


# Densidade de PSA da lesão: uma fórmula matemática baseada em dados clínicos e patológicos para prever a recidiva bioquímica em pacientes com câncer de próstata

## *PSA density of the lesion: a mathematical formula that uses clinical and pathological data to predict biochemical recurrence in prostate cancer patients*

PEDRO HENRIQUE REZENDE JUNQUEIRA<sup>1</sup>; GABRIEL ARANTES DOS SANTOS<sup>2</sup> ; MARCELO XAVIER<sup>1</sup>; POLIANA ROMÃO<sup>2</sup>; SABRINA REIS<sup>2</sup>; MIGUEL SROUGI<sup>2</sup>; WILLIAN CARLOS NAHAS<sup>3</sup>; CARLO CARMARGO PASSEROTTI<sup>1</sup>.

### R E S U M O

Um dos principais desafios no manejo clínico do câncer de próstata é identificar qual tumor é agressivo e precisa de tratamento invasivo. Assim, ser capaz de prever qual irá progredir para recorrência bioquímica é uma ótima estratégia para estratificar pacientes com câncer de próstata. Pensando nisso, criamos uma fórmula matemática que leva em consideração os dados clínicos e patológicos resultando em uma variável quantitativa, denominada densidade de PSA da lesão, que tem potencial para prever recidiva bioquímica. Para testar se nossa variável é capaz de prever recorrência bioquímica, usamos uma coorte de 219 pacientes com câncer de próstata, associando nossas variáveis e parâmetros clássicos como a recorrência bioquímica. PSA total, peso da lesão, volume e densidade de PSA clássico foram associados com recorrência bioquímica ( $p < 0,05$ ). O escore ISUP também foi associado à recorrência bioquímica na biópsia e na amostra cirúrgica ( $p < 0,001$ ). O aumento da densidade do PSA da lesão foi significativamente associado à recidiva bioquímica ( $p = 0,03$ ). As variáveis derivadas da fórmula, PSA 15% e PSA 15<sup>2</sup>, também foram associadas positivamente à recorrência bioquímica ( $p = 0,01$  e  $p = 0,002$  respectivamente). A análise de regressão logística mostra que a densidade do PSA clássico, do PSA da lesão e PSA total, juntos, podem explicar até 13% dos casos de recorrência. A densidade de PSA da lesão por si só poderia explicar até 7% dos casos de recorrência. Em conclusão, esta nova abordagem matemática pode ser uma ferramenta útil para prever a recorrência da doença no câncer de próstata.

**Palavras-chave:** Recidiva. Prognóstico. Neoplasias da Próstata. Antígeno Prostático Específico.

### INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CP) é o segundo tumor mais comum e a quinta causa de morte por câncer em homens<sup>1</sup>. Além disso, as previsões indicam que o número de casos de CP tem aumentado e, junto a este aumento, o número de operações para tratar a doença<sup>2-4</sup>. A utilização generalizada do exame de antígeno prostático-específico (PSA) tem aumentado as taxas de detecção desse câncer em estágios precoces. Contudo, até 20% dos casos clinicamente localizados pode apresentar recorrência após tratamento radical local em período de acompanhamento de 10 anos<sup>5</sup>.

Esse fenômeno ocorre porque os parâmetros clínicos e patológicos atuais falham em determinar o prognóstico preciso em muitos casos<sup>6</sup>. Muitos esforços estão concentrados em encontrar preditores bioquímicos de recorrência (isto é, aumento do PSA sérico após o tratamento).

No presente estudo, avaliamos se os achados da peça cirúrgica podem ser preditores da recorrência bioquímica. Assim, criamos fórmula para avaliar a densidade de PSA da lesão, tentando oferecer uma maneira de incluir dados sobre os pacientes que seriam de outra forma negligenciados por métodos atuais de previsão da recorrência bioquímica.

### MÉTODOS

#### Desenho Experimental

Este é um estudo retrospectivo, longitudinal e analítico realizado após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (número 1.955.609).

Inicialmente, avaliamos 372 pacientes masculinos, com idades entre 43 e 81 anos, de clínica privada e um único cirurgião (CCP), operados entre

1 - Hospital Oswaldo Cruz, Centro de Cirurgia Robótica - São Paulo - SP - Brasil 2 - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Urologia, Laboratório de Investigação Médica - São Paulo - SP - Brasil 3 - Instituto do Câncer de São Paulo, Urologia - São Paulo - SP - Brasil

setembro de 2009 e de junho de 2019. No entanto, 76 pacientes foram excluídos porque não foram regularmente seguidos de acordo com o protocolo. Outros 64 pacientes foram excluídos porque os registros não tinham exata descrição do peso da lesão ou do peso da próstata no exame patológico. Treze pacientes foram excluídos por apresentarem bloqueio hormonal antes da operação. Assim, a casuística foi composta por 219 pacientes.

Calculamos a densidade de PSA da lesão de todos os pacientes e, em seguida, correlacionamos este valor com a presença de recorrência do tumor. Consideramos como recorrência bioquímica o encontro de valores de PSA maior que 0,2ng/dL em duas amostras sucessivas no pós-operatório. A primeira medida de PSA pós-operatória ocorreu oito semanas após a operação. Os pacientes com valores maiores ou iguais a 0,2ng/dL foram submetidos a nova dosagem, de confirmação<sup>7</sup>.

### Avaliação da densidade de PSA da lesão

Utilizamos as informações anatomopatológicas para analisarmos a densidade de PSA. Estimamos o peso da lesão neoplásica primária e das lesões multicêntricas utilizando o método padronizado pelo College of American Pathologists. Este método define que a peça cirúrgica proveniente da prostatectomia radical pode ter percentual neoplásico quantificado por visualização cuidadosa, com complementação por dados objetivos, tais como as medidas de dimensões tumorais e o número de blocos envolvidos pelo tumor em relação ao o número de total de blocos. É importante ressaltar que a análise patológica das amostras não foi necessariamente executada pelo mesmo patologista<sup>8,9</sup>. Calculamos a diferença entre o peso da próstata (PP) e o peso da lesão (PL) neoplásica.

Inicialmente, calculamos o peso da porção não-neoplásica (benigna) da próstata (PB) com os dados obtidos a partir do exame histopatológico completo de cada paciente (que descreve sistematicamente o peso prostático e o percentual estimado do volume prostático representado por tecido tumoral). Avaliamos as diferenças entre o peso da próstata (PP) e o peso da lesão neoplásica (PL) de acordo com a seguinte fórmula:  $PB = PP - PL$ .

Em seguida, calculamos a porção de PSA produzido unicamente pela parte benigna da próstata (PSAPB). Consideramos a densidade de PSA de 15% como o ponto de corte para estimar a produção de PSA pela porção não-neoplásica da próstata. Este valor de 0,15 é baseado no ponto do corte do preditor chamado densidade de PSA prostático clássica, tradicionalmente utilizado como preditor para seleção de pacientes para biópsia de próstata e como parâmetro para a condução de pacientes sob vigilância ativa. Este valor é obtido pela divisão do valor do PSA total pelo volume prostático, e posterior utilização da seguinte fórmula:  $PSAPB = 0,15 \times PB^{3-5}$ . Subsequentemente, calculamos o PSA produzido pela porção **neoplásica** (PSA da lesão), usando a fórmula:  $PSA \text{ da lesão} = PSA \text{ total} - PSAPB$ .

Depois de calcular o PSA da lesão, adicionamos fator de correção, já que há possibilidade de que o valor do PSA da lesão seja negativo. Portanto, este valor foi elevado ao quadrado, gerando o PSA-quinze quadrado ( $PSA^{15^2}$ ):  $PSA^{15^2} = (PSA \text{ da lesão})^2$ . Finalmente, calculamos a densidade de PSA da lesão neoplásica (DLN) pela divisão do  $PSA^{15^2}$  pelo PL ( $DLN = PSA^{15^2} / PL$ ).

Os passos podem ser simplificados ao realizarmos o cálculo usando a fórmula:

$$\text{Densidade de PSA da lesão (DLN)} = [PSA \text{ total} - 0,15 (PP - PL)]^2 / PL.$$

### Aplicação da fórmula

Propomos, assim, maneira de incluir perfis de pacientes que são comumente negligenciados por métodos atuais de preditores de recorrência. Para melhor elucidação de como esses dados são usados, demonstramos três perfis prostáticos, representados por dados de pacientes que participaram no nosso estudo:

Exemplo 1: paciente com PSA total 4,4ng/dL, volume da próstata de 57,6cm<sup>3</sup>. A histopatologia mostrou que o peso da próstata foi de 50 gramas e 5% da glândula era por ocupada a neoplasia (peso da lesão: 2,5g) com densidade de PSA clássica de 0,08 (considerado preditor de baixa agressividade) e DLN de 2,96 (novo parâmetro considerado alto, sendo possível preditor de agressividade). O paciente em questão evoluiu com recidiva bioquímica. É um exemplo de paciente com pequena lesão de potencial agressividade que poderia induzir a produção de grande

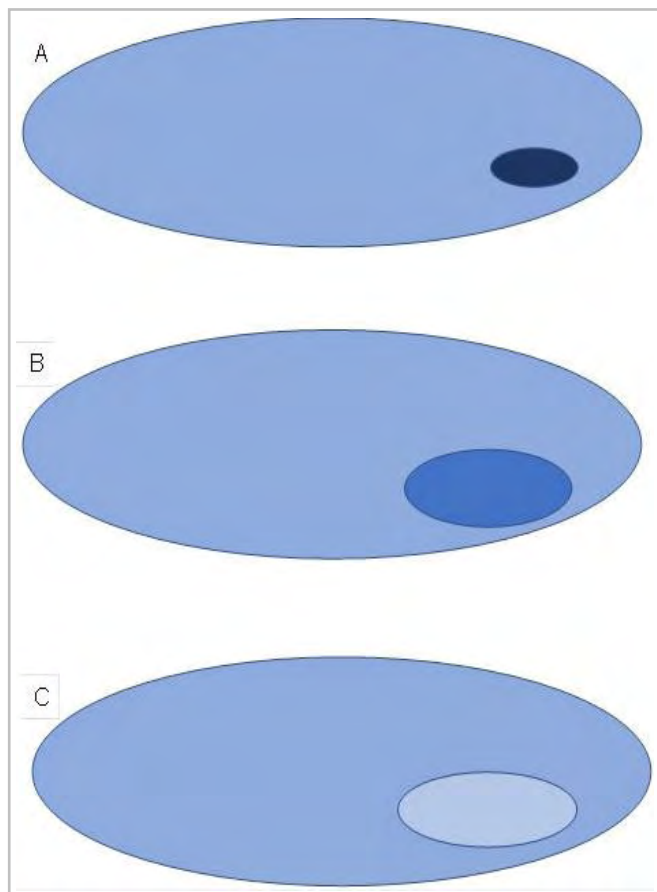
quantidade de PSA por grama de lesão. Portanto, este é um perfil de paciente com maior possibilidade de recorrência bioquímica, susceptível a ser negligenciado pelos preditores atuais (Figura 1A).

Exemplo 2: paciente com PSA total 6,0ng/dL, próstata com volume de 34cm<sup>3</sup>, peso prostático de 35g e 10% do volume da próstata ocupado pela neoplasia, densidade de PSA clássica de 0,17 (considerado elevado, preditor de agressividade) e DLN de 0,46 (novo parâmetro considerado baixo, com possível preditor de pouca

agressividade). O paciente em questão não apresentou recorrência bioquímica. É um exemplo de paciente que apresenta lesão de potencial pouco agressivo, que poderia induzir a produção de pequena quantidade de PSA por grama de lesão. Portanto, este é um perfil de paciente com menos possibilidade de recorrência bioquímica, susceptível a ser tratado desnecessariamente com terapia adjuvante com base nos preditores atualmente disponíveis (Figura 1B).

Cálculos detalhados do exemplo 1:

Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5	Fórmula
PB = PP - PL	PSAPB = 0,15 X PB	PSA Lesão = PSA total - PSAPB	PSA15 <sup>2</sup> = (PSA lesão) <sup>2</sup>	DLN = PSA15 <sup>2</sup> / PL	DLN = [PSA Total - 0,15 (PP - PL)] <sup>2</sup> / PL
PB = 50 - 2,5	PSAPB = 0,15 x 47,5	PSA Lesão = 4,4 - 7,125	PSA15 <sup>2</sup> = (-2,725) <sup>2</sup>	DLN = 7,425 / 2,5	DLN = [4,4 - 0,15 (50 - 2,5)] <sup>2</sup> / 2,5
PB = 47,5	PSAPB = 7,125	PSA Lesão = -2,725	PSA15 <sup>2</sup> = 7,425	DLN = 2,97	DLN = 2,97



**Figura 1.** Ilustração dos modelos prostáticos. A maior elipse representa a totalidade da próstata, e a menor elipse, a lesão neoplásica. O tom de azul estima o aumento de PSA produzido (quanto mais claro, menor a produção de PSA). **A)** Lesão pequena com alto DLN. **B)** Lesão maior com baixo DLN. **C)** Lesão com DLN muito baixo.

Exemplo 3: paciente com PSA total de 3,1ng/dL, próstata com volume de 40cm<sup>3</sup>, peso de 40g, e 10% do volume ocupado por neoplasia, densidade de PSA clássica de 0,07 (considerada baixa, preditor de baixa agressividade) e DLN de 1,32 (novo parâmetro, considerado alto, possível preditor de agressividade). O paciente em questão evoluiu com recidiva bioquímica. Este é um paciente com lesão provavelmente agressiva, que poderia causar pouco ou nenhum aumento nos níveis de PSA por grama de lesão. Portanto, este é um perfil de paciente com maior possibilidade de recorrência bioquímica, que pode ser negligenciado pelos preditores atuais (Figura 1C).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local, sob o número 64119817.6.0000.0065.

### Análise Estatística

Nós calculamos o poder amostral utilizando o programa G Power 3.1, com base no coeficiente de determinação (r<sup>2</sup>) obtido a partir dos modelos gerados pela regressão logística múltipla. Consideramos o erro amostral de 5% e intervalo de confiança de 95%, a amostra mínima significativa para o estudo foi de 68 pacientes.

Os dados coletados foram inicialmente inseridos em planilha do programa Microsoft Excel (2013) e

posteriormente analisados com a ajuda do programa SPSS (23.0). Caracterizamos os perfis dos pacientes com frequências absoluta (n) e relativa (%) para variáveis categóricas, e média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo interquartil para variáveis contínuas. Testamos a normalidade dos dados com o teste de Shapiro-Wilk. Comparamos os resultados pós-operatórios com variáveis categóricas exploratórias com o teste qui-quadrado de Pearson e o teste post-hoc qui-quadrado. A concordância entre o escore ISUP (International Society of Urological Pathology) em peças cirúrgicas e o ISUP em biópsias foi feita usando o teste Kappa (dados não mostrados). No que tange às variáveis contínuas,

utilizamos os testes t de Student e de Mann-Whitney. Para avaliar a contribuição das variáveis exploratórias contínuas e categóricas no resultado pós-operatório, realizamos regressão logística múltipla utilizando o método de avanço condicional. Em todas as análises, adotamos o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

As Tabelas 1 e 2 apresentam as variáveis clínicas dos pacientes. A média de idade foi de  $62,51 \pm 7,60$  anos. Observamos taxa de recorrência bioquímica de 18,3%.

**Tabela 1.** Caracterização das variáveis exploratórias contínuas.

	Média $\pm$ Desvio Padrão	Mediana	Intervalo interquartil
Idade	25p - 75p	62,00	58,00 - 68,00
PSA total	6,48 $\pm$ 4,84	5,10	4,00 - 7,50
PSA da lesão	0,83 $\pm$ 5,10	0,13	1,68 - 2,02
PSA da lesão 152	26,54 $\pm$ 159,14	3,31	0,79 - 12,15
Densidade de PSA da lesão	2,70 $\pm$ 7,49	0,60	0,15 - 2,01
Peso da próstata	45,15 $\pm$ 17,84	44,00	34,00 - 55,00
Volume da Próstata	44,94 $\pm$ 19,91	41,60	31,50 - 54,30
Volume de lesão (%)	17,66 $\pm$ 12,30	15,00	10,00 - 24,00
Peso da lesão	7,49 $\pm$ 5,46	6,00	3,50 - 10,00
Densidade de PSA clássica	0,16 $\pm$ 0,11	0,13	0,09 - 0,17

A Tabela 3 mostra a comparação entre pacientes com e sem recorrência bioquímica. A média de idade dos pacientes com recidiva bioquímica foi de 61,5 anos e daqueles sem recidiva bioquímica, de 63,0 anos ( $p=0,18$ ). Peso e o volume prostáticos não estiveram associados à recorrência bioquímica ( $p=0,47$  e  $p=0,56$ , respectivamente).

Os valores de PSA total foram diferentes entre os pacientes que tiveram ou não recorrência (6,29 e 5,00, respectivamente,  $p=0,01$ ). Maiores peso e volume da lesão foram associados à recorrência bioquímica ( $p=0,02$  e  $p=0,03$ , respectivamente). A densidade de PSA clássica também esteve positivamente associada à recorrência bioquímica ( $p=0,005$ ).

O aumento da recém-desenvolvida densidade de PSA da lesão se correlacionou significativamente com

a recorrência bioquímica ( $p=0,03$ ). O PSA15 e o PSA15%<sup>2</sup> também estiveram positivamente associados à recorrência bioquímica ( $p=0,01$  e  $p=0,002$ , respectivamente).

Adicionalmente, avaliamos o escore ISUP entre o grupo com ou sem recorrência bioquímica (Figura 2), e o aumento no ISUP foi associado à recorrência bioquímica, tanto nas peças provenientes de biópsias quanto nas amostras cirúrgicas ( $p < 0,001$ ).

Finalmente, a regressão logística múltipla (Tabela 4) indicou que as variáveis clássicas, como densidade de PSA, densidade de PSA da lesão e PSA total, em conjunto, podem explicar até 13% dos casos de recorrência bioquímica. A densidade PSA da lesão, de acordo com este modelo, teria a capacidade para explicar até 7% dos casos de recorrência bioquímica.

**Tabela 2.** Caracterização exploratória de variáveis categóricas.

	n	%
Recorrência Bioquímica		
Não	179	81,7
Sim	40	18,3
Biópsia ISUP		
1	74	33,8
2	70	32,0
3	37	16,9
4	29	13,2
5	9	4,1
Amostra Cirúrgica ISUP		
1	21	9,6
2	104	47,5
3	61	27,9
4	11	5,0
5	22	10,0
Extensão Extraprostática		
Não	133	60,7
Sim	86	39,3
Margens		
Negativas	156	71,2
Positivas	63	28,8
Potência		
Impotente	57	26,0
Potente	162	74,0
Continência		
Continente	211	96,3
Incontinente	8	3,7

n: Frequência Absoluta ; %: Frequência Relativa.

## DISCUSSÃO

O tratamento curativo para o CP tem sido amplamente realizado nas últimas décadas<sup>10</sup>. A prostatectomia radical robótica é certamente um dos maiores avanços. No entanto, o tratamento não é livre de efeitos adversos e sempre há possibilidade de resultado desfavorável, apesar do uso dos melhores recursos disponíveis. O tratamento em excesso é verdadeiro problema para o CP, e neste sentido, ser capaz de prever aqueles pacientes que necessitam de tratamento invasivo e aqueles que têm doença indolente é altamente necessário<sup>11</sup>. Além disso, o uso indiscriminado dos níveis de PSA tem sido associado a alto índice de diagnóstico em excesso e tratamento excessivo<sup>12-14</sup>.

Normalmente, os níveis de PSA dos pacientes com CP caem a zero após o tratamento. A recorrência bioquímica é fenômeno em que o PSA volta a aumentar, indicando a recidiva da doença<sup>15</sup>. Portanto, ser capaz de prever a recorrência bioquímica é uma ótima estratégia para identificar precocemente tumores agressivos.

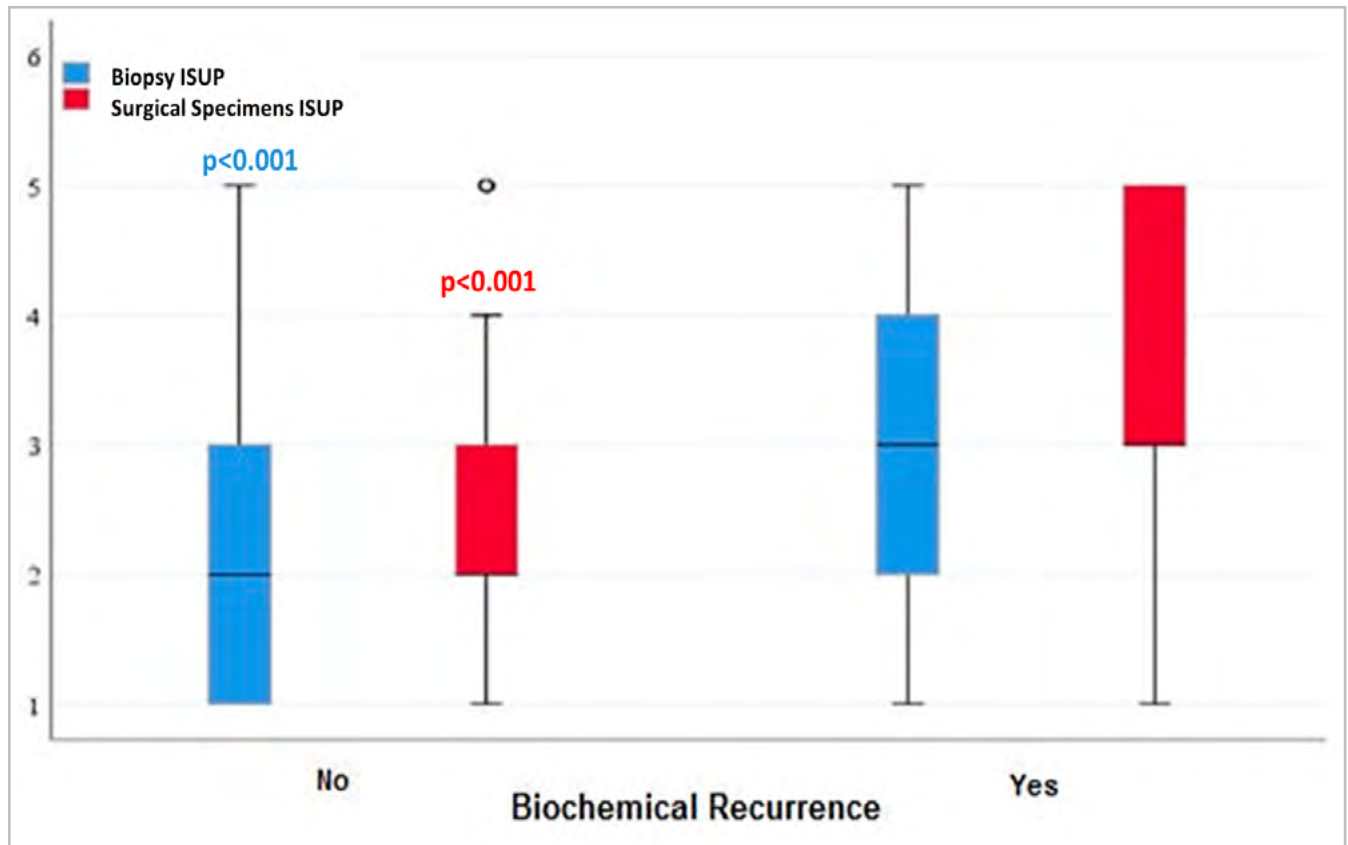
No presente estudo, apresentamos a densidade de PSA da lesão, um novo parâmetro que é destinado a ajudar a prever a recorrência bioquímica. Outros autores têm tentado usar derivações da densidade de PSA<sup>6</sup>; no entanto, não encontramos estudos que utilizassem os mesmos critérios usados no presente protocolo. Portanto, este é um parâmetro original. É derivado a partir de cálculo que leva em consideração o PSA total, o peso da próstata e o peso da lesão neoplásica. Nós também testamos outros novos parâmetros, tais como o PSA da lesão de 15% e o PSA15<sup>2</sup>, utilizado no cálculo da densidade de PSA da lesão. Foram também utilizados outros parâmetros já estabelecidos, tais como PSA total, densidade de PSA clássica, fracção da próstata afetada pelo tumor, sinais patológicos de extensão extraprostática, escore ISUP, peso da próstata, volume da próstata e peso da lesão.

A DLN é uma estimativa do aumento da concentração de PSA por grama de tecido neoplásico. Os outros métodos existentes derivados do PSA não levam em consideração a correlação específica com o peso da lesão neoplásica. Por conseguinte, a DLN é tentativa de incorporar a existência de lesões pequenas, mas com a capacidade para causar produção de PSA relativamente alta e, por outro lado, lesões neoplásicas grandes que não aumentam significativamente o PSA. Estas seriam, em tese, menos agressivas, enquanto aquelas teriam maior probabilidade de causar evolução clinicamente desfavorável.

Também propomos, com este modelo de cálculo, corrigir parte das distorções que ocorrem, por exemplo, em pacientes com lesões mal diferenciadas e produção insignificante de PSA, o que levaria pacientes com este perfil a terem a doença subestimada.

Os resultados apresentados revelam que o novo parâmetro proposto tem correlação estatisticamente significativa com o resultado, tanto na análise univariada quanto na regressão logística múltipla. A aplicabilidade clínica deste novo parâmetro seria para a seleção de pacientes com maior risco de recorrência bioquímica.

Para esses, tratamentos adjuvantes seriam considerados mais seriamente, em vez de esperar que o paciente apresentasse recorrência bioquímica para administrar terapias de resgate.



**Figura 2.** Comparação do escore ISUP entre biópsias e peças cirúrgicas em pacientes com ou sem recorrência bioquímica. \*Teste de Mann-Whitney.

**Tabela 3.** Resultado da comparação da recorrência bioquímica com as variáveis exploratórias contínuas.

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

\* Teste de Mann-Whitney.

A graduação patológica de acordo com os critérios ISUP teve associação positiva quando considerado o resultado da recorrência bioquímica. Outros autores também têm identificado o escore

patológico como preditor de recorrência bioquímica<sup>16</sup>. Em estudo recente com 1.754 homens submetidos a prostatectomia radical, o ISUP foi o mais importante

preditor de recorrência bioquímica em pacientes de alto risco<sup>15</sup>. Nossos dados estão de acordo com a literatura sobre o assunto.

**Tabela 4.** Resultado dos modelos de regressão logística múltipla usando o método Backward-LR.

Modelo	Preditores	r <sup>2</sup>	B	Erro Padrão	Wald	p
1	PSA total	0,15	0,13	0,07	3,88	0,05
	PSA da lesão 152		0,00	0,01	0,03	0,86
	Densidade de PSA da lesão		-0,10	0,08	1,56	0,21
	Peso da lesão		0,05	0,04	1,63	0,20
	Densidade de PSA clássica		4,47	2,84	2,48	0,11
2	PSA total	0,15	0,14	0,07	4,17	0,04
	Densidade de PSA da lesão		-0,09	0,04	3,85	0,04
	Peso da lesão		0,05	0,03	2,07	0,15
	Densidade PSA clássica		4,47	2,82	2,51	0,11
3	PSA total	0,13	0,16	0,06	6,22	0,01
	Densidade de PSA da lesão		-0,09	0,04	4,54	0,03
4	Densidade PSA clássica	0,12	4,23	2,79	2,30	0,13
	PSA total		0,20	0,06	12,78	<0,01
5	Densidade de PSA da lesão	0,12	-0,07	0,04	3,69	0,04
5	PSA total	0,05	0,13	0,04	9,22	<0,01

O PSA total foi confirmado como preditor independente de recorrência bioquímica, tanto na análise univariada quanto na regressão logística múltipla, o que é amplamente suportado pela literatura<sup>17-19</sup>. A densidade de PSA clássica também mostrou correlação estatisticamente significativa e isto está de acordo com o que encontramos em nossa revisão de literatura<sup>17,18</sup>. Uma série de 784 pacientes submetidos a prostatectomia radical robótica mostrou que a densidade de PSA é preditor independente de recorrência bioquímica em pacientes que receberam tratamento com intenção curativa<sup>20</sup>.

Nós analisamos o potencial de correlação do peso da próstata fornecido pelo exame patológico e não encontramos qualquer associação significativa. Quando consideramos o volume da próstata medido por ultrassonografia pré-operatória e tentamos correlacioná-lo com a recorrência bioquímica, não encontramos valores estatisticamente significativos. Em contraste, outros autores já demonstraram a associação entre recorrência bioquímica e o volume da próstata<sup>17</sup>. Em estudo que avaliou 5.637 pacientes que se submeteram a prostatectomia radical, autores

concluíram que pacientes de risco intermediário com menor volume prostático têm maior probabilidade de desenvolver recorrência bioquímica, o que indica que a relação entre o volume e a recorrência bioquímica pode ser mais complexa do que se pensa<sup>21</sup>.

No presente trabalho, procuramos testar a capacidade de um novo preditor de recorrência bioquímica, a densidade de PSA da lesão. Outros autores já tinham tentado utilizar derivações da densidade de PSA. Entretanto, não identificamos estudos que utilizassem os mesmos critérios que o nosso para prever recorrência bioquímica<sup>22</sup>. A densidade de PSA da lesão é estimativa do aumento na concentração do PSA por grama de lesão neoplásica. Essa é uma tentativa de incorporar a possibilidade de existência de lesões pequenas, mas com capacidade de causar produção relativamente alta de PSA, ou mesmo de neoplásicas lesões grandes que não aumentam o PSA substancialmente. Estas seriam, em teoria, menos agressivas, enquanto aquelas teriam maior poder para causar evolução clinicamente desfavorável.

Também tentamos, com este modelo, corrigir parte das distorções que ocorrem, por exemplo, quando os pacientes que têm lesões pouco diferenciadas e

produção de PSA insignificante têm o diagnóstico subestimado. Os resultados apresentados revelam que o novo parâmetro proposto tem correlação estatisticamente significativa com o resultado recorrência bioquímica, tanto na análise univariada quanto na regressão logística múltipla.

No período pós-operatório imediato, somos frequentemente confrontados com a necessidade de decidir se o paciente irá se beneficiar ou não de tratamento adjuvante, seja radioterapia, bloqueio hormonal ou mesmo quimioterapia<sup>23</sup>. Esta decisão é crítica, já que que todas as terapias adjuvantes têm efeitos colaterais. Nosso novo preditor pode auxiliar esta decisão, identificando tumores mais agressivos e, portanto, que necessitam de terapias adjuvantes.

Outro importante ponto é que a densidade de PSA da lesão utiliza dados normalmente recolhidos durante o diagnóstico de CP. Isto é importante porque, apesar da taxa de predição relativamente baixa (explicando 7% de casos de recorrência bioquímica em nossa coorte), essa pode ajudar no prognóstico da doença, sem trazer qualquer tipo de dano ao paciente, como um novo exame invasivo, por exemplo.

A utilidade deste novo parâmetro seria auxiliar na decisão de indicar ou não terapia adjuvante para pacientes com maior risco de recorrência bioquímica. A principal desvantagem deste trabalho é a análise retrospectiva. Portanto, futuros estudos, especialmente prospectivos, são necessários para consolidar a de proposta.

## ABSTRACT

*A main challenge in the clinical management of prostate cancer is to identify which tumor is aggressive and needs invasive treatment. Thus, being able to predict which cancer will progress to biochemical recurrence is a great strategy to stratify prostate cancer patients. With that in mind, we created a mathematical formula that takes into account the patients clinical and pathological data resulting in a quantitative variable, called PSA density of the lesion, which has the potential to predict biochemical recurrence. To test if our variable is able to predict biochemical recurrence, we use a cohort of 219 prostate cancer patients, associating our new variable and classic parameters of prostate cancer with biochemical recurrence. Total PSA, lesion weight, volume and classic PSA density were positively associated with biochemical recurrence ( $p < 0.05$ ). ISUP score was also associated with biochemical recurrence in both biopsy and surgical specimen ( $p < 0.001$ ). The increase of PSA density of the lesion was significantly associated with the biochemical recurrence ( $p = 0.03$ ). Variables derived from the formula, PSA 15% and PSA 15<sup>2</sup>, were also positive associated with the biochemical recurrence ( $p = 0.01$  and  $p = 0.002$  respectively). Logistic regression analysis shows that classic PSA density, PSA density of the lesion and total PSA, together, can explain up to 13% of cases of biochemical recurrence. PSA density of the lesion alone would have the ability to explain up to 7% of cases of biochemical recurrence. In conclusion, this new mathematical approach could be a useful tool to predict disease recurrence in prostate cancer.*

**Keywords:** Recurrence. Prognosis. Prostate-Specific Antigen. Prostatic Neoplasms.

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol.* 2012;30(2):195-200. doi: 10.1007/s00345-012-0824-2.
4. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89. doi: 10.14740/wjon1191.
5. Zerbib M, Zelefsky MJ, Higano CS, Carroll PR. Conventional treatments of localized prostate cancer. *Urology.* 2008;72(6 Suppl):S25-35. doi: 10.1016/j.urology.2008.10.005.
6. Berger AP, Spranger R, Kofler K, Steiner H, Bartsch G, Horninger W. Early detection of prostate cancer with low PSA cut-off values leads to significant stage migration in radical prostatectomy specimens. *Prostate.* 2003;57(2):93-8. doi: 10.1002/pros.10278.



7. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
8. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011;59(1):61-71. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
9. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jirutek M, Chung A, D'Amico AV. Maximum diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independent predictor of prostate-specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. Validation in a cohort of 434 patients. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(5):641-4. doi: 10.1093/ajcp/111.5.641.
10. Sebesta EM, Anderson CB. The Surgical Management of Prostate Cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(5):347-57. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.01.003.
11. 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. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.095.
12. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):725-32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7.
13. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9. doi: 10.1056/NEJMoa0810696.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
15. Venclovas Z, Jievaltas M, Milonas D. Significance of Time Until PSA Recurrence After Radical Prostatectomy Without Neo- or Adjuvant Treatment to Clinical Progression and Cancer-Related Death in High-Risk Prostate Cancer Patients. *Front Oncol*. 2019;9:1286. doi: 10.3389/fonc.2019.01286.
16. Pompe RS, Bandini M, Preisser F, Marchioni M, Zaffuto E, Tian Z, et al. Contemporary approach to predict early biochemical recurrence after radical prostatectomy: update of the Walz nomogram. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(3):386-93. doi: 10.1038/s41391-018-0033-1.
17. Narita S, Mitsuzuka K, Tsuchiya N, Koie T, Kawamura S, Ohyama C, et al. Reassessment of the risk factors for biochemical recurrence in D'Amico intermediate-risk prostate cancer treated using radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2015;22(11):1029-35. doi: 10.1111/iju.12898.
18. Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS, Dorey F, deKernion JB, Aronson WJ. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score. *J Urol*. 2002;168(1):110-5.
19. Hamada R, Nakashima J, Ohori M, Ohno Y, Komori O, Yoshioka K, et al. Preoperative predictive factors and further risk stratification of biochemical recurrence in clinically localized high-risk prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(3):595-600. doi: 10.1007/s10147-015-0923-3.
20. Hashimoto T, Yoshioka K, Nagao G, Nakagami Y, Ohno Y, Horiguchi Y, et al. Prediction of biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 784 Japanese patients. *Int J Urol*. 2015;22(2):188-93. doi: 10.1111/iju.12624.
21. Moschini M, Gandaglia G, Suardi N, Fossati N, Cucchiaro V, Damiano R, et al. Importance of prostate volume in the stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer. *Int J Urol*. 2015;22(6):555-61. doi: 10.1111/iju.12748.
22. Ku JH, Moon KC, Cho SY, Kwak C, Kim HH. Serum prostate-specific antigen value adjusted

- for non-cancerous prostate tissue volume in patients undergoing radical prostatectomy: a new predictor of biochemical recurrence in localized or locally advanced prostate cancer. *Asian J Androl.* 2011;13(2):248-53. doi: 10.1038/aja.2010.152.
23. Pan J, Chi C, Qian H, Zhu Y, Shao X, Sha J, et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy combined with radical prostatectomy and extended PLND for very high risk locally advanced prostate cancer: A retrospective comparative study. *Urol Oncol.* 2019;37(12):991-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.07.009.

Recebido em: 28/01/2021

Aceito para publicação em: 30/06/2021

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Gabriel Arantes dos Santos

E-mail: arantes\_gabriel@hotmail.com

