; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; *ASA: American Society of Anesthesiology*; PSA: antígeno prostático específico; *ISUP: International Society of Urological Pathology; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.* Números diferem principalmente pela falta de dados entre algumas variáveis. *Para IMC, 290 no total; 146 no grupo LNDPE e 144 no grupo LNDPL. †Para classificação pré-operatória Gleason, 298 no total, 149 em cada grupo. ‡ Para estadio clínico, 291 no total; 145 no grupo LNDPE e 146 no grupo LNDPL. ± Para risco de invasão linfonodal (nomograma Briganti), 285 no total; 141 no grupo LNDPE and 144 no grupo LNDPL. ** Para risco de invasão linfonodal (nomograma MSKCC), 274 in total; 136 no grupo LNDPE e 138 no grupo LNDPL. †† Para classificação Capra, 278 no total; 138 no grupo LNDPE e 140 no grupo LNDPL.

Tabela 2 - Características clínico-demográficas de acordo com a dissecção linfonodal – análise por protocolo

	LNDPE	LNDPL
Número de pacientes	141	149
Idade	63,9 (59,8-66,9)	62,9 (58,6-67,7)
IMC (Kg/m²)*	27,2 (24,3-29,4)	27,8 (25,1-30,8)
Classificação ASA		
1	53 (37,6)	44 (29,5)
2-3	88 (62,4)	105 (70,5)
Classificação Charlson		
0	107 (75,9)	114 (76,5)
≥ 1	34 (24,1)	35 (23,5)
PSA (ng/mL)	10,9 (7,2-17,3)	10,2 (6,8-13,91)
Classificação pré-operatória Gleason †		
6 [ISUP 1]	50 (35,7)	52 (35,1)
7 (3+4) [ISUP 2]	59 (42,1)	59 (39,9)
7 (4+3) [ISUP 3]	15 (10,7)	21 (14,2)
8 (4+4, 5+3) [ISUP 4]	11 (7,9)	10 (6,8)
9 (4+5, 5+4) [ISUP 5]	5 (3,6)	6 (4,0)
Estadio clínico ‡		
T1	44 (33,3)	54 (37,8)
T2	74 (56,1)	76 (53,1)
Т3	14 (10,6)	13 (9,1)
Risco intermediário D'Amico	84 (59,6)	98 (65,8)
Alto risco D'Amico	57 (40,4)	51 (34,2)
Risco de invasão linfonodal (nomograma Briganti ⁽⁴²⁾), porcentagem ±	12,6 (19)	10,8 (15,7)
Risco de invasão linfonodal (nomograma MSKCC ⁽⁴³⁾), porcentagem **	12,8 (17,4)	11,1 (14,6)
Classificação Capra (44) ††	4,4 (1,8)	4,3 (1,8)

Dados são mediana (VIQ) ou n (%), exceto risco de invasão linfonodal (nomogramas Briganti e MSKCC) e classificação Capra que são média (DP). LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; VIQ: variação interquartil, percentil 25 – percentil 75; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; ASA: American Society of Anesthesiology; ISUP: International Society of Urological Pathology; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Números diferem principalmente pela falta de dados entre algumas variáveis. *Para IMC, 281 no total; 137 no grupo LNDPE e 144 no grupo LNDPL. †Para classificação pré-operatória Gleason, 288 no total, 140 no grupo LNDPE e 148 no grupo LNDPL. ‡ Para estadio clínico, 275 no total; 132 no grupo LNDPE e 143 no grupo LNDPL. ± Para risco de invasão linfonodal (nomograma Briganti), 276 no total; 132 no grupo LNDPE and 144 no grupo LNDPL. ** Para risco de invasão linfonodal (nomograma MSKCC), 266 in total; 127 no grupo LNDPE e 139 no grupo LNDPL. †† Para classificação Capra, 270 no total; 129 no grupo LNDPE e 141 no grupo LNDPL.

4.2 Perioperatórios e complicações

A LNDPE aumentou significativamente: o tempo mediano operatório em 53 minutos, a mediana de perda de sangue estimada em 150 mL, o tempo mediano de internação hospitalar em um dia e o tempo mediano para retirada do dreno em um dia (Tabelas 3 e 4).

A taxa de transfusão de sangue foi maior no grupo LNDPE. Esta diferença não foi estatisticamente significante na análise por intenção de tratamento, apenas mostrou uma "tendência" de precisar de mais transfusão. Entretanto, na análise por protocolo, esta diferença tornou-se significativa. A principal complicação intraoperatória foi o sangramento; não houve diferença entre os grupos em relação a outras complicações intraoperatórias (Tabelas 3 e 4).

	LNDPE	LNDPL	Valor <i>P</i>
	215 (181-255)	162 (135-195)	< 0,001*
Tempo operatório, minutos	(n = 149)	(n = 148)	
Porda canquínoa octimada, mi	750 (500-1100)	600 (350-800)	< 0,001*
Perda sanguínea estimada, mL	(n = 147)	(n = 149)	
Transfusão canquínos pacientes	7 (4,7)	1 (0,7)	0,067**
Transfusão sanguínea, pacientes	(n = 150)	(n = 150)	
Tompo do interpação, dias	2 (2-4)	1 (1-2)	< 0,001*
Tempo de internação, dias	(n = 150)	(n = 150)	
Tompo para a rotirada do drono, dias	2 (1-4)	1 (1-2)	< 0,001*
Tempo para a retirada do dreno, dias	(n = 147)	(n = 144)	
Compliancãos introprovetários t	9 (6,2)	6 (4)	0,381***
Complicações intraoperatórias †	(n = 150)	(n = 150)	

Dados são mediana (VIQ) ou n (%). LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; VIQ: variação interquartil, percentil 25 – percentil 75. † Exclui sangramento. * teste de Mann-Whitney; ** teste exato de Fisher; *** teste do qui-quadrado.

Tabela 4 - Dados cirúrgicos de acordo com a dissecção linfonodal – análise por protocolo

	LNDPE	LNDPL	Valor P
Tompo oporatório, minutos	220 (185-257)	164 (135-194)	< 0,001*
Tempo operatório, minutos	(n = 141)	(n = 149)	
Perda sanguínea estimada, mL	800 (500-1200)	600 (350-800)	< 0,001*
r erua sangumea estimada, mi	(n = 138)	(n = 148)	
Transfusão canquínea, nacientes	8 (5,7)	0	0,003**
Transfusão sanguínea, pacientes	(n = 141)	(n = 149)	
Tempo de internação, dias	3 (2-4)	1 (1-2)	< 0,001*
rempo de internação, dias	(n = 141)	(n = 149)	
Tompo para a rotirada do dropo, dias	3 (2-4)	1 (1-2)	< 0,001*
Tempo para a retirada do dreno, dias	(n = 139)	(n = 143)	
Compliana and introduction to	6 (4,3)	5 (3,4)	0,689***
Complicações intraoperatórias †	(n = 141)	(n = 149)	

Dados são mediana (VIQ) ou n (%). Análise por intenção de tratamento. LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; VIQ: variação interquartil, percentil 25 – percentil 75. † Exclui sangramento. * teste de Mann-Whitney; ** teste exato de Fisher; *** teste do qui-quadrado.

As complicações pós-operatórias de acordo com a escala de Clavien-Dindo (38) foram mais frequentes no grupo LNDPE, mas apenas significativamente nos primeiros 90 dias pós-operatórios (Tabelas 5 e 6). No grupo LNDPE, 63 pacientes (42%) tiveram pelo menos uma complicação, enquanto as complicações foram encontradas em 38 pacientes (25,3%) no braço LNDPL. Quando apenas as complicações mais graves (graus III e IV de Clavien) foram consideradas, não houve diferença entre os grupos (p = 0,097). Não foram observadas diferenças significativas entre dois grupos em termos de taxas de transfusão de sangue após a alta hospitalar, primeira visita ao pronto atendimento ou reinternação nos primeiros 30 dias de pós-operatório (Tabela 5). Estes achados foram semelhantes tanto na análise por intenção de tratamento quanto na análise por protocolo.

Entretanto, houve diferença significativa entre os grupos para linfocele sintomática (p = 0,029) apenas na análise por intenção de tratamento (Tabela 5). Quatro por cento dos pacientes (n = 6) submetidos a LNDPE apresentaram linfocele sintomática: dois foram conduzidos de forma conservadora até a melhora clínica, três foram submetidos à drenagem percutânea guiada por ultrassom e um necessitou de tratamento cirúrgico. Não houve linfocele sintomática no grupo LNDPL. Quando analisados por protocolo, linfocele sintomática deixou de ser significativa (p = 0,112) (Tabela 6).

Tabela 5 - Complicações pós-operatórias de acordo com o tempo de ocorrência, classificação de Clavien-Dindo (Anexo D ⁽³⁸⁾) e randomização – análise por intenção de tratamento

	LNDPE	LNDPL	Voles D
	(n = 150)	(n = 150)	Valor <i>P</i>
Tempo de ocorrência da complicação	•	-	
≤ 90 dias	47 (31,3)	31 (20,7)	0,035***
> 90 dias	16 (10,7)	7 (4,7)	0,081***
Clavien-DIndo			
Grau I	22 (14,7)	12 (8)	-
Grau II	20 (13,3)	14 (9,3)	-
Grau IIIa	13 (8,7)	5 (3,3)	-
Grau IIIb	2 (1,3)	3 (2)	-
Grau IVa	5 (3,3)	4 (2,7)	-
Grau IVb	1 (0,7)	0	-
Linfocele sintomática	6 (4)	0	0,029**
Transfusão pós alta	2 (1,3)	0	0,498**
Primeira visita ao pronto atendimento	37 (24,7)	31 (20,7)	0,408***
Reinternação < 30 dias	3 (2)	3 (2)	0,613**

Dados são n (%). LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada. ** teste exato de Fisher; *** teste do qui-quadrado.

Tabela 6 - Complicações pós-operatórias de acordo com o tempo de ocorrência, classificação de Clavien-Dindo (Anexo D ⁽³⁸⁾) e dissecção linfonodal – análise por protocolo

	LNDPE	LNDPL	Volor D
	(n = 141)	(n = 149)	Valor <i>P</i>
Tempo de ocorrência da complicação	-	-	-
≤ 90 dias	45 (31,9)	31 (20,8)	0,032***
> 90 dias	14 (9,9)	7 (4,7)	0,086***
Clavien-DIndo			
Grau I	21 (14,9)	14 (9,4)	-
Grau II	19 (13,5)	12 (8,0)	-
Grau IIIa	13 (9,2)	4 (2,7)	-
Grau IIIb	2 (1,4)	2 (1,3)	-
Grau IVa	4 (2,8)	5 (3,4)	-
Grau IVb	0	1 (0,7)	-
Linfocele sintomática	5 (3.5)	1 (0.7)	0,112**

Dados são n (%). Análise por intenção de tratamento. LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada. ** teste exato de Fisher; *** teste do qui-quadrado.

4.3 Histopatológicos

Os grupos também foram semelhantes em características patológicas, como escore de Gleason, classificação *ISUP*, porcentagem de volume tumoral, estadiamento tumoral e taxa de margens cirúrgicas positivas (Tabela 7). Em toda a coorte, 60,3% apresentaram extensão extra-prostática, envolvimento da vesícula seminal ou invasão de órgãos adjacentes (≥ pT3a).

A LNDPE e a LNDPL renderam mediana (média) de 17 (18,5) e 3 (4,5) linfonodos dissecados, respectivamente (p <0,001). A LNDPE mostrou 4,9 vezes mais metástases linfonodais (16,8% [n = 25] no grupo LNDPE vs. 3,4% [n = 5] no grupo LNDPL, p <0,001). Somente a LNDPE foi capaz de mostrar invasão linfonodal em pacientes de risco intermediário (p = 0,001). A invasão linfonodal em pacientes de alto risco também foi significativamente maior no braço LNDPE (p = 0,017) (Tabela 7).

Os achados histopatológicos foram semelhantes na análise por protocolo (Tabela 8).

Tabela 7 - Características histopatológicas de acordo com a randomização – análise por intenção de tratamento

	LNDPE	LNDPL	Valor <i>P</i>
Classificação de Gleason após a prostatectomia			
6 [ISUP 1]	4 (2,7)	6 (4,0)	0,806***
7 (3+4) [ISUP 2]	83 (55,3)	73 (49)	
7 (4+3) [ISUP 3]	45 (30)	46 (30,9)	
8 (4+4) [ISUP 4]	2 (1,3)	1 (0,7)	
9, 10 (4+5, 5+4, 5+5) [ISUP 5]	16 (10,7)	23 (15,4)	
Porcentagem de volume tumoral, mediana (VIQ)	16 (10-25)	16 (10-29)	0,534*
Estadiamento pT			
рТ0	0	1 (0,7)	NA
pT2	61 (40,7)	57 (38)	
pT3a (extensão extra prostática)	67 (44,7)	64 (42,7)	
pT3b (invasão de vesícula seminal)	21 (14)	27 (18)	
pT4	1 (0,7)	1 (0,7)	
Margem cirúrgica positiva	65 (43,6)	55 (36,9)	0,238***
pT2 margem +	16 (26,2) [n=61]	11 (19,3) [n=57]	0,390***
≥ pT3 margem +	48 (54,6) [n=88]	43 (46,7) [n=92]	0,295***
Número de linfonodos dissecados			
Mediana (VIQ)	17 (13-24)	3 (2-5)	< 0,001*
Média (DP)	18,5 (9,8)	4,5 (4)	
Pacientes com metástases linfonodais (N+)	25 (16,8)	5 (3,4)	< 0,001***
Disconistance differs DIA color	10 (10,9)	0	0,001***
Risco intermediário D'Amico	[n=91]	[n=91]	
Alla via da DIAvrida	15 (26,3)	5 (9,1)	0,017***
Alto risco D'Amico	[n=57]	[n=55]	

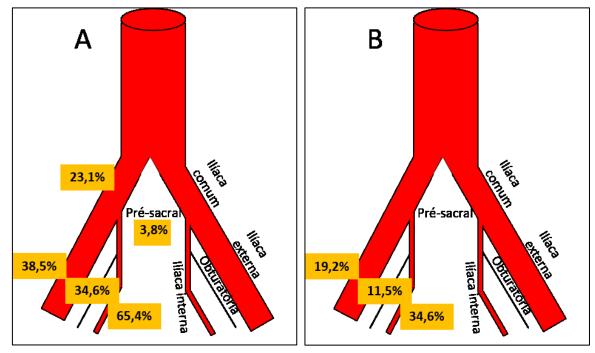
Dados são n (%), exceto quando indicados mediana (VIQ) ou média (± DP). Para cada variável, n = 150 e/ou 149 em ambos os grupos, LNDPE ou LNDPL. LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; VIQ: variação interquartil, percentil 25 – percentil 75; DP: desvio padrão; *ISUP – International Society of Urological Pathology; NA – not assessable.* * teste de Mann-Whitney; *** teste do qui-quadrado.

Tabela 8 - Características histopatológicas de acordo com a dissecção linfonodal – análise por protocolo

	LNDPE	LNDPL	Valor <i>P</i>
Classificação de Gleason após a prostatectomia	-	-	<u> </u>
6 [ISUP 1]	4 (2,8)	6 (4,0)	NA
7 (3+4) [ISUP 2]	74 (52,5)	75 (50,7)	
7 (4+3) [ISUP 3]	44 (31,2)	44 (29,7)	
8 (4+4) [ISUP 4]	2 (1,4)	1 (0,7)	
9, 10 (4+5, 5+4, 5+5) [ISUP 5]	17 (12,1)	22 (14,9)	
Porcentagem de volume tumoral, mediana (VIQ)	20 (10-25)	15 (10-27)	0,555*
Estadiamento pT			
рТ0	0	1 (0,7)	NA
pT2	56 (39,7)	59 (39,6)	
pT3a (extensão extra prostática)	63 (44,7)	63 (42,3)	
pT3b (invasão de vesícula seminal)	21 (14,9)	25 (16,8)	
pT4	1 (0,7)	1 (0,7)	
Margem cirúrgica positiva	62 (44,3)	53 (35,8)	0,142***
pT2 margem +	15 (26,8) [n=56]	13 (22,0) [n=59]	0,553***
≥ pT3 margem +	47 (56,0) [n=84]	40 (44,9) [n=89]	0,148***
Número de linfonodos dissecados			
Mediana (VIQ)	17 (14-24)	3 (2-5)	< 0,001*
Média (DP)	20 (8,6)	4,2 (3,3)	
Pacientes com metástases linfonodais (N+)	26 (18,4)	4 (2,7)	< 0,001***
Risco intermediário D'Amico	10 (11,9) [n=84]	0 [n=98]	0,001***
Alto risco D'Amico	16 (28,1) [n=57]	4 (7,8) [n=51]	0,007***

Dados são n (%), exceto quando indicados mediana (VIQ) ou média (± DP). N = 141 in LNDPE and 148 or 149 in LNDPL (1 pT0). LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; VIQ: variação interquartil, percentil 25 – percentil 75; DP: desvio padrão; *ISUP – International Society of Urological Pathology; NA – not assessable.* * teste de Mann-Whitney; *** teste do quiquadrado.

A Figura 2A demonstra a porcentagem de pacientes pN1 entre diferentes áreas dissecadas, para pacientes que fizeram LNDPE e tiveram pelo menos um linfonodo positivo naquela determinada região operada; a Figura 2B, mostra a porcentagem de pacientes pN1 que fizeram LNDPE e apresentam metástase exclusivamente em apenas uma área de dissecção; a Figura 2C mostra a distribuição em porcentagem de pacientes pN1 que fizeram LNDPE e apresentam metástase na região ilíaca comum, de acordo com as outras áreas dissecadas.



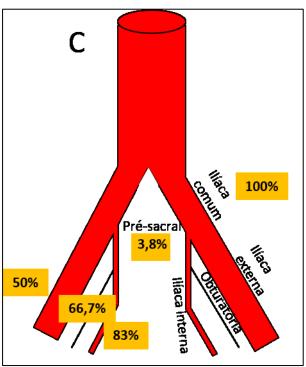


Figura 2 - Distribuição em porcentagem de pacientes com linfonodos positivos (pN1) que foram submetidos à linfadenectomia estendida: (A) entre as diferentes áreas dissecadas; (B) metástase exclusivamente em apenas uma área de dissecção; (C) metástase na região ilíaca comum

4.4 Oncológicos

A mediana de seguimento dos pacientes foi de 54,3 meses (IQR 36,6-62,1). Após a PR, 12 pacientes (8%) no grupo LNDPE e 19 (12,8%) no grupo LNDPL apresentaram valores persistentemente elevados de PSA ≥ 0,2 ng/mL (Tabela 9), dos quais 71% eram de alto risco. No momento da análise dos dados (3 de novembro de 2018), 54 pacientes (36%) no grupo LNDPE e 57 pacientes (38%) no grupo LNDPL apresentaram RBQ.

A LNDPE não mostrou diferenças no objetivo primário (SLRB) e nem no objetivo secundário SLM. A mediana de sobrevida livre de recidiva bioquímica foi de 61,4 meses no grupo LNDPL e não foi alcançada no grupo LNDPE (*Hazard Ratio* 0,91; IC 95% 0,63-1,32; p = 0,623; Figura 3A). Os resultados foram semelhantes na análise por protocolo (Figura 4A).

A mediana de sobrevida livre de metástases não foi alcançada nos dois grupos (*Hazard Ratio* 0,57; IC95% 0,17-1,8; p = 0,345; Figura 5). Os dados de SCE não estavam disponíveis porque nenhum paciente morreu diretamente do câncer de próstata até a data de corte dos dados. Também não houve diferenças entre os grupos em termos de TPA, metástases à distância e óbito (Tabelas 9 e 10).

Na análise por intenção de tratamento, observamos que os pacientes do grupo LNDPL tiveram uma maior chance de realizar radioterapia (*Hazard Ratio* 1,65; IC95% 1.01 – 2.70; p = 0,047; Tabela 9). Entretanto, essa diferença desapareceu quando estratificamos por tipo de RDT (adjuvante ou resgate) (Tabela 9) e quando fizemos a análise por protocolo (Tabela 10).

Tabela 9 - Resultados oncológicos de acordo com a randomização – análise por intenção de tratamento

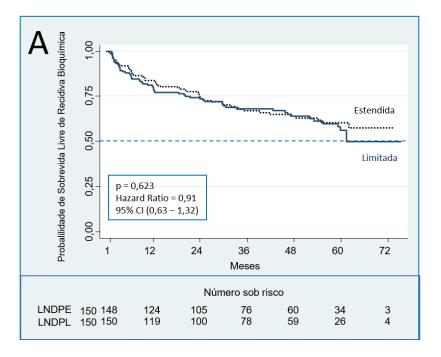
	LNDPE	LNDPL	Valor <i>P</i>
Tempo de seguimento, meses	55,0 (35,9-64,3)	54,1 (37,0-61,5)	0,847*
Recidiva bioquímica	54 (36,0)	57 (38,0)	0,720***
Persistência bioquímica após a Prostatectomia Radical	12 (8)	19 (12.8)	0.184***
Linfadenectomia de resgate	0	3 (2)	0,247**
Radioterapia (RDT)	39 (26,0)	55† (36,7)	0,046***
RDT de resgate	38 (25,3)	48 (32,0)	0,202***
RDT adjuvante	1 (0,7)	6 (4,0)	0,121**
Terapia de privação androgênica (TPA)	21 (14,0)	28 (18,7)	0,274***
TPA de resgate	21 (14,0)	27 (18,0)	0,345***
TPA adjuvante	0	1 (0,7)	NA
Metástases ósseas	4 (2,7)	7 (4,7)	0,357***
Óbitos (não específicos por câncer de próstata)	9 (6)	6 (4)	0,427***

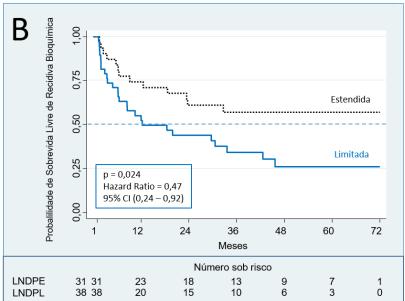
Dados são mediana (VIQ) ou n (%). Para cada variável, n = 150. LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; VIQ: variação interquartil, percentil 25 — percentil 75; *NA* — *not assessable.* †1 paciente no grupo LNDPL fez RDT paliativa em metástase óssea; * teste de Mann-Whitney; ** teste exato de Fisher; *** teste do qui-quadrado.

Tabela 10 - Resultados oncológicos de acordo com a dissecção linfonodal – análise por protocolo

	LNDPE	LNDPL	Valor P
Tempo de seguimento, meses	55,6 (35,9-62,6)	53,9 (36,9-61,5)	0,957 *
Recidiva bioquímica	55 (39,0)	51 (34,2)	0,398***
Persistência bioquímica após a Prostatectomia Radical	19 (13,6)	15 (10,1)	0,366***
Linfadenectomia de resgate	0	3 (2)	0,248**
Radioterapia (RDT)	39 (27,7)	50† (33,6)	0,276***
RDT de resgate	38 (27,0)	43 (28,9)	0,717***
RDT adjuvante	1 (0,7)	6 (4,0)	0,121**
Terapia de privação androgênica (ADT)	24 (17,0)	24 (16,1)	0,834***
ADT de resgate	24 (17,0)	23 (15,4)	0,714***
ADT adjuvante	0	1 (0,7)	NA
Metástases ósseas	4 (2,8)	7 (4,7)	0,407***
Óbitos (não específicos por câncer de próstata)	8 (5,7)	5 (3,4)	0,340***

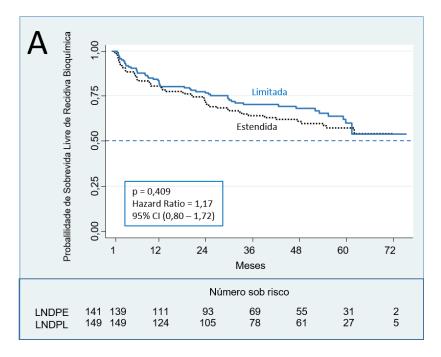
Dados são mediana (VIQ) ou n (%). N = 141 in EPLND and n = 149 in LPLND. LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; VIQ: variação interquartil, percentil 25 – percentil 75; NA - not assessable. †1 paciente no grupo LNDPL fez RDT paliativa em metástase óssea; * teste de Mann-Whitney; ** teste exato de Fisher; *** teste do qui-quadrado.

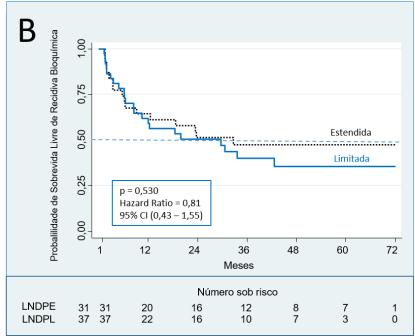




LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; *ISUP: International Society of Urological Pathology.*

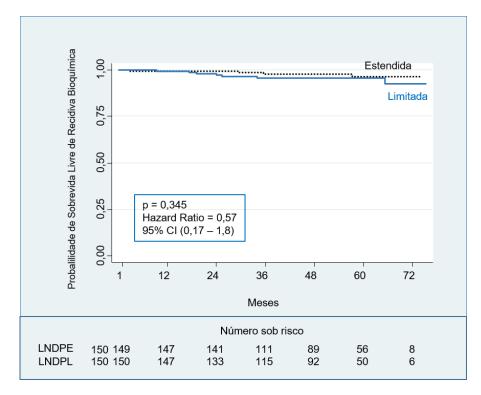
Figura 3 - Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida livre de recidiva bioquímica para os pacientes de acordo com tipo de dissecção pélvica linfonodal, limitada (azul) ou estendida (preto pontilhado); A: toda coorte; B: subgrupo com biópsia pré-operatória ISUP graus 3-5; análise por intenção de tratamento





LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; *ISUP: International Society of Urological Pathology.*

Figura 4 - Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida livre de recidiva bioquímica para os pacientes de acordo com tipo de dissecção pélvica linfonodal, limitada (azul) ou estendida (preto pontilhado); A: toda coorte; B: subgrupo com biópsia pré-operatória ISUP graus 3-5; análise por protocolo



LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada

Figura 5 - Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida livre de metástases para os pacientes de acordo com tipo de dissecção pélvica linfonodal, limitada (azul) ou estendida (preto pontilhado); análise por intenção de tratamento

Com o objetivo de verificar os fatores preditores independentes para a recidiva bioquímica em 5 anos, foram feitas análises univariadas (Tabelas 11 e 12). Na análise multivariada (Tabela 13), os possíveis fatores significativos foram: PSA pré-operatório maior do que 20 ng/mL, graus *ISUP* da biópsia de 3 até 5, graus *ISUP* da peça cirúrgica de 3 até 5 e margem positiva.

A Figura 6 mostra a análise exploratória de subgrupos por dissecção de linfonodos na análise por intenção de tratamento. A sobrevida livre de recidiva bioquímica foi melhor em pacientes com biópsia pré-operatória ISUP graus 3-5 que receberam LNDPE (*HR* 0,33; IC 95% 0,14-0,74; p <0,001). Nessa sub-análise, a mediana de SLRB foi de 12,34 meses no grupo LNDPL e não foi alcançada no grupo LNDPE (*HR* 0,48; IC 95% 0,26-0,91; p = 0,024; Figura 3B).

O efeito diferencial da SLRB na LNDPE vs. LNDPL para o subgrupo de pacientes com biópsia pré-operatória ISUP graus 3-5 também foi observado na análise por protocolo, mas não significativo (*HR* 0,48; IC 95% 0,21-1,08; Figura 7). Nessa sub-análise, a mediana de SLRB foi de 19,9 meses no grupo LNDPL e 32,7 meses no grupo LNDPE (HR 0,79; IC 95% 0,42-1,5; p = 0,465; Figura 4B). Os outros resultados foram semelhantes à análise de intenção de tratamento (Figuras 6 e 7).

Tabela 11 - Probabilidade de recidiva bioquímica em 5 anos (%), Risco Relativo e respectivo Intervalo de Confiança de 95% de acordo com variáveis clínico-demográficas – análise por intenção de tratamento

			Proba	bilidade			
Variável	Categoria	N	5-anos (%)	p-valor	RR bruto	145% II 1	
	Todos os casos	300	53.6				
Randomização	Limitada Estendida	150 150	49.8 57.0	0,623	1,0 0,9	(ref.) 0,6 – 1,3	
Faixa Etária (anos)	≤ 65 > 65	121 179	56,4 51,1	0,527	1,0 0,9	(ref.) 0,6 – 1,3	
PSA pré-operatório	≤ 20 > 20	254 46	57,6 31,4	< 0,001	1,0 3,4	(ref.) 2,2 – 5,2	
ISUP biópsia N total = 298	1 – 2 3 – 5	229 69	57,6 40,1	< 0,001	1,0 2,4	(ref.) 1,6 – 3,6	
Estadiamento clínico	I – II III	255 28	55,4 26,6	< 0,001	1,0 3,7	(ref.) 2,2 – 6,1	
Subclassificação risco intermediario	Baixo Moderado/Alto risco	93 93	68,3 55,7	0,135	1,0 1,5	(ref.) 0,9 – 2,6	
Risco D'Amico	Intermediário Alto	188 112	62,0 37,4	< 0,001	1,0 2,3	(ref.) 1,6 – 3,3	
% risco de invasão LND (nomograma Briganti)	≤ 5,0 > 5,0	152 133	65,0 38,0	< 0,001	1,0 2,6	(ref.) 1,7 – 3,8	
% risco de invasão LND (nomograma MSKCC)	≤ 5,0 > 5,0	139 135	64,4 37,8	< 0,001	1,0 3,0	(ref.) 2,0 – 4,6	
Capra Score	1 – 4 5 – 10	174 104	61,2 35,9	< 0,001	1,0 3,2	(ref.) 2,2 – 4,7	

p-valor obtido pelo teste de logrank; Risco Relativo (RR) e respectivo Intervalo de Confiança de 95% (95% IC) estimados pelo modelo de regressão de COX; PSA: antígeno prostático específico; *ISUP: International Society of Urological Pathology; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.*

Tabela 12 - Probabilidade de recidiva bioquímica em 5 anos (%), Risco Relativo e respectivo Intervalo de Confiança de 95% de acordo com variáveis histopatológicas – análise por intenção de tratamento

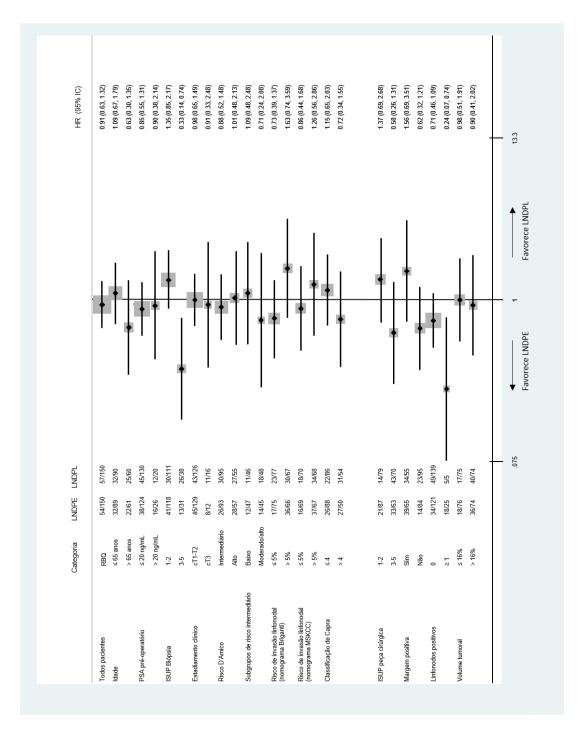
			Proba	bilidade	DD	
Variável	Categoria	N	5-anos (%)	p-valor	RR bruto	(95% IC)
Linfonodos	Não	260	58,1	< 0,001	1,0	(ref.)
positivos	Sim	30	12,1		5,7	3,6 – 9,2
ISUP (peça)	ISUP1-ISUP2	166	72,5	< 0,001	1,0	(ref.)
N total = 299	ISUP3-5	133	28,4		4,1	2,7 – 6,1
Margem positiva	Não	179	74,5	< 0,001	1,0	(ref.)
N total = 299	Sim	120	24,7		4,1	2,7 – 6,1
Linfonodos	≤ 14	193	51,8	0,211	1,0	(ref.)
Dissecados	> 14	107	56,4		1,3	0,9 – 1,9
рТ	pT0 - pT2 - pT3a pT3b - pT4	250 50	63,0 17,1	< 0,001	1,0 5,1	(ref.) 3,4 – 7,6
% Volume	≤ 16	151	73,9	< 0,001	1,0	(ref.)
tumoral	> 16	148	36,1		2,6	1,7 – 3,9

p-valor obtido pelo teste de logrank; Risco Relativo (RR) e respectivo Intervalo de Confiança de 95% (95% IC) estimados pelo modelo de regressão de COX; *ISUP: International Society of Urological Pathology.*

Tabela 13 - Risco Relativo bruto e multivariado com respectivos Intervalos de Confiança de 95% — análise por intenção de tratamento

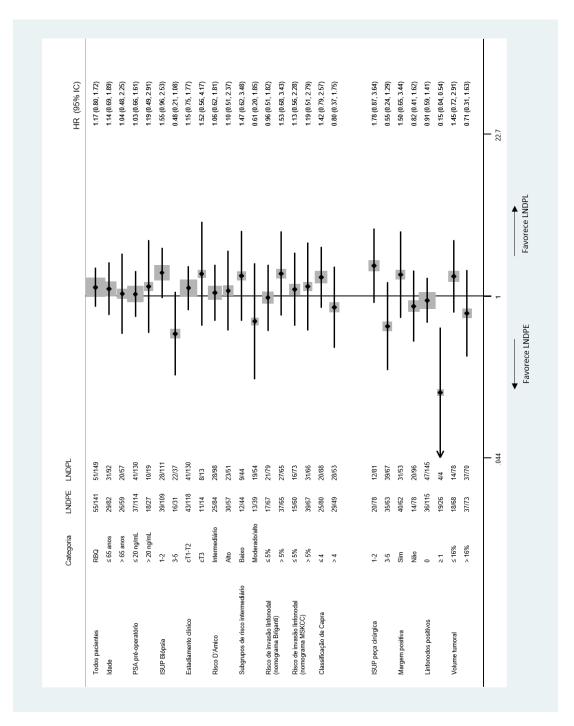
Variável	Categoria	N	RR bruto	(95% IC)	RR multivariado	(95% IC)
PSA pré-op	≤ 20	254	1,0	(ref.)	1,0	(ref.)
	> 20	46	3,4	2,2 – 5,2	2,9	1,8 – 4,6
ISUP biópsia	1 – 2	229	1,0	(ref.)	1,0	(ref.)
N total = 298	3 – 5	69	2,4	1,6 – 3,6	2,5	1,6 – 3,8
ISUP (peça)	1 – 2	166	1,0	(ref.)	1,0	(ref.)
N total = 299	3 – 5	133	4,1	2,7 – 6,1	3,0	1,9 – 4,5
Margem positiva	Não	179	1,0	(ref.)	1,0	(ref.)
N total = 299	Sim	120	4,1	2,7 – 6,1	3,6	2,4 – 5,4

Risco Relativo (RR) bruto e multivariado com seus respectivos Intervalos de Confiança de 95% (95% IC) estimados pelo modelo de regressão de COX; *ISUP: International Society of Urological Pathology.*



LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; PSA: antígeno prostático específico; *ISUP: International Society of Urological Pathology; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;* RBQ: recidiva bioquímica; *HR: Hazard Ratio*; IC: Intervalo de Confiança.

Figura 6 - Forest plot (Hazard Ratio bruto) com Intervalo de Confiança de 95% do efeito da dissecção linfonodal na sobrevida livre de recidiva bioquímica dentro de categorias clínico-demográficas e histopatológicas selecionadas; análise por intenção de tratamento



LNDPE: linfadenectomia pélvica estendida; LNDPL: linfadenectomia pélvica limitada; PSA: antígeno prostático específico; *ISUP: International Society of Urological Pathology; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;* RBQ: recidiva bioquímica; *HR: Hazard Ratio*; IC: Intervalo de Confiança.

Figura 7 - Forest plot (Hazard Ratio bruto) com Intervalo de Confiança de 95% do efeito da dissecção linfonodal na sobrevida livre de recidiva bioquímica dentro de categorias clínico-demográficas e histopatológicas selecionadas; análise por protocolo

6 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Antes deste estudo, não existiam evidências de alto nível comparando os resultados da LNDPE vs. LNDPL ⁽²³⁾. Para complicar ainda mais, os pacientes submetidos a uma LNDPE têm maior probabilidade de serem corretamente estadiados como pN0 ou como pN1, o que torna problemáticas comparações observacionais retrospectivas de resultados oncológicos entre LNDPL e LNDPE; isso é chamado de fenômeno de Will Rogers ⁽⁴⁶⁾.

Para preencher essa lacuna no conhecimento, realizamos o primeiro estudo randomizado de fase III, investigando o papel terapêutico da LNDPE comparada à LNDPL em pacientes com CaP localizado de riscos intermediário e alto submetidos a PR. Atualmente existem apenas outros dois estudos controlados randomizados em andamento. São aguardados resultados do estudo alemão comparando LNDPL vs. LNDPE durante a PR (NCT01555086). Recentemente, um terceiro estudo acabou de começar a recrutar pacientes na Suíça (NCT03921996), mas a comparação será de LNDPE vs. nenhuma LND durante a PR para tratamento de CaP de riscos intermediário e alto.

Até o momento, a LND ainda representa o procedimento padrão-ouro de estadiamento para avaliar a ILN em pacientes com CaP ⁽⁴⁷⁾. Em uma recente revisão da literatura, Luiting *et al.* mostraram que mesmo técnicas promissoras de estadiamento, como o PET de PSMA marcado com ⁶⁸Ga,

ainda não podem substituir a linfadenectomia para excluir metástases linfonodais (48).

As diretrizes internacionais da *AUA* para realização de linfadenectomia estendida em pacientes com CaP que serão tratados cirurgicamente são para aqueles de riscos intermediário desfavorável e alto (32). Já as recomendações da *EAU* são para aqueles de risco alto e de risco intermediário cujo risco estimado de ILN seja maior do que 5% nos nomogramas pré-operatórios (33). No entanto, mesmo sendo consenso melhorar o estadiamento (4), o papel oncológico da LNDPE permanece incerto, principalmente devido à falta de estudos prospectivos randomizados neste cenário. O principal objetivo deste estudo foi determinar se a LNDPE poderia melhorar a taxa de RBQ em 5 anos em comparação com a LNDPL em pacientes com CaP localizado de riscos intermediário e alto.

No desenho do estudo, para tentarmos alcançar nosso objetivo primário, excluímos pacientes de baixo risco segundo D'Amico baseado nas diretrizes internacionais da *AUA* e da *EAU* as quais não recomendam a realização de LND nesse grupo de pacientes. Corroborando os *guidelines*, Weight *et al.* ⁽⁴⁹⁾ compararam uma coorte na *Cleveland Clinic*, EUA, composta por pacientes de baixo risco que receberam ou não LND com base na preferência do cirurgião: não houve nenhuma diferença em 10 anos na SLRB.

No momento da idealização do estudo, a linfadenectomia aceita como padrão no Brasil durante a PR por muitos urologistas e por muitas instituições acadêmicas era a que dissecava apenas as cadeias obturatórias. Sendo assim, ainda no desenho do estudo, testamos a dissecção estendida em

pacientes com doença localizada e clinicamente N0 comparando com um grupo controle de dissecção limitada.

Uma das várias hipóteses plausíveis para esta contraindicação da *AUA* e da *EAU* é a de que a LNDPL é primariamente uma modalidade de teste limitado que tem pouco ou nenhum benefício terapêutico. Berglund *et al.* ⁽⁵⁰⁾ analisaram o banco de dados *CaPSURE – Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*, um banco de dados dos EUA – e a análise multivariada mostrou que o desempenho de LNDPL (média de contagem nodal de 5,8) vs. não LND não foi um preditor de falha do tratamento em qualquer grupo de risco analisado: baixo, intermediário ou alto.

Como havia na literatura muita discussão e confusão a respeito das áreas que deveriam ser dissecadas nos pacientes submetidos à LNDPE ⁽⁴⁾, definiu-se antes do início do estudo como o *template* de dissecção estendida as seguintes cadeias pélvicas bilateralmente: obturatória, ilíaca externa, ilíaca interna, ilíaca comum até o cruzamento com o ureter ipsilateral e pré-sacral ⁽³⁴⁾.

A importância de incluir as regiões ilíaca comum e pré sacral no protocolo de dissecção foi demonstrada por Briganti *et al.* ⁽⁵¹⁾ nos pacientes de alto risco com pelo menos dois dos seguintes critérios: PSA maior que 20 ng/mL, cT3, Gleason maior ou igual a 8. Nesses pacientes, 94,7% tinham linfonodos positivos, sendo que 77,8% deles tinham acometimento também retroperitoneal (cranial às regiões ilíaca e pré-sacral). Nenhum paciente que não tivesse metástases em linfonodos da região ilíaca comum, tinha

acometimento retroperitoneal, sugerindo um padrão de disseminação ascendente.

Entretanto, apenas recentemente após termos fechado o recrutamento de pacientes para o estudo, o painel de especialistas para o quideline de CaP da EAU (2017) (23, 33) agrupou e classificou os diferentes tipos de linfadenectomia pélvica de acordo com as regiões dissecadas: linfadenectomia limitada - linfonodos obturadores; linfadenectomia padrão linfonodos obturadores e ilíacos externos; linfadenectomia estendida linfonodos obturadores, ilíacos externos e ilíacos internos; linfadenectomia super-estendida - linfonodos da dissecção estendida, ilíacos comuns e présacral. Então, segundo essa nova classificação, deveríamos nomear nosso estudo como dissecção super-estendida. Porém, vale destacar que nesta classificação proposta por Mottet et al. (23, 33) a área de dissecção ilíaca comum incluiu linfonodos cujo limite de dissecção cranial era a bifurcação aórtica, enquanto que no nosso estudo o limite cranial foi o cruzamento do ureter com o vaso ilíaco comum ipsilateral. Por estes motivos, optou-se por manter a denominação estendida ao invés de super-estendida no estudo.

Com relação aos resultados, na Figura 1 nota-se que o estudo foi muito eficaz em recrutar os pacientes, sendo que apenas 4 não aceitaram participar do estudo. O seguimento desses pacientes também foi bastante eficiente, pois houve apenas 5,3% de perda de seguimento.

Quanto às características clínico-demográficas, os grupos LNDPE e LNDPL foram muito semelhantes (Tabelas 1 e 2), principalmente pelo desenho do estudo ser randomizado. Nesta coorte sem pacientes de baixo

risco, cerca de 35% em cada grupo tinham classificação pré-operatória de Gleason igual a 6 (ISUP 1) (Tabelas 1 e 2), e cerca de dois terços dos pacientes em cada grupo tinham classificação de risco intermediário segundo D'Amico. Isto é importante pois as decisões de conduta com relação a fazer ou não LND são baseadas nestas características clinico-demográficas.

Porém, quando analisamos as características histopatológicas (Tabelas 7 e 8), a classificação de Gleason igual a 6 (ISUP 1) foi reduzida a praticamente 3% dos pacientes, ou seja, quase a totalidade destes pacientes tiveram um *upgrade* após a PR. Essa diferença pode ser explicada porque nossa Instituição é um centro de referência para tratamento; os pacientes só podem ser encaminhados já com os diagnósticos anatomopatológicos obtidos por biópsias externas. Esse fato aumenta a heterogeneidade das amostras e apenas a minoria delas vai para revisão de lâminas pré-operatória frente a dificuldade na obtenção das amostras e revisão por um patologista do serviço. Entretanto, por se tratar de um estudo randomizado, os grupos são afetados igualmente.

Além disso, houve um importante *upstage* na coorte: cerca de 23% dos pacientes foram classificados como cT3 (Tabelas 1 e 2) mas, após a cirurgia, cerca de 60% deles foram classificados como ≥ pT3a (Tabelas 7 e 8). Essa diferença pode ser explicada porque a RM não fazia parte obrigatória da avaliação pré-operatória.

Ainda nos resultados, em termos de complicações intraoperatórias, a LNDPE aumentou significativamente o tempo operatório, sangramento e transfusão sanguínea, o tempo de internação hospitalar e o tempo para a

retirada do dreno (Tabelas 3 e 4). Considerando as complicações pósoperatórias imediatas (nos primeiros 90 dias), elas foram significativamente maiores no grupo LNDPE. Vale ressaltar que estas complicações foram, sobretudo, linfocele sintomática e aquelas classificadas como "menores", isto é, Clavien I e II (p = 0,027).

Na mais importante e recente revisão sistemática com 66 estudos comparativos sobre diferentes extensões de LND e 275.269 pacientes, Fossati *et al.* em 2017 demonstraram que a qualidade geral da evidência foi baixa, com risco moderado a alto de viés; a maioria dos estudos foi retrospectiva e houve uma falta de definições padronizadas para a extensão da LND. Mesmo com essas ressalvas, ao comparar a LND a nenhum tipo de LND (20 estudos retrospectivos) e ao comparar a LNDPE à LNDPL (3 estudos prospectivos e 15 retrospectivos), os resultados foram semelhantes aos encontrados em nosso estudo. A LND e a LNDPE foram associadas a desfechos não oncológicos intra e pós-operatórios significativamente piores, como sangramento, linfocele e aumento do tempo cirúrgico (23).

Apesar desse aumento de complicações, encontramos no grupo submetido à LNDPE quase 5 vezes mais metástases linfonodais em relação ao grupo LNDPL, e somente a LNDPE foi capaz de mostrar invasão linfonodal em pacientes de risco intermediário. Stone *et al.* ⁽²⁴⁾ também demonstraram que a LNDPE com uma mediana de 17,8 linfonodos dissecados encontrou 3 vezes mais invasão linfonodal do que a linfadenectomia limitada (23% vs. 7%, p = 0,02). Nossos achados confirmam que a LNDPE é a melhor forma de estadiar o paciente com CaP.

Reforçando o benefício da LNDPE, Preisser *et al.* numa revisão do banco de dados SEER americano com 28.147 PR demonstraram em pacientes pN0 uma melhor sobrevida câncer específica quando retirados 11 ou mais linfonodos; para cada linfonodo adicional removido, o risco de mortalidade câncer específica caía 4,5% ⁽⁵²⁾.

Em relação à distribuição dos linfonodos acometidos, a Figura 2A mostra que quase dois terços dos pacientes N+ têm metástases na região ilíaca interna, confirmando os achados Briganti *et al.* que mostraram até dois terços dos pacientes com ILN ao longo dos vasos ilíacos internos (53). Além disso, se as regiões ilíacas comuns e pré-sacrais não fossem incluídas na dissecção pélvica, mais de 25% dos pacientes com ILN seriam perdidos. De maneira semelhante, a Figura 2B mostra que no nosso estudo não tivemos pacientes com metástases exclusivamente na região ilíaca comum. Isto é, sempre que havia metástase linfonodal na região ilíaca comum havia também em todas as outras regiões (Figura 2C); apenas em um paciente não havia metástases concomitantes nas regiões ilíaca interna e ilíaca comum.

No entanto, vale ressaltar que Joniau *et al.* ⁽⁵⁴⁾ mostraram que mesmo fazendo uma dissecação super-estendida em pacientes cT3 ou de risco de ILN de 10-35%, 24% deles não terão todos os LN+ removidos. Atualmente diferentes padrões de disseminação do CaP estão sendo mais reconhecidos, visto que as imagens do PET de PSMA permitem a detecção de mais lesões típicas e atípicas quando comparado às imagens convencionais ⁽⁵⁵⁾. Baseado nessa técnica de PET de PSMA, Barbosa *et al.* demonstraram três outras vias de disseminação diferentes do esqueleto ósseo e das cadeias linfonodais:

uretra bulbar e pênis, parede da bexiga e reto (55), áreas que não são abordadas normalmente em dissecções linfonodais pélvicas. Consequentemente, esta é uma possível explicação para os achados de Joniau *et al.* (54).

Essa melhora significativa no estadiamento não se refletiu em melhoria oncológica no nosso estudo. A LNDPE não mostrou diferenças na SLRB (objetivo primário). Além disso, devido ao curto tempo de seguimento (mediana de 54,3 meses), os objetivos secundários não foram atingidos, o que prejudicou uma análise da SLM e da SCE. (Tabelas 9 e 10; Figuras 3A, 4A e 5).

O cálculo da amostra foi projetado para mostrar uma melhora mínima de 10% na SLRB de 5 anos pela LNDPE com base em dados retrospectivos (12, 39). No entanto, apensar de ainda não termos atingido os 5 anos de mediana de seguimento, não encontramos diferença entre os grupos na SLRB, mesmo atingindo os 35% de RBQ predefinidos no grupo LNDPL.

Outros fatores que poderiam afetar a SLRB e que já foram discutidos anteriormente são aspectos pré-operatórios de seleção de pacientes, como o estadiamento não uniforme com exames de imagem e a variação inter-observadores do grau patológico de Gleason da biópsia de próstata.

Não se pode esquecer que um dos principais fatores que dificultam as conclusões dos estudos randomizados cirúrgicos é uma possível heterogeneidade dos cirurgiões, uma vez que vinte e sete realizaram o procedimento. Para tentar diminuir este viés cirúrgico, padronizamos o modelo

de dissecção de ambos os grupos antes do início do estudo com todos os cirurgiões.

Um outro possível viés de tratamento foi a ocorrência na coorte de um *crossover* de 6,3% dos pacientes, pelos motivos que já foram descritos nos resultados, o que pode explicar a diferença em algumas variáveis nas análises por intenção de tratamento vs. por protocolo.

A quase totalidade dos pacientes no estudo atual foi observada até a RBQ antes de iniciar o tratamento de resgate, uma vez que o tratamento adjuvante também pode afetar o objetivo primário do estudo (SLRB) com potencial vieses (23). Entretanto, por indicação do médico que assistia ao paciente, houve desvio do protocolo em poucos casos em ambos os grupos de forma semelhante: seis pacientes receberam RDT adjuvante e um paciente que recebeu TPA adjuvante no grupo LNDPL; um paciente também recebeu RDT adjuvante no grupo LNDPE (Tabela 9).

Os resultados oncológicos do nosso estudo foram muito semelhantes aos resultados da revisão de Fossati *et al.* ⁽²³⁾. Comparando 21 estudos retrospectivos sem LND versus qualquer forma de LND, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi alcançada em favor da LND para RBQ, metástases à distância ou sobrevidas câncer específica e global. Comparando LNDPL versus LNDPE em termos de RBQ, 11 dos 13 estudos não demonstraram uma diferença significativa entre os grupos, enquanto dois estudos mostraram benefício da LNDPE em subgrupos específicos: risco intermediário ⁽⁵⁶⁾ e pN1 com <15% ILN ⁽¹²⁾.

Ambos estudos anteriores que demonstraram benefício nesses subgrupos foram de coortes maiores do que a nossa (585 e 4.000 pacientes, respectivamente) e operados por apenas dois cirurgiões em cada estudo. A única ressalva nesses estudos é a de que, se a LNDPE leva a identificação de homens com baixa taxa de ILN comparada à LNDPL, então os pacientes poderiam passar um bom tempo livre de doença, mas não haveria um impacto na sobrevida (12).

Outra revisão sistemática e meta-análise de estudos comparativos sobre a eficácia do LNDPE em pacientes com CaP clinicamente localizados, que incluiu 18 estudos e 8.914 pacientes, demonstrou benefícios da LNDPE no estadiamento linfonodal sem o risco de efeitos adversos. No entanto, a LNDPE não melhorou a taxa de RBQ, também de uma maneira similar ao nosso estudo (57).

No entanto, nem todos os pacientes com linfonodos positivos têm o mesmo risco de progressão e morte. De fato, pacientes com baixo volume de doença nodal apresentam taxas de sobrevida significativamente maiores em comparação com pacientes com maior volume de ILN, independentemente da realização do tratamento adjuvante (53, 58-60).

Daneshmand *et al.* ⁽⁵⁸⁾ relataram em um grande estudo retrospectivo que pacientes com um ou dois linfonodos positivos tiveram uma SG de 94% e 96% em 5 anos e 75% e 74% em 10 anos, respectivamente. Curiosamente, Cheng *et al.* ⁽⁵⁹⁾ mostraram numa série consecutiva de 3.463 pacientes da clínica Mayo, EUA, que a SCE de 10 anos foi 94% naqueles com metástase

única. Esta taxa não foi significativamente diferente dos pacientes sem envolvimento ganglionar.

Schumacher *et al.* ⁽⁶⁰⁾ confirmaram estas descobertas e relataram taxas de SCE de 10 anos significativamente maiores em pacientes com dois ou menos linfonodos positivos em comparação com os pacientes com três ou mais linfonodos positivos que não receberam tratamento adjuvante (78,6% vs. 33,4%, respectivamente). O corte de dois linfonodos positivos foi também estudado numa grande série multi-institucional de pacientes tratados com uma abordagem multimodal (N = 703): pacientes com dois ou menos linfonodos positivos tiveram um resultado significativamente melhor na SCE de 15 anos de seguimento em comparação com pacientes com mais de dois linfonodos positivos (84% vs. 62%, p <0,001); já aqueles pacientes com mais de dois linfonodos positivos tiveram um risco 1,9 vezes maior de morrer de CaP em comparação com pacientes com dois ou menos linfonodos positivos após a estratificação de todos os outros fatores de risco (p=0,002) ⁽⁵³⁾.

Da mesma forma, quando se avaliou os pacientes da nossa coorte com até dois linfonodos positivos, um total de seis pacientes pN1 (com um linfonodo positivo) tratados com LNDPE atualmente estão livres de RBQ. Nesses casos, as metástases linfonodais eram isoladas nas regiões ilíaca externa ou ilíaca interna; todos os que tinham metástases nas regiões ilíacas comum apresentaram também recidiva bioquímica. Em apenas um caso desses pN1 que se apresenta ainda livre de RBQ havia extensão extra linfonodal. Como esses pacientes representam uma proporção muito pequena

da amostra total, não foi observado impacto significativo nas curvas de sobrevida.

A LNDPE pode ser curativa particularmente para aqueles pacientes que a doença linfonodal foi inteiramente removida (efeito direto do tratamento), uma vez que as séries publicadas de linfadenectomia de resgate mostram 9-22% dos pacientes livres de RBQ em cinco anos (61). Esse benefício pode ser devido a uma remoção dos linfonodos guiada por exames de imagem, em pacientes com N+ melhor selecionados no pré-operatório. No entanto, em um estudo randomizado com pacientes cN0 no pré-operatório, o número de pacientes com ILN é pequeno; é possível que haja algum benefício direto, mas talvez o número de pacientes a serem tratados necessite ser muito maior para ser detectado um efeito significativo nas curvas de sobrevida.

Recentemente, Preisser *et al.* ⁽⁶²⁾ analisaram dados de 4 instituições com 9.742 pacientes com CaP de risco intermediário e alto submetidos à PR entre 2000 e 2017, com ou sem LND, e concluíram que não houve diferença nos desfechos oncológicos de RBQ, metástase e mortalidade câncer específica, demonstrando que o papel da LND continua incerto.

Um outro efeito indireto da LNDPE também é identificar pacientes que poderiam se beneficiar dos tratamentos adjuvantes, melhorando o prognóstico (23). Abdollah *et al.* (63) demonstraram em um estudo com seguimento de 12 anos e 351 pacientes N1 que foram submetidos a PR com LNDPE seguido por TPA adjuvante com ou sem RDT, que a remoção de mais de 14 linfonodos foi um fator significativo independente para a redução da mortalidade específica por câncer.

Messing *et al.* demonstraram que a TPA precoce beneficia pacientes com metástases nodais submetidas a PR e linfadenectomia, em comparação com aqueles que recebem tratamento posteriormente ⁽⁶⁴⁾. Mais recentemente, Abdollah *et al.* mostraram impacto benéfico da RDT adjuvante na sobrevida câncer específica em dois subgrupos de pacientes: (1) pN1 com doença nodal de baixo volume (até dois linfonodos), presença de Gleason 7-10, estadio pT3b / pT4 ou margem positiva; (2) naqueles pN1 com doença nodal de volume intermediário (três até quatro) independentemente de outras características ⁽⁶⁵⁾.

Corroborando esses achados, Fossati *et al.* ⁽⁶⁶⁾ também demonstraram em um estudo multi-institucional com 728 pacientes e mediana de seguimento de 8,4 anos que aumentar a área de dissecção linfonodal através da LNDPE foi um fator independente de diminuição de recorrência do CaP após a realização de RDT de resgate.

Considerando ainda nosso objetivo primário, com a ideia de verificar os fatores preditores independentes para a recidiva bioquímica em 5 anos, foram feitas análises univariadas (Tabelas 11 e 12). Observou-se que o tipo de LND (LNDPE ou LNDPL) não teve associação com a recidiva bioquímica (p = 0,623; Tabela 11). Porém, a presença de linfonodos positivos teve associação com RBQ (p < 0,001; Tabela 12).

Quando passamos para a análise multivariada (Tabela 13), os possíveis fatores significativos foram: PSA pré-operatório maior do que 20 ng/mL, graus ISUP da biópsia 3 até 5, graus ISUP da peça cirúrgica de 3 até 5 e margem positiva. A presença de linfonodos positivos deixou de ter

associação devido à baixa incidência de ILN na coorte (10%). A estratificação por risco intermediário ou alto também não foi significativa.

Quanto à taxa de ILN em nosso estudo, elas estão em sintonia com a literatura. Tivemos cerca de 11% de metástases linfonodais nos pacientes de risco intermediário e cerca de 26% nos de alto risco. Nomogramas préoperatórios foram desenvolvidos para tentar predizer a ILN (67, 68). O risco de metástases linfonodais variou de 5,8% para pacientes de baixo risco, 10% em homens de CaP de risco intermediário e aumentou para mais de 25% em pacientes de alto risco. Recentemente, Briganti *et al.* (43) atualizaram seu nomograma e demonstraram que a porcentagem de fragmentos positivos foi o preditor de maior acurácia tanto para metástase linfonodal quanto para recorrência após a PR.

Com relação às margens cirúrgicas, em uma das mais extensas revisões da literatura, Novara *et al.* ⁽⁶⁹⁾ relataram uma taxa média de 15% de margem positiva, com um intervalo de 6,5 a 32%. As taxas específicas do estadio foram de 9% para pT2 (intervalo de 4-23%), 37% para pT3 (intervalo de 29-50%) e 50% para pT4 (intervalo de 40-75%), apoiando a impressão de que quanto mais extenso o câncer, maior o risco de margens positivas. No nosso estudo realmente as margens cirúrgicas positivas são altas, mas lembrando que mais de 60% dos pacientes são estadio pT3a ou mais avançados, nossas taxas de margens positivas se enquadram no limite superior do intervalo desta revisão feita por Novara *et al*.

A análise exploratória de subgrupos por tipo de dissecção de linfonodos na análise por intenção de tratamento mostrou que a sobrevida livre de

recidiva bioquímica foi melhor em pacientes com biópsia pré-operatória ISUP graus 3-5 que receberam LNDPE (HR 0,33; IC 95% 0,14-0,74; p <0,001; Figura 3B).

A análise exploratória só permite gerar hipóteses, e não afirmar conclusões. Especificamente, a taxa de erro do tipo I (alfa) pode ser muito alta nas análises de subgrupos; isto é, quanto mais hipóteses testamos, maior a probabilidade de que algo ocorra por acaso. O poder apropriado para detectar diferenças significativas nessas sub-análises pode ser enganoso, principalmente pelo fato de reduzir muito o tamanho das amostras ao se fazer sub-análises. Elas não são proibidas, mas devem ser interpretadas com cautela (70).

Portanto, trata-se do primeiro estudo randomizado controlado para comparar os desfechos oncológicos e complicações cirúrgicas entre a LND estendida vs. limitada durante a PR em pacientes com CaP localizado de riscos intermediário e alto.

A principal limitação do estudo é o curto período de seguimento. Frente ao tipo de neoplasia e sua história natural, um período maior de seguimento se faz necessário para determinar o valor da LNDPE.

Embora ainda não conseguimos demonstrar melhoras na SLRB, na SLM ou na SCE e apesar de uma taxa maior taxa de complicações, sobretudo Clavien-Dindo I-II, a LNDPE melhorou o estadiamento com benefício direto para aqueles pacientes com baixa taxa de ILN e pode estar associada à uma

melhor SLRB naqueles pacientes com CaP cuja biópsia demonstra ISUP 3, 4 ou 5.

Portanto, acreditamos que os resultados maduros deste estudo devem ser aguardados antes de tirar conclusões definitivas sobre a utilidade oncológica da LNDPE.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A linfadenectomia pélvica estendida não está associada a uma melhora na sobrevida livre de recidiva bioquímica entre homens submetidos à prostatectomia radical por câncer de próstata de risco intermediário e de alto risco.

Não houve diferença também entre os grupos em relação à sobrevida livre de metástases, e a sobrevida câncer específica não pôde ser obtida.

A LNDPE está associada com um melhor estadiamento e com um aumento do número de complicações, tanto intraoperatórias quanto complicações menores até 90 dias de pós-operatório.

7 ANEXOS

7 ANEXOS

Anexo A - Estadiamento TNM - AJCC - 8^a edição (2)

Tumor primário (T)

Clinico

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Sem evidência de tumor primário
- T1 Tumor clinicamente não aparente, nem palpável nem visível por imagem
 - T1a Achado histológico incidental de tumor em 5% ou menos de tecido ressecado
 - T1b Achado histológico incidental de tumor em mais do que 5% do tecido ressecado
 - T1c Tumor identificado por biópsia com agulha (por exemplo, devido a PSA elevado)
- T2 Tumor contido na próstata
 - T2a Tumor envolve metade de um lobo ou menos
 - T2b Tumor envolve mais de metade de um lobo mas não ambos os lobos
 - T2c Tumor envolve ambos os lobos
- T3 Tumor se estende através da cápsula da próstata
 - T3a Extensão extra capsular (unilateral ou bilateral)
 - T3b Tumor invade a (s) vesícula (s) seminal
- Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes além de vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e / ou parede pélvica

Patológico (pT)

Não há classificação T1 patológica

- pT2 Órgão confinado
- pT3 Extensão extra prostática

- pT3a Extensão extraprostática ou invasão microscópica do colo vesical
- pT3b Invasão de vesículas seminais
- pT4 Invasão de reto, músculos elevadores e / ou parede pélvica
- R1 Margem cirúrgica positiva (doença microscópica residual)

Linfonodos regionais (N)

Clínico

- NX Os gânglios linfáticos regionais não foram avaliados
- N0 Não há metástase linfonodal regional
- N1 Metástase em linfonodos regionais

Patológico (pN)

- pNx Nódulos regionais não amostrados
- pN0 Não há linfonodos regionais positivos
- pN1 Metástases em linfonodo(s) regional(is)

Metástase Distante (M)*

- M0 Sem metástase à distância
- M1 Metástase Distante
 - M1a Nódulo (s) linfático (s) não regional (is)
 - M1b Osso (s)
 - M1c Outro (s) sítio (s) com ou sem doença óssea (órgão sólido por exemplo)

^{*} Quando mais de um site de metástase está presente, a categoria mais avançada é usada.

Anexo B - Classificação dos tipos de linfadenectomia pélvica de acordo com o painel de especialistas para o guideline de câncer de próstata da Sociedade Europeia de Urologia (EAU - 2017) (23, 33)

Linfadenectomia limitada: linfonodos obturadores

Linfadenectomia padrão: linfonodos obturadores e ilíacos externos

Linfadenectomia **estendida**: linfonodos obturadores, ilíacos externos e ilíacos internos

Linfadenectomia **super-estendida**: linfonodos obturadores, ilíacos externos, ilíacos internos, ilíacos comuns e pré-sacral

Anexo C - Classificação do câncer de próstata de acordo com os grupos de risco segundo D'Amico (31)

Baixo Risco

PSA < 10 ng/mL e

Estadiamento: T1c/T2a e

Biópsia: Gleason 6

Risco Intermediário

PSA: 10-20 ng/mL e/ou

Estadiamento: T2b e/ou

Biópsia: Gleason 7

Alto Risco

PSA > 20 ng/mL e/ou

Estadiamento: T2c/T3 e/ou

Biópsia: Gleason 8, 9 ou 10

Anexo D - Classificação de tratamento de complicações de acordo com Clavien-Dindo (38)

Grau I

- Qualquer desvio do curso pós-operatório ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas e radiológicas
- Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito

Grau II

- Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau I
- Transfusão sanguínea e nutrição parenteral total também estão incluídas

Grau III

- Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou intervenção radiológica
- III a. Intervenção sem anestesia geral
- III b. Intervenção sob anestesia geral

Grau IV

- Complicação com Risco de vida (inclui Sistema Nervoso Central *) e necessidade de UTI
- IV a. Disfunção de um só órgão (incluindo diálise)
- IV b. Disfunção de múltiplos órgãos

Grau V

- Morte do Paciente

Sufixo "d"

- Se o paciente persiste com uma complicação no momento da alta o sufixo "d" (para "Deficiência") é adicionado para o respectivo grau de complicação.
 Esta marca indica a necessidade de seguimento futuro para avaliar completamente a complicação
- *Hemorragia encefálica, AVC isquêmico, sangramento subaracnóideo, mas exclui acidentes isquêmicos transitórios.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

- 1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.
- 2. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. Eur Urol. 2018;73(4):560-9.
- 3. McLaughlin AP, Saltzstein SL, McCullough DL, Gittes RF. Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. J Urol. 1976;115(1):89-94.
- 4. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol. 2009;55(6):1251-65.
- 5. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer-updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2019. Feb 14;pii. S0302-2848(19)30095-8 (in press).
- 6. Hyndman ME, Mullins JK, Pavlovich CP. Pelvic node dissection in prostate cancer: extended, limited, or not at all? Curr Opin Urol. 2010;20(3):211-7.
- 7. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol. 2002;168(2):514-8; discussion 8.

- 8. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Gallina A, Dehò F, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. Eur Urol. 2007;51(1):112-9; discussion 9-20.
- 9. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Brown J. Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. J Urol. 1979;121(5):617-20.
- 10. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol. 2007;52(1):29-37.
- 11. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol. 2008;53(1):118-25.
- 12. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004;172(5 Pt 1):1840-4.
- 13. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. BJU Int. 2006;98(4):788-93.
- 14. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology. 2007;69(1):147-51.

- 15. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol. 2002;167(4):1681-6.
- 16. Masterson TA, Bianco FJ, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. J Urol. 2006;175(4):1320-4; discussion 4-5.
- 17. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. J Urol. 2007;178(1):120-4.
- 18. Kazzazi A, Djavan B. Current status of pelvic lymph node dissection in prostate cancer: the New York PLND nomogram. Can J Urol. 2011;18(2):5585-91.
- 19. Salomon L, Peyromaure M, Fromont G, Rozet F, Eiss D, Bastide C, et al. [Lymphadenectomy and prostate cancer: a statement of the committee of cancerology of the French Association of Urology]. Prog Urol. 2012;22(9):510-9.
- 20. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. J Urol. 1996;156(6):1969-71.
- 21. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. Eur Urol. 2006;49(6):1019-26; discussion 26-7.

- 22. Burkhard FC, Schumacher MC, Studer UE. An extended pelvic lymphnode dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. Nat Clin Pract Urol. 2006;3(9):454-5.
- 23. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol. 2017;72(1):84-109.
- 24. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. J Urol. 1997;158(5):1891-4.
- 25. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol. 2006;50(5):1006-13.
- 26. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology. 2006;68(1):121-5.
- 27. Schiavina R, Bertaccini A, Franceschelli A, Manferrari F, Vagnoni V, Borghesi M, et al. The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. Anticancer Res. 2010;30(6):2297-302.
- 28. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. J Urol. 2005;173(4):1121-5.

- 29. Pagliarulo V, Hawes D, Brands FH, Groshen S, Cai J, Stein JP, et al. Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24(18):2735-42.
- 30. Vagnoni V, Schiavina R, Romagnoli D, Borghesi M, Passaretti G, Dababneh H, et al. Molecular diagnostic tools for the detection of nodal micrometastases in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection: a prospective study. Urologia. 2012;79 Suppl 19:141-6.
- 31. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-74.
- 32. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: risk stratification, shared decision making, and care options. J Urol. 2018;199(3):683-90.
- 33. 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. Updated at EAU Annual Meeting Barcelona, March 2019.
- 34. Osmonov DK, Wang C, Hoenle J, Aksenov A, Hamann C, Naumann CM, et al. Extended lymphadenectomy "step by step" in patients undergoing radical prostatectomy. Urology. 2011;77(4):969-74.
- 35. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(10):1568-76.

- 36. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 1: specimen handling. Mod Pathol. 2011;24(1):6-15.
- 37. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M, et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. Eur Urol. 2012;61(2):341-9.
- 38. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205-13.
- 39 Bader P, Spahn M, Huber R, Echtle D, Frohneberg D. Limited lymph node dissection in prostate cancer may miss lymph node metastases and determines outcome of apparently pN0 prostate cancer. Eur Urol. (Suppls 3) 2004;55(2):16.
- 40. Lestingi JFP, Pontes J, Borges LL, Ravanini J, Guglielmetti GB, Cordeiro MD, et al. 904 Extended vs limited pelvic lymphadenectomy during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: A prospective randomized trial. Eur Urol Supplements. 2015;14(2):e904.
- 41. Lestingi JFP, Pontes J, Borges LL, Ravanini J, Guglielmetti GB, Cordeiro MD, et al. Extended vs limited pelvic lymphadenectomy during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: a prospectiverandomized trial. J Urol. 2015;193(4):E893-E4.
- 42. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Med. 2010;8:18.

- 43. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol. 2012;61(3):480-7.
- 44. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst. 2006;98(10):715-7.
- 45. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. World J Urol. 2008;26(3):211-8.
- 46. Gofrit ON, Zorn KC, Steinberg GD, Zagaja GP, Shalhav AL. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. J Urol. 2008;179(1):28-33.
- 47. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, Deroose CM, Oyen R, Isebaert S, et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. Urol Oncol. 2015;33(3):109.e23-31.
- 48. Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, Brabander T, van der Poel HG, Donswijk ML, et al. Use of Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. BJU Int. 2020;125(2):206-14.
- 49. Weight CJ, Reuther AM, Gunn PW, Zippe CR, Dhar NB, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. Urology. 2008;71(1):141-5.

- 50. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, Carroll PR, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. J Urol. 2007;177(2):526-29; discussion 9-30.
- 51. Briganti A, Suardi N, Capogrosso P, Passoni N, Freschi M, di Trapani E, et al. Lymphatic spread of nodal metastases in high-risk prostate cancer: The ascending pathway from the pelvis to the retroperitoneum. Prostate. 2012;72(2):186-92.
- 52. Preisser F, Bandini M, Marchioni M, Nazzani S, Tian Z, Pompe RS, et al. Extent of lymph node dissection improves survival in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy without lymph node invasion. Prostate. 2018;78(6):469-75.
- 53. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol. 2009;55(2):261-70.
- 54. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. Eur Urol. 2013;63(3):450-8.
- 55. Barbosa FG, Queiroz MA, Nunes RF, Viana PCC, Marin JFG, Cerri GG, et al. Revisiting prostate cancer recurrence with PSMA PET: Atlas of typical and atypical patterns of spread. Radiographics. 2019;39(1):186-212.

- Bertram Y, Pasadena, CA; Nora Ruel, Timothy Wilson, Duarte, CA. Reduction in early biochemical recurrence intermediate risk patients undergoing robotassisted extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. J Urol. 2015;193(4S) Supplement e1042.
- 57. Gao L, Yang L, Lv X, Bu S, Wan F, Qian S, et al. A systematic review and meta-analysis of comparative studies on the efficacy of extended pelvic lymph node dissection in patients with clinically localized prostatic carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(2):243-56.
- 58. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol. 2004;172(6 Pt 1):2252-5.
- 59. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer. 2001;91(1):66-73.
- 60. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol. 2008;54(2):344-52.
- 61. Ploussard G, Almeras C, Briganti A, Giannarini G, Hennequin C, Ost P, et al. Management of node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. J Urol. 2015;194(4):983-8.
- 62. Preisser F, van den Bergh RCN, Gandaglia G, Ost P, Surcel CI, Sooriakumaran P, et al. Effect of extended pelvic lymph node dissection on oncologic outcomes in patients with D'Amico intermediate and high risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: A Multi-Institutional Study. J Urol. 2020;203(2):338-43.

- 63. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol. 2015;67(2):212-9.
- 64. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. 2006;7(6):472-9.
- 65. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol. 2014;32(35):3939-47.
- 66. Fossati N, Parker WP, Karnes RJ, Colicchia M, Bossi A, Seisen T, et al. More Extensive Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy is Associated with Improved Outcomes with Salvage Radiotherapy for Rising Prostate-specific Antigen After Surgery: A Long-term, Multi-institutional Analysis. Eur Urol. 2018;74(2):134-7.
- 67. 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.
- 68. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 1998;90(10):766-71.
- 69. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62(3):382-404.

70 Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) #APCCC19: Subgroup Analysis of mCRPC Trials, Aug 29 - 31, 2019 in Basel, Switzerland - Presented by: Susan Halabi, PhD, Duke University Medical Center, Durham, NC.

8 APÊNDICES

APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado aos pacientes de maio de 2012 até março de 2015

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL

LLOAL
1. NOME: ::
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° : SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO://
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:
2.RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M 🗆 F 🗆
DATA NASCIMENTO.:/
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD ()

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo prospectivo e randomizado sobre a linfadenectomia pélvica estendida em pacientes com câncer de próstata de riscos intermediário e alto submetidos à prostatectomia radical

PESQUISADOR: Marcos Francisco Dall'oglio

CARGO/FUNÇÃO: Chefe do Departamento de Urologia Oncológica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº CRM 84860

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de cirurgia, disciplina de urologia, Serviço de

Uro-Oncologia

1.	AVALIAÇÃO DO RISCO			
	RISCO MÍNIMO		RISCO MÉDIO	
	RISCO BAIXO	Χ	RISCO MAIOR	

2. DURAÇÃO DA PESQUISA: 10 anos

O senhor está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa cujo objetivo é avaliar uma modificação na cirurgia que trata o câncer de próstata.

Na cirurgia que trata o câncer de próstata é retirada a próstata inteira e os linfonodos ao redor. Esses linfonodos são pequenos nódulos importantes para os mecanismos de defesa de nosso organismo. Eles normalmente fazem parte do nosso organismo, localizam-se ao lado da próstata e a importância em retirá-los durante a cirurgia é que antes do câncer espalhar-se pelo corpo ele passa antes por esses nódulos. Se a cirurgia é feita nesse momento, a retirada dos linfonodos pode aumentar a chance de cura do câncer.

A dúvida hoje é: quantos destes linfonodos precisam ser retirados na cirurgia? Atualmente retiramos uma quantidade limitada desses linfonodos na cirurgia, porém algumas pesquisas recentes indicaram que talvez a retirada de um maior número de linfonodos poderia aumentar mais ainda a chance de cura. E para podermos responder essa pergunta estamos fazendo essa pesquisa.

Nessa pesquisa metade dos pacientes fará a cirurgia que retira uma menor quantidade de linfonodos, que é o tipo de cirurgia feita atualmente. A outra metade fará a cirurgia com uma maior retirada de linfonodos, sendo importante ressaltar que esse novo método não aumenta chance de complicações do tratamento. Não haverá a necessidade de nenhum procedimento adicional. Após a cirurgia todos serão acompanhados por até dez anos e será comparado o resultado do tratamento entre os dois grupos. Desta forma saberemos se há ou não vantagem em retirarmos mais linfonodos na cirurgia do que trata o câncer de próstata.

Portanto esta pesquisa não lhe traz nenhum desconforto e nenhum risco adicional ao tratamento cirúrgico do seu câncer. Não há benefício direto para o senhor, somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício para os pacientes.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251 - 4° andar, Telefone (011) 3893 2000.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP (CEP-FMUSP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar – tel: 3061 8004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

Direito de desistência: É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente·

Direito de informação de resultados: Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Análise e Implicação Prognóstica da expressão de moléculas de adesão no adenocarcinoma de Próstata localizado". Eu discuti com o Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio ou com sua equipe mpedica sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em

Apêndices

92

participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualque benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.				
Assinatura do paciente/representante legal	Data			
Assinatura da testemunha Data/ para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e				
Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.				
Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio	Data//			

Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado aos pacientes de março de 2015 até dezembro de 2016

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL			
LEGAL			
1. NOME: ::			
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° : SEXO : .M □ F □			
DATA NASCIMENTO:/			
ENDEREÇO Nº APTO:			
BAIRRO: CIDADE			
CEP:			
2.RESPONSÁVEL LEGAL			
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)			
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M 🗆 F 🗆			
DATA NASCIMENTO.:/			
ENDEREÇO: Nº APTO:			
BAIRRO: CIDADE:			
CEP: TELEFONE: DDD ()			

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo prospectivo e randomizado sobre a linfadenectomia pélvica estendida em pacientes com câncer de próstata de riscos intermediário e alto submetidos à prostatectomia radical

PESQUISADOR: William Carlos Nahas

CARGO/FUNÇÃO: Chefe do Departamento de Urologia Oncológica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº CRM 34807

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de cirurgia, disciplina de urologia, Serviço de

Uro-Oncologia

1.	AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:			
	RISCO MÍNIMO		RISCO MÉDIO	
	RISCO BAIXO	X	RISCO MAIOR	

2. DURAÇÃO DA PESQUISA: 10 anos

O senhor está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa cujo objetivo é avaliar uma modificação na cirurgia que trata o câncer de próstata.

Na cirurgia que trata o câncer de próstata é retirada a próstata inteira e os linfonodos ao redor. Esses linfonodos são pequenos nódulos importantes para os mecanismos de defesa de nosso organismo. Eles normalmente fazem parte do nosso organismo, localizam-se ao lado da próstata e a importância em retirá-los durante a cirurgia é que antes do câncer espalhar-se pelo corpo ele passa antes por esses nódulos. Se a cirurgia é feita nesse momento, a retirada dos linfonodos pode aumentar a chance de cura do câncer.

A dúvida hoje é: quantos destes linfonodos precisam ser retirados na cirurgia? Atualmente retiramos uma quantidade limitada desses linfonodos na cirurgia, porém algumas pesquisas recentes indicaram que talvez a retirada de um maior número de linfonodos poderia aumentar mais ainda a chance de cura. E para podermos responder essa pergunta estamos fazendo essa pesquisa.

Nessa pesquisa metade dos pacientes fará a cirurgia que retira uma menor quantidade de linfonodos, que é o tipo de cirurgia feita atualmente. A outra metade fará a cirurgia com uma maior retirada de linfonodos, sendo importante ressaltar que esse novo método não aumenta chance de complicações do tratamento. Não haverá a necessidade de nenhum procedimento adicional. Após a cirurgia todos serão acompanhados por até dez anos e será comparado o resultado do tratamento entre os dois grupos. Desta forma saberemos se há ou não vantagem em retirarmos mais linfonodos na cirurgia do que trata o câncer de próstata.

Portanto esta pesquisa não lhe traz nenhum desconforto e nenhum risco adicional ao tratamento cirúrgico do seu câncer. Não há benefício direto para o senhor, somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício para os pacientes.

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O principal investigador é o Dr. William Carlos Nahas, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251 - 4° andar, Telefone (011) 3893 2000.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP (CEP-FMUSP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar – tel: 3061 8004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

Direito de desistência: É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente·

Direito de informação de resultados: Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Análise e Implicação Prognóstica da expressão de moléculas de adesão no adenocarcinoma de Próstata localizado". Eu discuti com o Dr. William Carlos Nahas ou com sua equipe médica sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Apêndices

96

Assinatura do paciente/representante legal	Data//
Assinatura da testemunha	 Data / /
para casos de pacientes menores de 18 a portadores de deficiência auditiva ou visu	anos, analfabetos, semi-analfabetos ou
Declaro que obtive de forma apropriada e	e voluntária o Consentimento Livre e
Esclarecido deste paciente ou representa	inte legal para a participação neste estudo
Dr. William Carlos Nahas (responsável pelo estudo)	Data//

Apêndice 3 - Mudança do pesquisador principal e orientador da tese



DIVISÃO DE CLÍNICA UROLÓGICA DO INSTITUTO CENTRAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS



São Paulo, 31 de Março de 2015

Ilmo Sr. Equipe Plataforma Brasil

Ref. Ao estudo "Estudo prospectivo e randomizado sobre a linfadectomia pélvica extendida em pacientes com câncer de próstat de riscos intermediário e alto submetidos à prostatectomia radical.". Nº CAAE - 00551912.0.0000.0065.

Devido a mudanças internas no meu setor e de orientação do aluno de pós-graduação, venho por meio de esta solicitar a mudança no Pesquisador Responsável por esse estudo para o Prfo William Carlos Nahas.

Qualquer duvida estou à disposição

Atenciosamente,

Prfº Marcos Francisco Dall'Olgio

Investigador Principal Médico Coordenador do Ambulatório - ICESP

Divisão de Clínica Urológica - HCFMUSP

Apêndice 4 – Aprovação do Estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa local da FMUSP



APROVAÇÃO

O Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 16.05.2012, após atendimento a diligência encaminhada APROVOU ad-referendum o Protocolo de Pesquisa nº 096/12, intitulado: "Estudo prospectivo e randomizado sobre a linfadenectomia pélvica extendida em pacientes com câncer de próstata de riscos intermediário e alto submetidos à prostatectomia radical", apresentado pelo Departamento de Cirurgia.

 ${\it Cabe\ ao\ pesquisador\ elaborar\ e\ apresentar\ ao\ CEP-FMUSP,\ os\ relatórios\ parciais\ e\ final\ sobre\ a\ pesquisa\ .}$

Pesquisador (a) Responsável: Marcos Francisco Dall'Oglio

Pesquisador (a) Executante: Jean Felipe Prodocimo Lestingi

CEP-FMUSP, 16 de maio de 2012.

Prof. Dr.Roger Chammas Coordenador

Ellouum.

Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Av. Dr. Arnaldo , 455 – Instituto Oscar Freire 1º andar CEP 01246903 – Fone : 3061-8004 mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

Apêndice 5 – Termo de Outorga – financiamento do estudo pela FAPESP

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS PROCESSO 2012/50018-0 Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-48 denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artig "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualific para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e r que passam a ser parte integrante deste Termo. 1.OUTORGADO: MARCOS FRANCISCO DALL OGLIO CPF: 439.543.590-49 RG: 3029483637 2.Correspondência: RUA PROFESSSOR JOAO MARINHO, 73 - VILA MARIANA, SAO PAULO 04007010 MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.BR 3.Instituição Sede: FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013	FAPESP	AC (p. 0)	Processo: 2012/50018-0 Data impressão: 24/04/2012 20:46:33 Folha: Volume: Rubrica:
PROCESSO 2012/50018-0 Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-45 denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigünda de Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualific para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e reque passam a ser parte integrante deste Termo. 1.OUTORGADO: MARCOS FRANCISCO DALL OGLIO CPF: 439.543.590-49 RG: 3029483637 2.Correspondência: RUA PROFESSSOR JOAO MARINHO, 73 - VILA MARIANA, SAO PAULO 04007010 MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.BR 3.Instituição Sede: FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA A INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA OUTRA SUBAREA MEDICINA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013	FUi	NDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTA	DO DE SÃO PAULO
Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-45 denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigündo denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigündo de Posquisa a Seguir especificado, nas instalações e com o INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir en que passam a ser parte integrante deste Termo. 1.OUTORGADO: MARCOS FRANCISCO DALL OGLIO CPF: 439.543.590-49 RG: 3029483637 2.Correspondência: RUA PROFESSSOR JOAO MARINHO, 73 - VILA MARIANA, SAO PAULO 04007010 MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.BR 3.Instituição Sede: FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA OUTRA SUBAREA MEDICINA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013	organisa sunat lub atholis		E AUXÍLIOS
A, in 1900, Atto da Lapa, Sao Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-48 denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artig"b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualific para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e r que passam a ser parte integrante deste Termo. 1.OUTORGADO: MARCOS FRANCISCO DALL OGLIO CPF: 439.543.590-49 RG: 3029483637 2.Correspondência: RUA PROFESSSOR JOAO MARINHO, 73 - VILA MARIANA, SAO PAULO 04007010 MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.BR 3.Instituição Sede: FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA DUTRA SUBAREA MEDICINA 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013		the second secon	Consultar a CUTORSANTE autos
CPF: 439.543.590-49 RG: 3029483637 2.Correspondência: RUA PROFESSSOR JOAO MARINHO, 73 - VILA MARIANA, SAO PAULO 04007010 MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.BR 3.Instituição Sede: FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICÁ 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013	denominada OUTORGA "b", da Lei Estadual nº 5 para a realização do I INSTITUIÇÃO SEDE, de	a, Sao Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF so NTE, por meio de seu Conselho Técnico-Admin .918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OU Projeto de Pesquisa a seguir especificado, na e acordo com as especificações, cláusulas e con integrante desta Termo.	ob o nº 43.828.151/0001-45, doravante distrativo, nos termos do Artigo 14, letra UTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio as instalações e com o apoio da adições descritas a seguir e nos Anexos,
RG: 3029483637 2.Correspondência: RUA PROFESSSOR JOAO MARINHO, 73 - VILA MARIANA, SAO PAULO 04007010	1.OUTORGADO:	MARCOS FRANCISCO DALL OGLIO	
2.Correspondência: RUA PROFESSOR JOAO MARINHO, 73 - VILA MARIANA, SAO PAULO 04007010 MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.BR 3.Instituição Sede: FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013		CPF: 439.543.590-49	
04007010 MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.BR 3.Instituição Sede: FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013	(8) NV	RG: 3029483637	
3.Instituição Sede: FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013	2.Correspondência:	RUA PROFESSSOR JOAO MARINHO, 73 - V	VILA MARIANA, SAO PAULO/SP, CEP
UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP 4. Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5. Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6. Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7. Coordenação: SAUDE I 8. Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9. Relatórios Científicos: 30/05/2013		MARCOSDALLOGLIOURO@TERRA.COM.B	R
4.Projeto de Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO SOBRE A LINFADENECTO PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013	3.lnstituição Sede:	FAC MEDICINA/FM	Se a adquiddos com recursir de Out
PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013		UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP	ing 90 Tull is one of themselves in 1800
PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM CANCER DE PROSTATA I INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013	4.Projeto de Pesquisa:	ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO	SOBRE A LINFADENECTOMIA
INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICA 5.Linha de Fomento: AUXILIO PESQUISA - REGULAR 6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013		PELVICA EXTENDIDA EM PACIENTES COM	CANCER DE PROSTATA DE RISCOS
6.Área / Subárea: MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013		INTERMEDIARIO E ALTO SUBMETIDOS A P	PROSTATECTOMIA RADICAL.
OUTRA SUBAREA MEDICINA 7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013	5.Linha de Fomento:	AUXILIO PESQUISA - REGULAR	Prestações de Contes A. A de con
7.Coordenação: SAUDE I 8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013	6.Área / Subárea:	MEDICINA	agencial forces / e III econo A 200 890
8.Período da Vigência: 01/05/2012 a 30/04/2013 9.Relatórios Científicos: 30/05/2013		OUTRA SUBAREA MEDICINA	
9.Relatórios Científicos: 30/05/2013	7.Coordenação:	SAUDE I	
A STATE OF THE STA	3.Período da Vigência:	01/05/2012 a 30/04/2013	11 Personal and Company of the Compa
0.Prestações de Contas: 30/05/2042	Relatórios Científicos:	30/05/2013	THE PARTY AS A SECOND S
	0.Prestações de Contas	30/05/2013	4 8 8 W

"Via do pesquisador"

1

Apêndice 6 – Prêmio de 3º melhor abstract em Oncologia no Congresso Anual da Associação Europeia de Urologia – EAU – Madri – 2015



Apêndice 7 – Apresentações em Congressos Internacionais

EAU 2015 – Madri Apresentação oral "estendida" European Urology Supplements. 2015;14(2):e904

AUA 2015 – New Orleans Apresentação oral "podium" Journal of Urology. 2015;193(4):E893-E4

ASCO 2017 – Chicago "Poster discussion"

Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15):suppl. 5018

Apêndice 8 – Citação da apresentação - congresso AUA 2015

Em Fossati N, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2017;72(1):84-109.

EUROPEAN UROLOGY 72 (2017) 84-109

107

Obtaining funding: None.
Administrative, technical, or material support: None,
Supervision: Joniau.
Other: None.

Financial disclosures: Steven Joniau certifies that all conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject matter or materials discussed in the manuscript (eg, employment/affiliation, grants or funding consultancies, honoraria, stock owners hip or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, or pending), are the following: Erik Briers has received grant and research support from Ipsen, the European Association of Urology, and Bayer: is an ex officio board member for Europa UOMO: is an ethics committee and advisory group member for RHQUITE; is a patient advisory board member for PAGMI; and is a member of SCA and EMA PCWP. Joaquim Bellmunt is a company consultant for Janssen, Astellas, Pierre Fabre, Genentech, Merck, Ipsen, Pfizer, Novartis and Sanofi Aventis. He has received research support from Taleda, Novartis, and Sanofi, and travel grants from Pfizer and Pierre Fabre, Michel Bolla has received company speaker honoraria from I psen and Astellas, honorari a or consultation fees from lanssen, and fellowship and travel grants from lanssen. AstraZeneca. and Astellas, Philip Cornford is a company consultant for Astellas, Ipsen, and Ferring; has received company speaker honorada from Astellas, Janssen, Ipsen, and Pfizer; has participated in trials for Ferring; and has received fellowships and travel grants from Astell as and Janssen, Maria De Santis is a company consultant for GlaxoSmithKline, Janssen, Bayer, Novartis, Pierre Fabre, Astellas, Amgen, Eisal Inc., ESSA, Merck, and Synthon; has received company speaker honoraria from Pfizer, Takeda, Sanofi Aventis, Shionogi, Celgene, and Teva Onco-Genex: has participated in trials for Pierre Fabre, Astellas, Exelixis, Bayer, and Roche; has received fellowship and travel grants from Bayer, Novartis, Ferring, Astellas, Sanofi Aventis, and Janssen; has received grant and research support from Pierre Fabre; has received honoraria from AstraZeneca; and is associated with Amgen, Malcolm D. Mason is a company consultant for Bristol-Myers Squibb, Janssen, Bayer, Sanofi, and Dendreon, and has received company speaker honoraria from Takeda and Bayer, Thomas Wiegel has received company's peaker honoraria from Astellas, Takeda, Hexal, Ipsen, Ians sen-Cilac, and Ferring. Thomas B, Lam is a company consultant for and has received company's peaker honoraria from Pfizer, CSK, Astellas, and Ipsen. Vsevolod B. Matveev has participated in trials for Astellas, Prizer, and Novartis, and has received company speaker honoraria from Sanofi and Astellas, Henk G, van der Poel is a company consultant for intuitive Surgical, has participated in trials for Astellas and Steba Biotech, and has received grant and research support from Astellas, Olivier Rouvière is a company consultant for and has received company speaker honoraria from EDAP-TMS, Bracco, and Philips, and has participated in trials for EDAP-TMS and Bracco. Nicolas Mottet has received grant and research support from Takeda Pharmaceutical, Millenium, Astellas, Flerre Fabre, Sandi, and Pasteur, and has received honoraria or consultation fees from Taleda Pharmaceutical, Millenium, Jansen, Astellas, BMS, Bayer, Ipsen, Ferring, Novartis, Nuclétron, Pierre Fabre, Sanofi, and Zeneca. Steve Joniau is a company consultant for Astellas, Ipsen, Bayer, Sanofi, and Janssen; has received company speaker honoraria from Astellas, Amgen, Bayer, Sanofi, Janssen, and Ipsen; has participated in trials for Astellas, lanssen, and Bayer; has received fellowship and travel grants from Astellas, Amgen, Bayer, Sanofi, Janssen, Ipsen, and Pfizer; and has received grant and research support from Astellas, Bayer, and Janssen, Nicola Fossati, Ann M. Henry, Thomas Van den Broeck, Roderick C.N. van den Bergh, Theo H. van der Kwast, Cathy Yuhong Yuan, Ekelechi MacPepple, Ivo G. Schoots, and Peter-Paul Willemse have nothing to disclose.

FundingSupport and role of the sponsor: None.

Acknowledgments: This systematic review was performed under the auspices of the European Association of Urology Guidelines Office

Board and the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at http://dx.doi.org/10.1016/j.

References

- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1. Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2017;71:618–29.
- [2] Briganti A, Blute MI, Eastham JH, et al. PelMclymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009;55:1251–65.
- [3] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. Eur Urol 2014;65:124-37.
- [4] Briganti A, Suardi N, Gallina A, Abd di lah F, Montors i F. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: the mystery is taking shape. Eur Urol 2013:63:459-61.
- [5] Heidenreich A, Varga Z, Knobloch Von R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol 2002;167: 1681–6.
- [6] Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. Nat Clin Pract. Urol. 2005;2:336–42.
- [7] Briganti A, Chun HKH, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol 2006;50:1006–13.
- [8] van den Bergh RCN, van Casteren NJ, Van den Broeck T, et al. Role of hormonal treatment in prostate cancer patients with nonmetas tatic disease recurrence after local curative treatment: a systematic review. Eur Urol 2015;69:802–20.
- [9] Lestingi J. Pontes JJ. Borges LL, et al. Extended vs limited pelvic lymphadenectomy during radical prostatectomy for intermediateand high-risk prostate cancer; a prospective randomized trial. J Urol 2015; 199(Suppl):e883-4.
- [10] Schwerfeld-Bohr J, Kaemper M, Krege S, Heidenreich A. Prospective andomized multicenter study comparing limited vs extended pel vc. lymphadenectomy in intermediate and high risk prostate cancer-comparison of complications (SEAI, AUO AP 55/09). Eur Uni Suppl 2014;13:e270.
- [11] Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2003;169: 145-7.
- [12] Tyritzis SI, Wallerstedt A, Steineck G, et al. Thromboembolic complications in 3,544 patients und ergoing radical prostatectormy with or without lymph node dissection. J Urol 2015;193: 117-25.
- [13] Jeong SH, Yoon MY, Ha SB, et al. Risk factors of persistent urinary incontinence following robot assisted Japanoscopic radical prostatectomy. Eur Urol Suppl 2015;14:e373.
- [14] Sonnleithner M. Lymph node dissection in Gleason score 6 prostate cancer patients — a prospective trial by the Austrian Urological Oncology Group. Eur Urol Suppl 2011;10:323.
- [15] Schmitges J, Trinh Q-D, Jonas I, et al. Influence of low-molecularweight heparin dorage on red blood cell transfusion, lymphocele rate and drainage duration after open radical prostatectomy. Eur J Surg Oncol 2012;38:1082–8.