



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

GUILHERME GOMES ROMANO

**Avaliação da resposta ao tratamento radioterápico no
seguimento de 5 anos após recidiva bioquímica em
pacientes com câncer de próstata**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior
Coorientador: Prof. Dr. Bruno Martinelli

**Botucatu
2021**

Guilherme Gomes Romano

Avaliação da resposta ao tratamento radioterápico no
seguimento de 5 anos após recidiva bioquímica em
pacientes com câncer de próstata

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof.Dr. Batista de Oliveira Junior
Coorientador: Prof.Dr. Bruno Martinelli

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Romano, Guilherme Gomes.

Avaliação da resposta ao tratamento radioterápico no seguimento de 5 anos após recidiva bioquímica em pacientes com câncer de próstata / Guilherme Gomes Romano. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Batista de Oliveira Junior

Coorientador: Bruno Martinelli

Capes: 40106004

1. Próstata - Câncer. 2. Recidiva. 3. Biotecnologia. 4. Radioterapia.

Palavras-chave: Câncer de próstata; PSA; Recidiva bioquímica; Tratamento radioterápico.

Avaliação da resposta ao tratamento radioterápico no seguimento de 5 anos após recidiva bioquímica em pacientes com câncer de próstata

Resumo: As neoplasias são a segunda causa de morte no Brasil, e as malignas dos órgãos genitais masculinos estão inseridas no quarto grupo que mais leva ao óbito. A neoplasia maligna da próstata é a mais frequente e responsável por aproximadamente 95% desses óbitos. O desencadeamento do câncer de próstata ocorre devido a algumas alterações genômicas que dão início à progressão da doença. O exame de antígenos prostático específico (PSA) auxilia no diagnóstico, permitir acompanhar a evolução e indica o tratamento mais adequado, que pode ser por meio de vigilância ativa, prostatectomia radical ou radioterapia. Mesmo com o tratamento, o câncer pode recidivar e a constatação pode ser identificada pela alteração de biomarcadores, recidiva bioquímica, esta situação deve ser constatada por meio da monitoração bioquímica a fim de propor estratégia terapêutica adequada e precisa. **Objetivo:** Avaliar a resposta ao tratamento radioterápico no seguimento de 5 anos após recidiva bioquímica em pacientes com câncer de próstata que realizaram prostatectomia. **Métodos:** Esta pesquisa documental foi conduzida de maneira retrospectiva por meio de prontuários dos últimos cinco anos de pacientes submetidos à recidiva bioquímica no Hospital Amaral Carvalho (HAC) na cidade de Jaú/SP. Foram coletados dados sociodemográficos, antropométricos, valores de PSA pré e pós-cirurgia e de 1 a 5 anos pós-radioterapia e a ocorrência de óbito. As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio padrão, ou mediana e percentil 25-75, de acordo com a distribuição de normalidade dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta e relativa. Para comparação entre os momentos foi aplicado o Teste de Friedman ($p < 0,05$). **Resultados:** Foram coletados dados de 38 homens com média de idade de $70,18 \pm 6,60$ anos, peso de $79,77 \pm 18,01$ Kg, altura de $1,70 \pm 0,06$ m, e índice de massa corporal de $27,78 \pm 5,48$ kg/m². Os valores de PSA diminuíram significativamente após a cirurgia de prostatectomia. No primeiro ano após a recidiva bioquímica e realização da radioterapia, os valores de PSA foram menores se comparado ao pós-cirúrgico. Houve diferença entre PSA pré-cirúrgico [169,5 (43,7 – 1308,3)] e PSA 1ano [0,13 (0,004 – 23,330)], com $p = 0,012$, e entre PSA pré-cirúrgico [169,5 (43,7 – 1308,3)] e PSA 2anos [0,095 (0,012 – 341,10)] com $p = 0,039$. **Conclusão:** Não há modificação do PSA após 5 anos de recidiva bioquímica devido prostatectomia, sendo o o tratamento radioterápico considerado eficaz.

Palavras-chave: Câncer de próstata, PSA, recidiva bioquímica, tratamento radioterápico.

Evaluation of the response to radiotherapy treatment in the 5-year segment after biochemical recurrence in patients with prostate cancer

Abstract: Neoplasms are the second leading cause of death in Brazil, with malignant neoplasms of the male genital organs being the fourth group that most causes death, and specifically a malignant prostate neoplasm the most frequent and responsible for approximately 95% of deaths. The onset of prostate cancer occurs due to some genomic changes that initiate the progress of the disease. Digital rectal exams and PSA analysis can assist in the diagnosis and indicate the most appropriate treatment, which can be through active surveillance, radical prostatectomy, or radiotherapy. Even with treatment, cancer can recur and can be seen by altering some biomarkers, this method of assessment is called biochemical recurrence. **Objective:** To evaluate the response to radiotherapy treatment in the 5-year post-biochemical recurrence segment in patients with prostate cancer who underwent prostatectomy. **Methods:** This documentary research was conducted in an observational manner in medical records of the last five years of patients that occurred in a biochemical recurrence at the Amaral Carvalho Hospital (HAC) in the city of Jaú / SP. Demographic data, anthropometric characteristics, prostatectomy procedure, PSA values before and after surgery, and 1 to 5 years after radiotherapy were collected. For the analysis statistics, the continuous variables were evaluated as mean and standard deviation, or median and 25th and 75th percentile, according to the normality of the data. The categorical variables were assigned as a percentage. To analyze the PSA values, the Friedman Test was performed, which is a non-parametric test for the evaluation of repeated measures ($p < 0,05$). **Partial results:** To date, data were collected from 38 men with a mean age of 70.18 ± 6.60 years, weight of 79.77 ± 18.01 kg, height of 1.70 ± 0.06 m, and body mass index of 27.78 ± 5.48 kg / m². PSA values decreased despite prostatectomy surgery. In the first year after biochemical recurrence and radiotherapy, PSA values are lower than in the post-surgical period. Over the 5 years of follow-up after biochemical recurrence, the values will increase, however, lower than the pre-surgical values. The multiple comparisons test showed statistically significant differences between pre-surgical PSA (169.5 (43.7 – 1308.3)) and 1-year PSA (0.13 (0.004 – 23.330)), with $p = 0.012$, and between PSA pre-surgical (169.5 (43.7 – 1308.3)) and PSA 2 years (0.095 (0.012 - 341.10)) with $p = 0.039$. **Conclusion:** For patients undergoing this study, radiotherapy treatment without segment 5 years after biochemical recurrence in patients with prostate cancer who underwent prostatectomy was effective.

Keywords: Prostate cancer, PSA, biochemical recurrence, radiotherapy treatment.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
Justificativa	8
Hipótese	9
Objetivo	9
MÉTODOS	10
Análise estatística	10
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	16
CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	21
ANEXOS	27

INTRODUÇÃO

Qualquer célula ou tecido tem o potencial de se transformar em neoplasia, uma vez que o processo neoplásico se dá pelo acúmulo de mutações somáticas de certos genes que assim originam as células tumorais com consequente imputação de função ao gene envolvido com propriedades funcionais e capacidades específicas (BERTOLASO, 2009).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é evidente que o câncer é problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, onde se estima que em 2025 haja mais de 20 milhões de novos casos de câncer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

As neoplasias malignas são a segunda causa de mortes no Brasil, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Segundo dados do DATASUS de 2019, dentre os diferentes grupos de neoplasias, as neoplasias malignas dos órgãos genitais masculinos são o quarto grupo que mais leva a óbito, sendo a neoplasia maligna de próstata a mais frequente e responsável por aproximadamente 95% desses óbitos. Em 2019, houve 16932 óbitos por neoplasias malignas dos órgãos genitais, sendo que 15.983 foram da próstata (BRASIL, 2019).

O câncer de próstata é o tipo mais comum de câncer entre a população masculina, representando 29% dos diagnósticos da doença no Brasil. Dados do Instituto Nacional do Câncer apontam para 65.840 novos casos de câncer de próstata a cada ano, entre 2020 e 2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Dessa forma tornam-se necessárias pesquisas para conhecer melhor sua evolução, prognóstico e debater possibilidades terapêuticas (NASSIF et al., 2009).

O desencadeamento do câncer de próstata depende da ocorrência de algumas alterações genômicas que dão início a progressão da doença. Dentre as alterações genômicas que desencadeiam o início do câncer de próstata foram identificadas alterações do receptor de andrógeno, e alterações nas proteínas ERG, SPOP, MYC (MIYAHIRA et al., 2020). A alteração maligna da próstata segue um processo de várias etapas, iniciando como neoplasia intraepitelial prostática, seguida por câncer de próstata localizado e adenocarcinoma de próstata avançado

com invasão local, culminando em câncer de próstata metastático (WANG et al., 2018).

Uma das formas de diagnóstico do câncer de próstata é o toque retal, ele traz informações sobre as características da próstata, consistência, dimensões, relações com as estruturas adjacentes, além de poder detectar a presença de nódulo na superfície prostática (BRATU et al., 2019). Outra alternativa diagnóstica é a dosagem do antígeno prostático específico (PSA), o PSA é uma glicoproteína sérica produzida pelo epitélio de revestimento dos ácinos glandulares, normalmente encontrado no interior do lúmen dos ductos prostáticos, que atuam na liquefação do líquido seminal. É considerado um marcador tumoral que auxilia na detecção precoce, na monitoração de pacientes. Por apresentar alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo é um bom marcador para a distinção entre doença benigna e maligna (OESTERLING et al., 1992). No entanto, o PSA pode estar elevado em prostatite, hiperplasia prostática benigna, manipulação prostática e atividade sexual. Além, disso os valores normais de PSA variam de acordo com a idade e outras condições (OESTERLING et al., 1993). O PSA é um marcador essencial para detectar e monitorizar o câncer de próstata. (FONSECA; BRITO e FERREIRA, 2013) e o seu declínio é imediato após prostatectomia radical, caindo para níveis indetectáveis logo após o procedimento (FRANCA et al., 2014; FONSECA; BRITO e FERREIRA, 2013).

Com relação as formas de tratamento do câncer de próstata, os tumores primários são tratados por meio de vigilância ativa, que é o monitoramento do câncer de próstata por meio de exames e consultas para evitar ou postergar o máximo de tempo possível a cirurgia ou a radioterapia; e terapias curativas: prostatectomia radical ou radioterapia (MOTTET et al., 2017; BILL-AXELSON et al., 2014; HAYES et al., 2013; GODTMAN et al., 2013). Entretanto, a doença pode recidivar.

Apesar da prostatectomia radical, e possível retirada de todo tecido tumoral e prostático, alguns fatores podem levar ao aparecimento da recidiva bioquímica, caracterizada pelo aumento nos níveis de PSA. Esses fatores podem ser a extensão extraprostática (extensão do tumor além dos limites da próstata); invasão de tecido tumoral na vesícula seminal; margem cirúrgica comprometida ou positiva (definida

como tumor estendendo-se na superfície de corte do cirurgião); linfonodo positivo (a disseminação do câncer de próstata se faz por via linfática para os gânglios ilíacos e obturatórios, e hematogênica - principalmente para os ossos da coluna, bacia, crânio e costelas) (TOURINHO-BARBOSA et al., 2018) ou que o tratamento não foi eficaz.

Uma das formas de avaliar essa recidiva é por meio da análise da variação dos níveis de certos biomarcadores, que estão associados com recidiva de câncer de próstata. Esse método de avaliação é conhecido como recidiva bioquímica. Um dos biomarcadores bastante utilizados é o PSA. Aproximadamente 30% dos pacientes após prostatectomia radical e 30-50% dos homens tratados com radioterapia terão recidiva dentro de 10 anos pós-terapia (ARTIBANI et al., 2018; KUPELIAN et al., 2006).

A recidiva bioquímica representa progressão da doença e está associada a risco significativamente aumentado de metástase; 24-34% dos pacientes desenvolverão metástases (BOORJIAN et al., 2011; POUND et al., 1999). Muitos pacientes acabam apresentando câncer de próstata resistentes à castração metastática (HEINLEIN e CHANG, 2004) e as opções de tratamento disponíveis atualmente apenas prolongam a sobrevida global.

Justificativa

Devido à grande ocorrência deste tipo de neoplasia e da sua mortalidade, é de extrema importância melhorar o acompanhamento dos pacientes com maior chance de falha terapêutica, assim melhorar o desfecho da evolução destes pacientes.

Com o conhecimento sobre o desenvolvimento do câncer de próstata e as limitações atuais no tratamento de metástases, o manejo mais benéfico do câncer de próstata é por meio da estratificação precisa de pacientes em: pacientes com baixo risco de progressão para recidiva bioquímica; e pacientes com alto risco de progressão para recidiva bioquímica.

A estratificação atual do risco de recidiva bioquímica na prática clínica ainda precisa ser melhorada; o aprimoramento dessa capacidade continua sendo um dos principais focos da comunidade de pesquisa, inclusive para a classificação de risco de recidiva após tratamentos curativos primários, particularmente a prostatectomia radical.

Hipótese

Para este estudo foi elaborada a hipótese de que a radioterapia de resgate em pacientes com câncer de próstata submetidos à prostatectomia e que apresentaram recidiva bioquímica é efetiva no intervalo de tempo de 5 anos.

Objetivo

Avaliar a resposta ao tratamento radioterápico no seguimento de 5 anos após recidiva bioquímica em pacientes com câncer de próstata que realizaram prostatectomia.

MÉTODOS

Esta foi uma pesquisa de natureza observacional e retrospectiva na qual foram coletados dados de prontuários, aprovada pelo comitê de ética do Hospital Amaral Carvalho (Parecer: 4.751.645) (ANEXO A). Os dados coletados foram avaliados por uma abordagem quantitativa, com objetivos exploratórios que visaram conhecer o tipo de relação que ocorre entre o tratamento da doença e seu desfecho após cinco anos.

Foi utilizada como procedimento a análise documental em prontuários de pacientes internados e tratados entre 2015 a 2020 no Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú/SP, com pelo menos cinco anos de seguimento.

Para a materialização dos resultados, foram coletados dados dos prontuários referentes às informações como: dados sociodemográficos (idade e comorbidades), características antropométricas (peso, altura e índice de massa corporal IMC – peso/estatura²), valores de PSA (pré e pós cirurgia, 1 a 5 anos pós radioterapia), indicação da realização de radioterapia e constatação de óbito. Para analisar a recidiva bioquímica foram considerados valores de PSA.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio padrão ou mediana (percentil 25 – 75). As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta e relativa. Para análise de distribuição de normalidade dos dados foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre os momentos foi realizada pelo Teste de Friedman, que é um teste não paramétrico para avaliação de medidas repetidas. O nível de significância considerado foi de 5%. O software estatístico usado foi SPSS (IBM), v. 20.

RESULTADOS

Foram coletados dados de 38 homens com idade de $70,18 \pm 6,60$ anos.

Com relação às características antropométricas, eles apresentaram peso de $79,77 \pm 18,01$ Kg, altura de $1,70 \pm 0,06$ m, e índice de massa corporal de $27,78 \pm 5,48$ kg/m².

A quantidade de comorbidades associadas à condição basal pode ser apreciada no gráfico de setores (Figura 1).

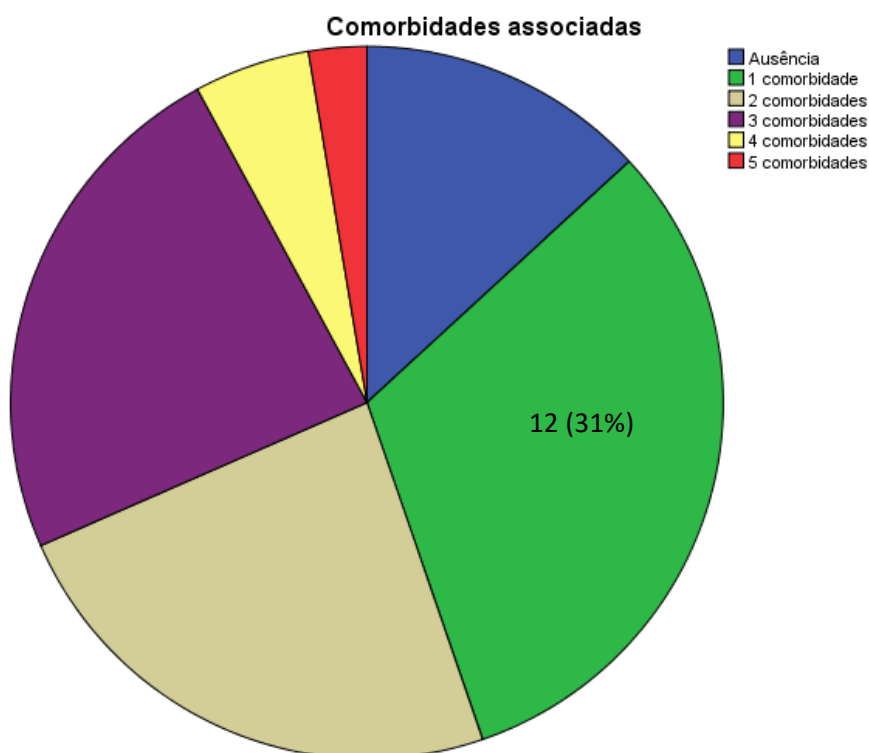


Figura 1 – Apresentação de comorbidades associadas a amostra geral.

Quanto ao detalhamento das comorbidades, essas foram divididas conforme os sistemas orgânicos. A seguir, são apresentadas as distribuições das comorbidades conforme os sistemas (Tabela 1).

Tabela 1 – Frequência das comorbidades conforme divisão dos sistemas orgânicos

Sistemas	n (%)
Gastrointestinal (colicistite, gastrite, refluxo gástrico, apêndice, cirurgia vesícula)	8 (21,1%)
Endócrino (Diabetes Melittus)	7 (18,4%)
Neurológico (parestesia, convulsão)	2 (5,3%)
Musculoesquelético (cirurgia de ligamento cruzado anterior, metástase óssea, escoliose, hérnia de disco)	8 (21,1%)
Respiratório (tabagismo, COVID-19)	13 (34,2%)
Hepático (hepatite, etilismo)	6 (15,8%)
Cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica, cateterismo, arritmia, bloqueio do ramo direito)	19 (50%)
Imunológico (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)	1 (2,6%)
Hematológico (Linfoma Não-Hodgkin)	1 (2,6%)
Auditivo (perda auditiva)	1 (2,6%)

Como podemos observar na tabela 2, a maioria dos pacientes realizaram a radioterapia após 6 meses do procedimento cirúrgico.

Tabela 2 – Momento da realização da radioterapia após a cirurgia de prostatectomia radical

Momento da Radioterapia	% de pacientes
0 a 6 meses	9,38%
6 meses	6,25%
6 meses a 1 ano	50%
1 a 2 anos	25%
2 a 3 anos	6,25%
Após 3 anos	3,13%

Os valores de PSA nos momentos pré-cirurgia, pós cirurgia e 1 a 5 anos após recidiva bioquímica podem ser observados na figura 2.

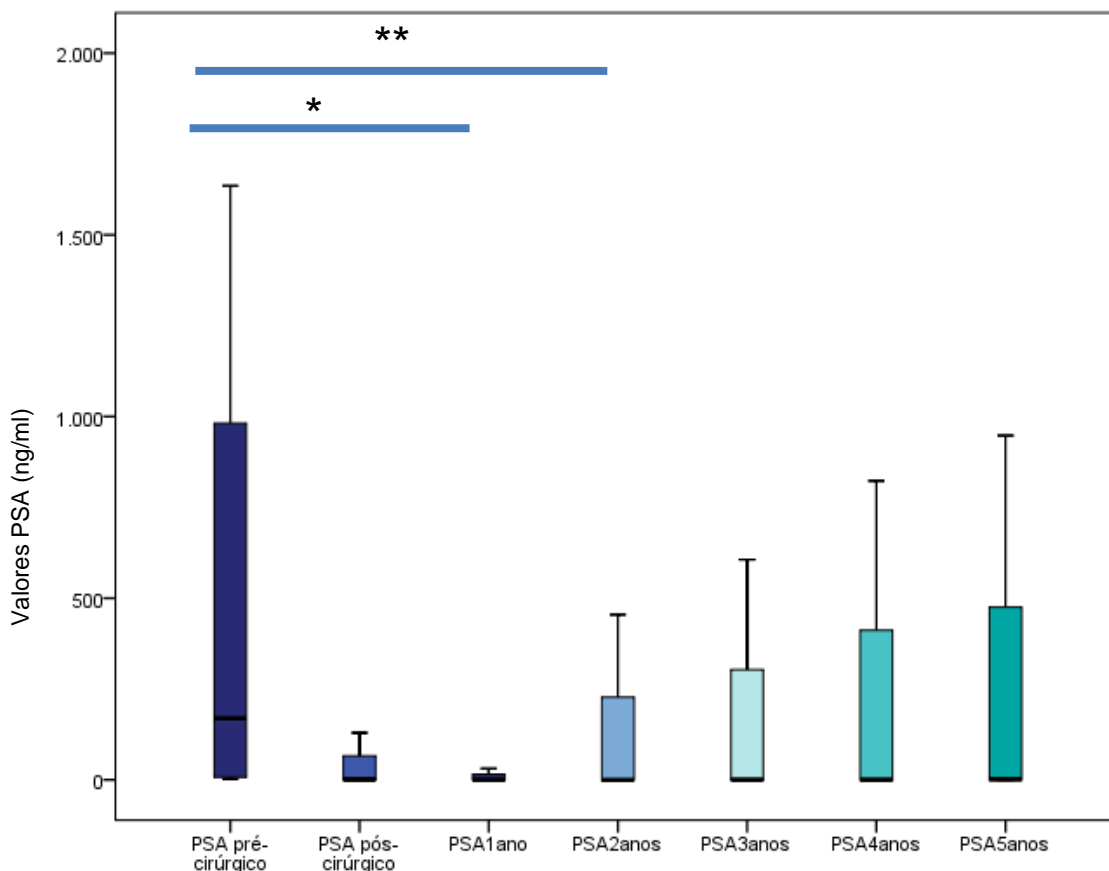


Figura 2 – Comportamento do PSA nos momentos de análise, pré-cirúrgico, pós-cirúrgico, 1 a 5 anos após recidiva bioquímica.

Legenda: PSA: antígeno prostático específico. Dados apresentados em mediana e percentil 25 e 75. Teste de Friedman. *: comparação entre os momentos pré-cirúrgico e 1 ano após a cirurgia ($p=0,012$); **: comparação entre os momentos pré-cirúrgico e 2 anos após a cirurgia ($p=0,039$).

Como podemos observar os valores de PSA diminuíram significativamente após a cirurgia de prostatectomia. No primeiro ano após a recidiva bioquímica e realização da radioterapia, os valores de PSA são menores do que no pós-cirúrgico. Ao longo dos 5 anos de acompanhamento após recidiva bioquímica, os valores vão aumentando, entretanto permanecem menores do que os valores pré-cirúrgicos. Houve diferença entre os momentos PSA pré-cirúrgico [169,5 (43,7– 1308,3)] e 1 ano [0,13 (0,004– 23,330)], e entre pré-cirúrgico [169,5 (43,7–1308,3)] e 2 anos [0,095 (0,012 – 341,10)].

Podemos observar também que o tempo de duplicação dos valores de PSA (PSA-DT), tanto pós-cirúrgico, como após dois anos de seguimento, foi de 2 anos,

ou seja, os valores de PSA dobraram 2 anos após a cirurgia e, novamente, no quarto ano de seguimento.

Durante o período de análise foram constatados 06 (15,8%) óbitos.

DISCUSSÃO

O câncer de próstata é o câncer mais comum em homens, é caracterizado pela heterogeneidade intratumoral e um curso clínico viável. Tradicionalmente, o diagnóstico de câncer de próstata é baseado na determinação do PSA e fatores clínico-patológicos (histologia, tamanho do tumor, escores de Gleason e estadiamento clínico) (GASINSKA et al., 2020).

A amostra foi composta por homens idosos com sobrepeso e presença de comorbidades. Essa situação clínica já era esperada, uma vez que a maioria desses apresenta idade avançada.

Após a prostatectomia radical, os pacientes são monitorados por medidas de PSA periódicas, durante alguns anos. O nível de PSA deve ser indetectável em 4–6 semanas após a cirurgia. Um valor persistentemente elevado após a cirurgia de prostatectomia radical sinaliza doença residual ou micrometástases, enquanto um PSA com aumento rápido ou lento durante a vigilância sugere metástases ou recorrência local, respectivamente (DO CARMO SILVA et al., 2021).

O PSA vem sendo usado para detecção de doença recorrente há mais de 35 anos (KURIYAMA et al., 1981). Logo após sua introdução como um marcador de recidiva bioquímica, homens com doenças distintas foram tratados de forma semelhante. Com o tempo, foi possível observar que a recidiva do PSA tem diferentes significados de acordo com características clínico-patológicas, como o Escore Gleason, tempo de duplicação do PSA, estágio clínico e status das margens cirúrgicas. Assim, surgiram tratamentos individualizados (TOURINHO-BARBOSA et al., 2018). O Escore Gleason é obtido por meio de análise anatomopatológica a partir de tecido prostático adquirido por cirurgia ou biópsia e funciona como um importante preditor clínico para a progressão do câncer. (FREITAS et al., 2021).

A recidiva bioquímica ocorre em aproximadamente em 20 a 40% dos pacientes e sua definição estrita é importante para identificar pacientes em risco de progressão da doença e para permitir comparações entre os homens submetidos ao tratamento (DO CARMO SILVA et al., 2021).

Os pesquisadores da área propuseram diferentes pontos de corte de PSA para definir recidiva bioquímica, com o objetivo de intervir no melhor momento de

recorrência do câncer e para alcançar melhores perspectivas de cura em cada paciente (AMLING et al., 2001; FREEDLAND et al., 2003; STEPHENSON et al., 2006; MIR et al., 2014; TOUSSI et al., 2016). Dessa forma, diversos critérios foram adotados, dificultando a comparação dos estudos. Apesar da falta de consenso, o PSA permanece a principal ferramenta para avaliar a progressão da doença após prostatectomia radical (TOURINHO-BARBOSA et al., 2018).

A Associação Americana de Urologia e a Associação Europeia de Urologia recomendam a definição de recidiva bioquímica com PSA sérico $\geq 0,2$ ng/mL seguido por uma segunda análise confirmatória (COOKSON et al., 2007; HEIDENREICH et al., 2014). Já as Diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* não determinam um valor de corte específico de PSA, mas definem a recidiva bioquímica como aumento do PSA em 2 ou mais ocasiões subsequentes (MOHLER et al., 2010). No Brasil, alguns autores caracterizam recidiva bioquímica a partir de valores de PSA após prostatectomia radical igual ou maior que 0,2ng/mL (MORBECK et al., 2019; FAY et al., 2020; FREITAS et al., 2021), enquanto outros aderem diferentes pontos de corte, conforme a situação do paciente (AQUINO, 2021)

Este estudo atual mostrou que os valores de PSA diminuíram significativamente após a cirurgia de prostatectomia. No primeiro ano após a recidiva bioquímica e realização da radioterapia, os valores de PSA são menores do que no pós-cirúrgico. Ao longo dos 5 anos de acompanhamento após recidiva bioquímica, entretanto permanecem menores do que os valores pré-cirúrgicos. Assim, o PSA é um marcador de progressão da doença e efetividade do tratamento, e ao longo dos 5 anos analisados, os pacientes parecem estar bem. Mesmo realizando a radioterapia alguns pacientes evoluíram para óbito, mas o índice de óbito é menor do que de pacientes que tiveram evolução satisfatória após o procedimento radioterápico

Nosso estudo mostrou também que o tempo de duplicação dos valores de PSA (PSA-DT), tanto pós-cirúrgico, como após dois anos de seguimento, foi de 2 anos, ou seja, os valores de PSA dobraram 2 anos após a cirurgia e, novamente, no quarto ano de seguimento. O PSA-DT é uma importante ferramenta bioquímica para diagnosticar e acompanhar pacientes com câncer de próstata. Ele também é

um bom preditor de recorrência do câncer e de mortalidade após prostatectomia radical. Progressão sistêmica e morte são quase 5 vezes mais frequentes em pacientes com PSA-DT <6 meses, se comparados com PSA-DT > 10 anos (TOURINHO-BARBOSA et al., 2018).

Em nosso estudo nós podemos observar que a radioterapia ocorreu em tempos diferentes para cada paciente, sendo a maioria realizada após 6 meses do procedimento cirúrgico. Talvez fosse interessante propor que a radioterapia fosse realizada o mais breve possível, após a cirurgia. Adicionalmente é possível também irradiar novamente pacientes que já fizeram radioterapia por recidiva bioquímica, por exemplo em nódulo pélvico.

Nosso estudo foi de seguimento de apenas 5 anos, o tempo médio para recidiva bioquímica varia de 20 a 38 meses. Embora esta ocorra com mais frequência nos primeiros 3 anos após a prostatectomia radical. Sendo assim, acompanhamentos mais longos são necessários, considerando que um número considerável de pacientes pode recorrer mesmo após 15 anos (TOURINHO-BARBOSA et al., 2018).

Há atualmente vários estudos buscando o desenvolvimento de novos marcadores diagnósticos para câncer de próstata, que poderiam substituir ou melhorar o desempenho do PSA. Mas, esses novos marcadores ainda não conseguiram superar completamente a análise do PSA (GASINSKA et al., 2020; MIKSCH et al., 2020; EIBER et al., 2020; DO CARMO SILVA et al., 2021). Por exemplo, estudo realizado por Joana e colaboradores em 2021 mostrou que os marcadores [-2] proPSA e Prostate Health index, são preditores pré-operatórios que superam o PSA sérico usado atualmente. Entretanto, no período pós-operatório, eles não mostraram benefício adicional ao PSA (DO CARMO SILVA et al., 2021).

Adicionalmente, estudos recentes sugerem que um novo exame de imagem, a tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET-CT) com antígeno prostático específico de membrana (PSMA), em pacientes com PSA ascendente pode ser útil para o monitoramento e do reestadiamento do câncer. Embora novas tecnologias tenham sido incorporadas no manejo da recidiva bioquímica, a estratificação dos pacientes em grupos de risco ainda é crucial, pois

pode determinar diferentes prognósticos e tratamentos. O PET-CT PSMA é um exame importante, podendo detectar o sítio de recidiva mesmo em níveis baixos de PSA (41% de valor preditivo positivo para PSA < 0,5 ng/ml, chegando a 99% para PSA ≥ 5,0 ng/ml) (MORBECK et al., 2019; EIBER et al., 2020; EMMETT et al., 2020)

Mais estudos para melhor compreensão do comportamento do PSA e investigação de potenciais biomarcadores são necessários, pois a previsão precoce de recidiva bioquímica é de suma importância no planejamento de formas de terapia adjuvante ou de resgate. A importância de identificar os pacientes precoces em risco de recidiva reside no fato de que quanto antes o paciente realiza a radioterapia melhores parecem ser os resultados. Adicionalmente, estudos futuros com seguimento de pacientes de 2020 a 2025 seriam interessantes no nosso serviço, uma vez que foi implantado em 2021 o uso do PET-CT PSMA. Além do aumento do número amostral, uma vez que atendemos muitos pacientes com câncer de próstata que realizam a prostatectomia radical.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir então que para os pacientes avaliados neste estudo o tratamento radioterápico no segmento de 5 anos após recidiva bioquímica em pacientes com câncer de próstata que realizaram prostatectomia foi eficaz. Houve pacientes que apresentaram metástase e foram a óbito, entretanto são minoria comparados aos pacientes que apresentaram evolução satisfatória.

REFERÊNCIAS

AMLING, CHRISTOPHER L. et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?. **The Journal of urology**, v. 165, n. 4, p. 1146-1151, 2001.

ARTIBANI, Walter et al. Management of biochemical recurrence after primary curative treatment for prostate cancer: a review. **Urologia internationalis**, v. 100, n. 3, p. 251-262, 2018.

BERTOLASO, Marta. The Neoplastic Process and the Problems with the Attribution of. In: **Rivista di Biologia/Biology Forum**. 2009. p. 273-296.

BILL-AXELSON, Anna et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 10, p. 932-942, 2014.

BOORJIAN, Stephen A. et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. **European urology**, v. 59, n. 6, p. 893-899, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Informações de saúde, estatísticas vitais, mortalidade- 1996-2019 pela cid-10, mortalidade geral. Disponível em <http://www.datasus.gov.br> [Acessado em 14 de Abril de 2021].

BRATU, Ovidiu Gabriel et al. Therapeutic options in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 18, n. 6, p. 5021-5025, 2019.

COOKSON, Michael S. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and

recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. **The Journal of urology**, v. 177, n. 2, p. 540-545, 2007.

DO CARMO SILVA, Joana et al. Early prediction of prostate cancer biochemical recurrence and identification of disease persistence using PSA isoforms and human kallikrein-2. **Tumor Biology**, v. 43, n. 1, p. 197-207, 2021.

EIBER, Matthias et al. 18F-rhPSMA-7 PET for the detection of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 5, p. 696-701, 2020.

EMMETT, Louise et al. 3-Year freedom from progression after 68Ga-PSMA PET/CT–triaged management in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of a prospective multicenter trial. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 6, p. 866-872, 2020.

FAY, André P. et al. Câncer de Próstata. Doença inicial e recorrência bioquímica. **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**. 2020. Disponível em https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncologicas_separata_Prostata.pdf [Acessado em 30 de Outubro de 2021].

FONSECA, Aluizio Gonçalves da; BRITO, Fábio do Nascimento; FERREIRA, Antônio Augusto Pinto. Avaliação clínica dos fatores preditivos de recorrência bioquímica após prostatectomia radical em pacientes com câncer de próstata localizado. **Rev. para. med**, 2013.

FRANCA, Carlos Antônio da Silva et al. A relação entre PSA nadir de dois anos e recidiva bioquímica no tratamento do câncer de próstata com braquiterapia de semente de iodo-125. **Radiologia Brasileira**, v. 47, n. 2, p. 89-93, 2014.

FREEDLAND, Stephen J. et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. **Urology**, v. 61, n. 2, p. 365-369, 2003.

FREITAS, Maria Laura Alves et al. Dosagem alta de Antígeno Prostático Específico (PSA) em paciente após prostatectomia radical e sem evidências clínicas que atestem recidiva tumoral: relato de caso. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e93101321104-e93101321104, 2021.

GASINSKA, Anna et al. Prognostic significance of serum PSA level and telomerase, VEGF and GLUT-1 protein expression for the biochemical recurrence in prostate cancer patients after radical prostatectomy. **Pathology & Oncology Research**, v. 26, n. 2, p. 1049-1056, 2020.

GODTMAN, Rebecka Arnsrud et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. **European urology**, v. 63, n. 1, p. 101-107, 2013.

HAYES, Julia H. et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. **Annals of internal medicine**, v. 158, n. 12, p. 853-860, 2013.

HEIDENREICH, Axel et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. **European urology**, v. 65, n. 2, p. 467-479, 2014.

HEINLEIN, Cynthia A.; CHANG, Chawnshang. Androgen receptor in prostate cancer. **Endocrine reviews**, v. 25, n. 2, p. 276-308, 2004.

KUPELIAN, Patrick A. et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. **Urology**, v. 68, n. 3, p. 593-598, 2006.

KURIYAMA, Manabu et al. Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. **Cancer research**, v. 41, n. 10, p. 3874-3876, 1981.

MIKSCH, Jonathan et al. Interobserver variability, detection rate, and lesion patterns of 68 Ga-PSMA-11-PET/CT in early-stage biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 47, n. 10, p. 2339-2347, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Câncer de próstata. Saúde do Homem. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-prostata/2020/saude-do-homem#:~:text=Dados%20do%20Instituto%20Nacional%20do,est%C3%A3o%20mais%20propensos%20%C3%A0%20doen%C3%A7a> [Acessado em: 13 de Abril de 2021].

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122 p.

MIR, Maria C. et al. Optimal definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy depends on pathologic risk factors: identifying candidates for early salvage therapy. **European urology**, v. 66, n. 2, p. 204-210, 2014.

MIYAHIRA, Andrea K. et al. Prostate cancer research: The next generation; report from the 2019 Coffey-Holden Prostate Cancer Academy Meeting. **The Prostate**, v. 80, n. 2, p. 113-132, 2020.

MOHLER, James et al. Prostate cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 8, n. 2, p. 162-200, 2010.

MORBECK, Igor AP. et al. Diretrizes Oncológicas. Câncer de próstata. P. 1-24, 2019. Disponível em <https://diretrizesoncológicas.com.br/wp->

[content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncologicas_separata_Prostata.pdf](#) [Acessado em 30 de Outubro de 2021].

MOTTET, Nicolas et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. **European urology**, v. 71, n. 4, p. 618-629, 2017.

NASSIF, Aissar Eduardo et al. Perfil epidemiológico e fatores prognósticos no tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 36, n. 4, p. 327-331, 2009.

NCCN Guidelines for Patients Early Stage Prostate Cancer. Câncer de Próstata estágio inicial, p1-76, 2020.

OESTERLING, Joseph E. Prostate-specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 50, n. S16H, p. 31-43, 1992.

OESTERLING, Joseph E. et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. **Jama**, v. 270, n. 7, p. 860-864, 1993.

POUND, Charles R. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. **Jama**, v. 281, n. 17, p. 1591-1597, 1999.

STEPHENSON, Andrew J. et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 24, p. 3973-8, 2006.

TOURINHO-BARBOSA, Rafael et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean?. **International braz j urol**, v. 44, p. 14-21, 2018.

TOUSSI, Amir et al. Standardizing the definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy—what prostate specific antigen cut point best predicts a durable increase and subsequent systemic progression?. **The Journal of urology**, v. 195, n. 6, p. 1754-1759, 2016.

WANG, Guocan et al. Genetics and biology of prostate cancer. **Genes & development**, v. 32, n. 17-18, p. 1105-1140, 2018.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DA APROVAÇÃO DA PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da resposta ao tratamento radioterápico no segmento de 5 anos pós recidiva bioquímica em pacientes com câncer de próstata.

Pesquisador: Guilherme Gomes Romano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46970921.0.0000.5434

Instituição Proponente: FUNDACAO DOUTOR AMARAL CARVALHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.751.645

Apresentação do Projeto:

O projeto analisado se refere a um estudo retrospectivo sobre a avaliação da resposta ao tratamento radioterápico de pacientes que realizaram prostatectomia.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a resposta ao tratamento radioterápico no segmento de 5 anos pós recidiva bioquímica em pacientes com câncer de próstata que realizaram prostatectomia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos não foram considerados pelo pesquisador e os benefícios destacados foram a que a maioria dos pacientes submetidos a radioterapia de resgate pós recidiva bioquímica apresentam valores de PSA dentro dos limites de normalidade após um período de cinco anos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão coletados dos prontuários informações como dados demográficos (idade, comorbidades), características antropométricas (peso, altura), hábitos de vida (sedentarismo, etilismo, tabagismo), classificação clínica e etiológica da doença, exames coletados rotineiramente que indiquem como está a evolução do paciente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram analisados, sendo eles: termos de confidencialidade

Endereço: Rua das Palmeiras, 89
Bairro: VILA ASSIS **CEP:** 17.210-120
UF: SP **Município:** JAU
Telefone: (14)3602-1194 **Fax:** (14)3602-1207 **E-mail:** cep.aurea@amaralcarvalho.org.br



Continuação do Parecer: 4.751.645

e ônus financeiro. Foi solicitado dispensa do TCLE em virtude da natureza do estudo, sendo esse retrospectivo e observacional, que utilizará apenas dados de prontuário eletrônico. Destacou no termo de confidencialidade que os dados serão anonimizados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não observei entraves éticos. Sugiro aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acompanha parecer do relator.

Informamos que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Aproveito para recordar-lhe do compromisso e obrigatoriedade de encaminhar ao CEP os Relatórios Semestrais referentes à evolução do estudo e Relatório Final do projeto contendo os resultados da pesquisa.

Qualquer alteração nos termos contido no TCLE exigirá nova apresentação e novo consentimento dos participantes.

Qualquer alteração/emenda o projeto deverá passar novamente por apreciação deste Comitê de Ética em Pesquisa.

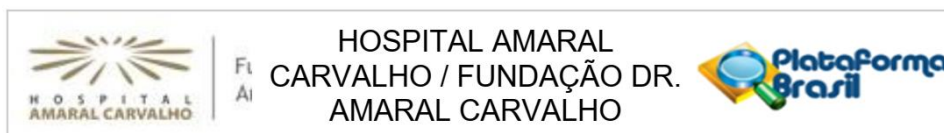
Não autorizamos divulgação dos dados e/ou publicação sem antes passar para análise deste CEP o Relatório Final de encerramento do estudo contendo os resultados da pesquisa.

IMPORTANTE: ANTES DE INICIAR A PESQUISA É OBRIGATÓRIO QUE O PESQUISADOR ENTRE EM CONTATO COM O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PELO E-MAIL cep.aurea@amaralcarvalho.org.br PARA PROVIDENCIAR A DOCUMENTAÇÃO NECESSÁRIA E IDENTIFICAÇÃO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1743727.pdf	13/05/2021 16:24:01		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	13/05/2021 16:22:08	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito

Endereço: Rua das Palmeiras, 89
Bairro: VILA ASSIS **CEP:** 17.210-120
UF: SP **Município:** JAU
Telefone: (14)3602-1194 **Fax:** (14)3602-1207 **E-mail:** cep.aurea@amaralcarvalho.org.br



Continuação do Parecer: 4.751.645

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	9_Solicitacao_Dispensa_Termo_Consetimento_Livre_Esclarecido.pdf	13/05/2021 07:20:16	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	8_Termo_Compromisso_Relatorio_Final.pdf	13/05/2021 07:10:22	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Outros	7_Curriculum_Guilherme.pdf	13/05/2021 07:09:51	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Outros	7_Curriculum_Batista.pdf	13/05/2021 07:09:31	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	6_Termo_Confidencialidade_Guilherme.pdf	13/05/2021 07:09:04	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	6_Termo_Confidencialidade_dr_Batista.pdf	13/05/2021 07:08:54	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Outros	5_Declaracao_Onus_Financeiro.pdf	13/05/2021 07:05:35	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Outros	4_Autorizacao_Chefe_Servico.pdf	13/05/2021 07:04:58	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	3_Projeto_Pesquisa.pdf	13/05/2021 07:04:31	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Outros	2_Oficio_DDS.pdf	13/05/2021 07:03:24	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Outros	1_Oficio_CEP.pdf	13/05/2021 07:03:14	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JAU, 02 de Junho de 2021

Assinado por:
Oswaldo Contador Junior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Palmeiras, 89
Bairro: VILA ASSIS **CEP:** 17.210-120
UF: SP **Município:** JAU
Telefone: (14)3602-1194 **Fax:** (14)3602-1207 **E-mail:** cep.aurea@amaralcarvalho.org.br