**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

FERNANDO TALIBERTI PEREIRA DE SOUZA

**Correlação da medida da espessura da gordura periprostática pela
Ressonância Nuclear Magnética com prognóstico da neoplasia de próstata**

Ribeirão Preto

2019

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

FERNANDO TALIBERTI PEREIRA DE SOUZA

**Correlação da medida da espessura da gordura periprostática pela
Ressonância Nuclear Magnética com prognóstico da neoplasia de próstata**

Versão original

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Valdair Francisco Muglia

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Souza, Fernando Taliberti Pereira de

**Correlação da medida da espessura da gordura periprostática pela
Ressonância Nuclear Magnética com prognóstico da neoplasia de próstata**

/ Fernando Taliberti Pereira de Souza. – Ribeirão Preto, 2019.
X f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências das
Imagens e Física Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de
São Paulo.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem.
Orientador: Valdair Francisco Muglia.

Nome: Souza, Fernando Taliberti Pereira de
Título: Correlação da medida da espessura da gordura periprostática pela
Ressonância Nuclear Magnética com prognóstico da neoplasia de próstata

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meus familiares e amigos pelo apoio e em especial aos meus professores pela orientação e estímulo.

RESUMO

Souza, Fernando Taliberti Pereira de. **Correlação da espessura gordura periprostática em Ressonância Nuclear Magnética com o prognóstico da neoplasia de próstata**

[dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2019.

OBJETIVO:

Avaliar a relação entre mensurações de gordura (subcutânea e periprostática) realizadas em ressonância magnética, com o prognóstico do paciente portador de câncer de próstata.

MATERIAIS E MÉTODOS:

A mensuração da gordura periprostática e subcutânea com exame de ressonância magnética com ênfase na próstata foram realizadas em 58 pacientes com o diagnóstico histopatológico de câncer de próstata. Dados demográficos, clínicos e patológicos dos pacientes foram coletados e a correlação com o prognóstico, realizada.

RESULTADOS:

Na análise univariada, as gorduras periprostática e a subcutânea indicaram serem preditores de evolução desfavorável com significância estatística para o observador 1, no caso da gordura periprostática e para o observador 2 no caso da gordura subcutânea. Na análise multivariada, não houve associação com significância estatística.

CONCLUSÃO:

A associação entre obesidade e o câncer de próstata é complexa. Os dados obtidos neste estudo indicam que a medida da gordura periprostática, pelas imagens em T2, na RM, podem ser um preditor independente, da evolução desfavorável de pacientes com neoplasia de próstata

Palavras-chave: Neoplasia de próstata. Gordura periprostática. Adenocarcinoma de próstata. Ressonância magnética multiparamétrica

ABSTRACT

Souza, Fernando Taliberti Pereira de. **Correlation of the thickness of periprostatic fat in Magnetic Nuclear Resonance with the prognosis of prostatic neoplasia** [dissertation]. Ribeirão Preto: University of São Paulo; 2019.

PURPOSE:

Evaluate the relationship between fat measurements (subcutaneous and periprostatic) performed on MRI, with the prognosis of the patient with prostate cancer.

MATERIALS AND METHODS:

Measurements of periprostatic and subcutaneous fat with magnetic resonance imaging with emphasis on the prostate were performed in 58 patients with the histopathological diagnosis of prostate cancer. Demographic, clinical and pathological data of the patients were collected and the correlation with the prognosis was performed.

RESULTS:

In the univariate analysis, the periprostatic and subcutaneous fat were predictors of unfavorable evolution with statistical significance for the observer 1, in the case of the periprostatic fat and for the observer 2 in the case of the subcutaneous fat. In the multivariate analysis, there was no association with statistical significance.

CONCLUSION:

The association between obesity and prostate cancer is complex. The data obtained in this study indicate that the measurement of periprostatic fat by T2-weighted images in MRI may be an independent predictor of the unfavorable evolution of patients with prostate neoplasia

Keywords: PI-RADS Prostate. Prostate MRI. periprostatic fat. Multiparametric. Diagnostic accuracy. Prostatic carcinoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Exemplo de medida da gordura subcutânea	18
Figura 2 – Exemplo de medida da gordura periprostática	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Protocolo de ressonância magnética	17
Tabela 2 – Dados demográficos, clínicos e patológicos.....	21
Tabela 3 – Medidas das gorduras subcutânea e periprostática.....	22
Tabela 4 – Preditores de evolução desfavorável.....	23

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Medidas da gordura subcutânea (OBS1 e OBS2)	22
Gráfico 2 – Medidas da gordura periprostática (OBS1 e OBS2)	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>ADC</i>	<i>Apparent diffusion coefficient</i>
<i>BI-RADS</i>	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
<i>CGA</i>	<i>Campo de grande aumento</i>
<i>DCE</i>	<i>Dynamic contrast enhancement</i>
<i>DWI</i>	<i>Diffusion weighted imaging</i>
<i>FMRP</i>	<i>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto</i>
<i>GRE</i>	<i>Gradient-Echo</i>
<i>HC</i>	<i>Hospital das Clínicas</i>
<i>IIS</i>	<i>Índice de Intensidade de sinal</i>
<i>IMC</i>	<i>Índice de massa corpórea</i>
<i>IS</i>	<i>Intensidade de sinal</i>
<i>mp-RM</i>	<i>Ressonância magnética multiparamétrica</i>
<i>MRI</i>	<i>Magnetic Resonance Image</i>
<i>PACS</i>	<i>Picture and Archiving System</i>
<i>PI-RADS</i>	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
<i>PI-RADS v2</i>	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System 2 version 2015</i>
<i>PSA</i>	<i>Prostate-Specific Antigens</i>
<i>RM</i>	<i>Ressonância magnética</i>
<i>ROI</i>	<i>Region of interest</i>
<i>T2W</i>	<i>T2 weighted-images</i>
<i>USP</i>	<i>Universidade de São Paulo</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
3 MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1 Tipo de estudo	15
3.2 Local do estudo	15
3.3 Comitê de Ética	15
3.4 Coleta de dados	15
3.5 Seleção dos pacientes	15
3.6 Critérios de inclusão e exclusão	16
3.6.1 Critérios de inclusão	16
3.6.2 Critérios de exclusão	16
3.7 Avaliação das imagens	17
3.8 Dados demográficos e clínicos	19
3.8.1 Desfechos.....	20
39. ESTATÍSTICAS.....	20
4 RESULTADOS	21
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna em órgão sólido mais prevalente nos homens, especialmente acima de 50 anos (1). O rastreio com uso de antígenos prostático específico (PSA) levou a um aumento da detecção, porém muitos cânceres diagnosticados na triagem são de pequeno tamanho, baixo grau e baixo estadió, ocasionando em preocupação quanto ao tratamento excessivo (2). A conduta de rastreio utilizando biópsia randomizada da próstata também favorece o aumento do tratamento excessivo e, muitas vezes, não detecta áreas de câncer clinicamente significativo - estima-se em até 47% de falso positivo nas biopsias de próstata (8; 12).

O estudo por ressonância magnética multiparamétrica (mp-RM) começou a ser utilizado para avaliação da próstata na década de 2000 e vem evoluindo para se tornar o pilar fundamental no manejo diagnóstico principalmente com a adição de estudo anatômicos e funcionais (2). A eficácia do estudo multiparamétrico da próstata no estadiamento tem sido amplamente estudada e validada, evidenciando aumento da eficácia no estadiamento em relação ao nomogramas clínicos e laboratoriais pré-existentes para avaliação de doença confinada à próstata ou acometimento extraprostático e invasão de glândulas seminais (13 ;14).

Em relação ao potencial diagnóstico, alguns estudos relatam que a ressonância magnética possui melhor sensibilidade para detectar tumores maiores (mais de 5 mm de diâmetro) e mais agressivos (Gleason score maior que 7), o que indica que pode preferencialmente detectar tumores clinicamente relevantes (3 e 14).

A busca por diagnósticos mais eficazes e pela redução do tratamento excessivo, estimula a pesquisa de fatores de risco epidemiológicos para os cânceres mais agressivos. Neste cenário, a obesidade ganha papel de destaque. É crescente a investigação da relação direta da obesidade com risco de desenvolver cânceres de alto grau. Como a obesidade é muito prevalente na sociedade atual, esta relação é de extrema importância.

O marcador mais utilizado na literatura para este fim é o índice de massa corpórea (IMC). Os resultados entre a relação do IMC com aumento da prevalência de alguns cânceres como neoplasias colônicas, mamárias e endometriais já foram avaliados e validados por muitos estudos (15). Em relação ao câncer de próstata, os resultados ainda são controversos (16) e a diferença entre os resultados pode estar relacionada aos diferentes métodos de mensuração da gordura corporal.

A medida do IMC não reflete efetivamente a gordura visceral, que é a metabolicamente mais ativa em produção de citocinas e hormônios. Por isso que a mensuração da gordura intra-abdominal, destacando-se no caso da neoplasia de próstata, a gordura periprostática, pode ser melhor marcador da relação entre gordura e neoplasia. No estudo Qiang et al (15), não encontraram associação entre o IMC e o risco de neoplasia prostática e o IMC não foi um fator de risco independente para a agressividade tumoral. Porém encontraram associação de medidas da gordura periprostática com a agressividade tumoral.

No estudo Sacca/Credy/Choi et al, houve correlação entre fatores liberados pela gordura peroprostática em pacientes com neoplasia de próstata com maior agressividade tumoral.

A gradação do câncer prostático é realizada pelos patologistas de acordo com o escore de Gleason. Como os tumores possuem áreas com graus diferentes de diferenciação, o escore citado utiliza-se de duas notas das áreas que compõe a maior parte da amostra avaliada. Essas duas notas são adicionadas para obter a pontuação de Gleason. O maior escore de Gleason é portanto 10 e o primeiro número citado no escore, corresponde ao grau da maior da amostra tumoral.

Na tentativa de avaliar associação entre o tecido adiposo e a evolução do câncer de próstata, o presente estudo utilizou a ressonância magnética com protocolo específico para próstata e mensuração da gordura subcutânea e periprostática, correlacionando com o grau histopatológico tumoral e o prognóstico dos pacientes selecionados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a correlação entre as medidas da gordura subcutânea e periprostática com o prognóstico dos pacientes com neoplasia de próstata com comprovação histopatológica.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a concordância inter-observador das mensurações das gorduras subcutânea e periprostática e a correlação das medidas com grau histopatológico tumoral.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e observacional, realizado em uma única instituição.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

3.3 Comitê de Ética

O presente trabalho foi encaminhado ao Comitê de Ética do HCFMRP-USP com o título: “Performance diagnóstica e reprodutibilidade de descritores lesionais baseados no PI-RADS V2 para investigação de neoplasia prostática por Ressonância Nuclear Magnética”, CAAE: 82481918.9.0000.5440, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por se tratar de estudo retrospectivo.

3.4 Coleta de dados

Os dados clínicos e histopatológicos foram colhidos a partir do Sistema de Informações Hospitalares. As imagens de ressonância magnética foram obtidas a partir do PACS (*Picture and Archiving System*) do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM), onde estão armazenadas.

3.5 Seleção dos pacientes

Inicialmente, identificamos pacientes que fizeram investigação para neoplasia prostática entre os anos de 2011 e 2013 e estavam em acompanhamento no ambulatório dirigido pelo Departamento de Cirurgia Urológica no serviço HCFMRP-USP. Foram identificados 97 pacientes neste período. Após pesquisa no prontuário do serviço, identificamos que 24 pacientes não possuíam comprovação

histopatológica da neoplasia prostática seja por cirurgia de prostatectomia, biópsia prostática via retal guiada por ultrassom ou ressecção transuretral, realizadas no biênio citado, e portanto foram excluídos.

Destes pacientes, quinze possuíam seguimento ambulatorial menor que quatro anos, sendo então excluídos. Em relação grupo de 64 pacientes restantes, todos exceto um, possuíam avaliação por ressonância magnética com protocolo específico para próstata realizada no mesmo serviço.

Portanto, os indivíduos dessa população que possuíam comprovação histopatológica da neoplasia prostática e exames de RM com qualidade adequada para análise, foram incluídos no estudo, e tiveram os prontuários revisados para análise do tempo de follow up, com um mínimo de 4 anos, resultando em uma população com 58 pacientes.

3.6 Critérios de inclusão e exclusão

3.6.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- a) Pacientes com comprovação histopatológica de neoplasia de próstata durante os anos de 2011 a 2013, seja por prostatectomia, biópsia retal guiada por ultrassom ou ressecção transuretral;
- b) Os pacientes avaliados deveriam ter pelo menos um exame de ressonância magnética (sendo este, no período pré-operatório, nos casos com conduta cirúrgica).
- c) Seguimento de, pelo menos, quatro anos após a comprovação da neoplasia para avaliação.

3.6.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- a) pacientes em acompanhamento sem comprovação histopatológica;
- b) pacientes sem exame de ressonância magnética realizada no serviço ou sem RM à época do diagnóstico;

c) Seguimento ambulatorial menor que quatro anos, quando livre de doença.

3.7 Análise das imagens

Os exames de ressonância magnética foram realizados em aparelho Achieva 1,5 Tesla, 16 canais, Philips Healthcare (Best, Netherlands), com ou sem a utilização de bobina endorretal.

Os protocolos adotados incluíam sequências na ponderação T2, ponderação T1, as técnicas difusão e aquisições dinâmicas após injeção de meio de contraste a base de gadolínio, invariavelmente gadopentetado de dimeglumina (Magnevistan®, Bayer Healthcare) ou ácido gadotérico (Dotarem®, Guerbet), a 0,05-0,1 mmol/kg, por meio de bomba injetora, com velocidade de 2,0 ml/s. Os parâmetros das sequências de pulso descritas estão pormenorizados em tabela a seguir (Tabela 2):

Tabela 1 - Parâmetros das sequências de pulso de ressonância magnética

(continua)

Sequência	Técnica	TR/TE (ms)	Flip ° (graus)	Espessura de corte (mm)	FOV (mm)	Matriz
<u>T2WI</u>						
axial	TSE	3059/100	90	5	380x300	720x720
sagital	TSE	3756/120	90	4	460x300	768x768
próstata	TSE	3055/100	90	4	1328x1328	384x384
<u>DWI*</u>						
Axial	SE EPI	1565/70	90	5	250x250	250x250

Tabela 1 - Parâmetros das sequências de pulso de ressonância magnética

(continuação)

Sequência	Técnica	TR/TE (ms)	Flip ° (graus)	Espessura de corte (mm)	FOV (mm)	Matriz
<u>T1</u>						

Axial	TSE	443/15	90	3	395x395	320x320
-------	-----	--------	----	---	---------	---------

Legendas: T2WI = *T2-weighted imaging*; DWI = *diffusion-weighted imaging*; DCE = *dynamic contrast material-enhanced imaging*; T1-CS = *Chemical Shift imaging (In / Out-of-Phase)*; TR = *repetition time*; TE = *echo time*; Flip ° = *flip angle*; FOV = *field of view*; FSE= *fast spin echo*; SE EPI = *spin-echo echo-planar imaging*; THRIVE = *T1 high-resolution isotropic volume excitation*.

* Os valores de *b* foram 0, 20, 500 e 1000 s/mm².

† A espessura de corte adotada foi 4 mm com interpolação de 2 mm.

As imagens de RM foram analisadas por dois radiologistas, em separado, um com 5 e outro com 4 anos de experiência em imagem do abdômen/próstata, de forma independente, sem conhecimento do diagnóstico histopatológico ou de outras informações clínicas, em estação de trabalho, com uso do *software* visualizador Horos, versão 1.1.7.

3.7.1 Medidas da gordura

A análise quantitativa das imagens foi feita com sequência T2W em corte sagital da pelve, medindo a gordura subcutânea traçando-se uma linha horizontal, a partir do ponto da inserção do músculo reto abdominal no púbis (figura 1). A mensuração da gordura periprostática foi realizada em topografia do colo vesical até a face posterior do osso púbico (figura 2).

Figura 1 - Exemplo de mensuração de gordura

Legenda: sequência T2W corte sagital demonstrando medida da gordura subcutânea (em vermelho)

Figura 2 - Exemplo de mensuração de gordura

Legenda: sequência T2W corte sagital demonstrando medida da gordura periprostática (em amarelo)

3.8 Dados demográficos, clínicos e patológicos:

Os parâmetros clínicos e as informações sobre a evolução dos pacientes foram coletados por um radiologista pelo prontuário eletrônico da instituição. Foram analisados: (1) a idade, (2) PSA no momento do diagnóstico, (3) tempo de seguimento e (4) o escore de Gleason da neoplasia diagnosticada.

Foi calculado o volume prostático com medidas mensuradas em exames de ressonância magnética, encontrando-se volumes variando entre 12,6 a 149,1cm³. A partir destes resultados, calculou-se a densidade do PSA.

O tempo de seguimento foi detalhado em meses, de acordo com a consulta em prontuário eletrônico, sendo cronometrado da data da confirmação histopatológica da neoplasia até a última consulta ambulatorial no Ambulatório de

Urologia Oncológica ou óbito. Este dado apresentou média de 69,4 meses (Tabela 1).

A análise histopatológica das amostras prostáticas, foram agrupadas de acordo com o escore de Gleason revisado de acordo com a *International Society of Urological Pathology* (ISUP). O escore de Gleason predominante na população deste estudo foi 3+4=7 (grupo II pela ISUP).

3.8.1. Desfechos:

Na análise dos eventos ocorridos durante o seguimento dos pacientes foram, os desfechos foram categorizados em cinco classes: (1) paciente livre de doença, (2), com recidiva bioquímica, (3) óbito relacionado à neoplasia prostática e (5) óbito não relacionado.

3.9 Estatística

Os dados demográficos foram descritos através da média, mediana e desvio-padrão.

As medidas da gordura subcutânea e periprostática foram comparadas entre dois observadores, sendo realizados gráficos boxsplot.

Para as variáveis contínuas, empregamos o teste de Shapiro-Wilk para verificação de normalidade. Para as variáveis com distribuição normal, aplicamos o teste *t* de Student. Para comparação de variáveis não-paramétricas, utilizamos o teste de Mann-Whitney U.

Para todas as análises estatísticas, consideramos o nível de significância estatística de 0,05 e adotamos o software Stata, versão 14 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

4 RESULTADOS

Foram avaliados 58 pacientes com o diagnóstico histopatológico de câncer de próstata e os dados demográficos, clínicos e patológicos foram descritos e analisados (Tabela 2). A média de idade foi de 71,1 anos (55 – 85) e o tempo de seguimento foi de 69,4 meses.

A densidade do PSA, apresentou valor médio de 19,0 (00,5 a 2,96).

Sete pacientes tiveram o seguimento encerrado devido à óbito. A gradação de Gleason predominante na população estudada foi categoria II de ISUP (37,9%), enquanto que a menos comum foi a categoria V (12,2%).

Tabela 2 - Dados demográficos, clínicos e patológicos	
Idade (anos)	71,1 +/- 6,2 (55 – 85)
Volume da próstata (cm ³)	36,3 +/- 20,6 (12,6 – 149,1)
PSA	19,0 +/- 16,8 (3,8 – 84,2)
Densidade do PSA	0,6 +/- 0,57 (0,05 – 2,96)
Tempo de seguimento (meses)	69,4 +/- 12,8 (23 – 90)
Gleason (ISUP)	
3+3 (I)	9 (15,5%)
3+4 (II)	22 (37,9%)
4+3 (III)	10 (17,2%)
4+4, 3+5, 5+3 (IV)	10 (17,2%)
4+5, 5+4, 5+5 (V)	7 (12,2%)

A análise quantitativa das imagens realizada por dois observadores independentes avaliou mensurações das gorduras subcutânea e periprostática e os dados estão descritos na tabela 3 e nos gráficos 1 e 2.

Tabela 3 - Medidas das gorduras subcutânea e periprostática

	OBS 1	OBS 2	p-value
Gord Subcutânea	38,4 +/- 13,6 (11,9 - 72,7)	48,2 +/- 22,1 (12,5 – 106,1)	0,005
Gord periprostática	4,82 +/- 2,2 (1,2 – 10,6)	4,12 +/- 2,0 (1,1 – 10,0)	0,007

Gráfico 1 – Medidas da gordura subcutânea

Legenda: gráficos Box Plot mostrando as medidas da gordura subcutânea realizadas pelos dois observadores

Gráfico 2 – Medidas da gordura periprostática

Legenda: gráficos Box Plot mostrando as medidas da gordura periprostática realizadas pelos dois observadores

Em relação ao desfecho, observou-se que as medidas da gordura periprostática mensuradas pelo observador 1, apresentou significância estatística como preditor independente, de desfecho desfavorável, com Odds Ratio de 1,406 +/- 0,19 e p-value de 0,016, na análise univariada, Esse achado não se repetiu para o observador 2. Para este, a análise quantitativa da gordura subcutânea é que apresentou significância estatística com a pior evolução, na análise univariada, com Odds Ratio de 1,034 +/- 0,014 e p-value de 0,016, porém também sem repetir o resultado para o observador 1.

A análise estatística através da regressão logística para investigação da associação das variáveis laboratoriais, patológicas e da RM com evolução desfavorável da neoplasia de próstata, mostrou que o PSA total, a densidade do PSA, e o grau histológico (classificação ISUP), bem como as medidas da gordura, subcutânea e periprostática, pela RM, não apresentaram associação positiva com desfechos desfavoráveis, na análise multivariada.

Tabela 4 –Regressão logística para investigação da associação das variáveis laboratoriais, patológicas e da RM com evolução desfavorável da neoplasia de próstata

	Univariada		Multivariada	
	Odds Ratio	p-value	Odds Ratio	p-value
Gord. Subcutânea OBS1	0,972 +/- 0,20	0,198	0,968 +/- 0,026	0,466
Gord. periprostática OBS1	1,406 +/- 0,19	<u>0,016</u>	1,646 +/- 0,412	0,227
Gord. Subcutânea OBS2	1,034 +/- 0,014	<u>0,016</u>	1,036 +/- 0,024	0,126
Gord. periprostática OBS2	1,235 +/- 0,16	0,116	0,955 +/- 0,231	0,851
PSA	1,025 +/- 0,20	0,204	1,09 +/- 0,061	0,117
Densidade do PSA	1,846 +/- 1,11	0,309	0,147 +/- 0,252	0,265
Grau Histológico - ISUP	1,345 +/- 0,301	0,186	1,236 +/- 0,35	0,466

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou indícios de que a mensuração da gordura periprostática pode ser um preditor isolado de evolução desfavorável em pacientes com neoplasia de próstata, de acordo com as medidas de um dos observadores,

Para o outro observador, a gordura subcutânea também se revelou preditor isolado para evolução desfavorável, enquanto não o foi para o observador cuja medida da gordura periprostática teve correlação positiva com desfecho.

A comparação entre as medidas da gordura nestes dois diferentes sítios, mostrou que a diferenças entre as medidas periprostáticas e subcutâneas, entre os observadores foi estatisticamente significativa para ambas. Esse dado não era esperado, visto tratar-se de parâmetros objetivos e com definições claras de onde e como serem medidos. No entanto, alguns fatores podem ser aventados como tendo contribuição para este resultado. Primeiramente, as pequenas dimensões da camada de gordura periprostática de alguns pacientes, que pode ser ter sido afetada pela compressão exercida, neste local, pela sonda endorretal insuflada, considerando que, à época da obtenção das imagens, o protocolo da instituição era com bobina endorretal, como recomendado à época - PI-RADS versão1 (30).

Outro dado importante foi a ausência de correlação positiva entre os parâmetros clínicos e laboratoriais analisados e a evolução dos pacientes. Tanto a medida do PSA total sérico, quanto a densidade de PSA, calculada pelo volume prostático e valor do PSA, à época do diagnóstico, não demonstraram significância estatística como preditores de desfecho desfavorável. Acreditamos que este dado se deva por um predomínio de pacientes com ISUP II (Escore de Gleason 3+4=7) e também pelo fato de que 34 dos 58 pacientes estudados terem sido tratados com prostatectomia, indicando doença localizada, à época do diagnóstico, o que pode ser um confundidor para pacientes com desfecho favorável (Tabela 4).

Enquanto alguns dos estudos que associam obesidade e câncer de próstata podem ser contraditórios, o surgimento do tecido adiposo como um secretor ativo de mediadores bioativos merece um estudo mais aprofundado de sua relação com a carcinogênese. A justificativa para esta afirmação é a correlação positiva de estudos como Bhindi et. al. (21) que encontrou associação positiva entre a gordura periprostática medida por ultrassom transretal e neoplasias de alto grau, resultado semelhante ao Dahan et. al. (17) que realizou a mensuração por ressonância magnética. Nesses estudos, não houve significância estatística entre IMC e

neoplasia de próstata. Em nosso estudo, obtivemos resultados concordantes aos estudos citados, que podem correlacionar a gordura periprostática com pior prognóstico.

Harada et al. (22) mediram a área de gordura abdominal, ao nível da cicatriz umbilical em tomografia computadorizada e concluíram que o conteúdo de gordura visceral baixa estava associado a um mau prognóstico em pacientes com cânceres gastrointestinais superiores. Nossos resultados sugerem correlação semelhante, analisando a gordura periprostática com o prognóstico do paciente com câncer de próstata, sugerindo relação da gordura locorregional à neoplasia avaliada em cada estudo.

Algumas importantes limitações do nosso estudo merecem ser destacadas: primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo com as limitações inerentes a este tipo de desenho, principalmente os vieses de seleção; também em virtude da natureza retrospectiva de nosso estudo, não foi possível obter outras medidas antropométricas, como circunferência abdominal, relação cintura-quadril e percentual de gordura corporal e altura, para obtenção do índice de massa corporal. A utilização da bobina endorretal, como ressaltado anteriormente, pode ter interferido com as medidas da gordura periprostática, principalmente nos pacientes mais magros. Por último, a amostra populacional estudada foi pequena, de apenas 58 pacientes, devido a restrição de um estudo observacional, longitudinal, com necessidade de acompanhamento de 5 anos dos pacientes, o que pode explicar, pelo menos em parte, as discrepâncias encontradas entre as medidas dos observadores e o seu significado nos estudos estatísticos.

6 CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo indicam o tecido adiposo pode estar influenciar o desfecho das neoplasias prostáticas. Nossos dados indicaram que , tanto a medida da gordura periprostática, como da gordura subcutânea, pelas imagens em T2, na RM, podem ser preditores independentes, da evolução desfavorável de pacientes com neoplasia de próstata. No entanto, considerando-se

as limitações do nosso trabalho, novos estudos prospectivos, multicêntricos e com maior número de pacientes serão necessários para confirmar esta hipótese.

REFERÊNCIAS*

1. Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Macura, K. J., ... Verma, S. (2016). PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European Urology*, 69(1).
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>
2. Turkbey, B., Rastinehad, A. R., Linehan, W. M., Wood, B. J., & Pinto, P. A. (2013). Prostate Cancer : Can Identify Patients Who Are Candidates for Active Surveillance. *Radiology*, 268(1), 144–152.
<https://doi.org/10.1148/radiol.13121325/-/DC1>
3. Turkbey, B., Mani, H., Shah, V., Rastinehad, A. R., Bernardo, M., Pohida, T., ... Pinto, P. A. (2011). Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: Histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *Journal of Urology*, 186(5), 1818–1824.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.013>
4. Rais-Bahrami, S., Siddiqui, M. M., Vourganti, S., Turkbey, B., Rastinehad, A. R., Stamatakis, L., ... Pinto, P. A. (2015). Diagnostic value of biparametric magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to prostate-specific antigen (PSA)-based detection of prostate cancer in men without prior biopsies. *BJU International*, 115(3), 381–388. <https://doi.org/10.1111/bju.12639>
5. Fascelli, M., Rais-Bahrami, S., Sankineni, S., Brown, A. M., George, A. K., Ho, R., ... Turkbey, B. (2016). Combined biparametric prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: A validation study in a biopsy-naive patient population. *Urology*, 88, 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.09.035>
6. Ahmed, H. U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L. C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M. K., ... Emberton, M. (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*, 389(10071), 815–822.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)

7. Wang, L., Mullerad, M., Chen, H.-N., Eberhardt, S. C., Kattan, M. W., Scardino, P. T., & Hricak, H. (2004). Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 232(1), 133–139. <https://doi.org/10.1148/radiol.2321031086>
8. Matlaga, B. R., Eskew, L. A., & McCullough, D. L. (2003). Prostate biopsy: indications and technique. *The Journal of Urology*, 169(1), 12–9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000041828.84343.53>
9. Feng ZY, Wang L, Min XD, Wang SG, Wang GP, Cai J. Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 1 versus Version 2. *Chin Med J* 2016;129:2451-9
10. Turkbey B, Merino MJ, Gallardo EC et al. Comparison of endorectal coil and non-endorectal coil T2W and DW MRI at 3T for localizing prostate cancer: correlation with whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1443–8
11. Zhong, Y., Wang, H., Shen, Y., Guo, A., Wang, J., Kang, S., ... Ye, H. (2017). Diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging for the differentiation of renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *European Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4906-9>
12. Costa, D. N., Pedrosa, I., Donato, F., Roehrborn, C. G., & Rofsky, N. M. (2015). MR Imaging–Transrectal US Fusion for Targeted Prostate Biopsies: Implications for Diagnosis and Clinical Management. *RadioGraphics*, 35(3), 696–708. <https://doi.org/10.1148/rq.2015140058>
13. Renard-Penna, R., Mozer, P., Cornud, F., Barry-Delongchamps, N., Bruguère, E., Portalez, D., & Malavaud, B. (2015). Prostate Imaging Reporting and Data System and Likert Scoring System: Multiparametric MR Imaging Validation Study to Screen Patients for Initial Biopsy. *Radiology*, 275(2), 458–68. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140184>
14. Rosenkrantz, A. B., Kim, S., Lim, R. P., Hindman, N., Deng, F. M., Babb, J. S., & Taneja, S. S. (2013). Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: Comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology*, 269(2), 482–92. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122233/-/DC1>

15. Zhang Qiang, Sun Li-jiang, Qi jun, Yang Zhi-gang, Huang Tao, Huo Ri-cha. Periprostatic Adiposity on MRI and Prostate Cancer Aggressiveness.
16. Venkatasubramanian, P. N., Brendler, C. B., Plunkett, B. A., Crawford, S. E., Fitchew, P. S., Morgan, G., ... Doll, J. A. (2014). Periprostatic adipose tissue from obese prostate cancer patients promotes tumor and endothelial cell proliferation: A functional and MR imaging pilot study. *Prostate*, 74(3), 326–335. <https://doi.org/10.1002/pros.22756>
17. Dahran, N., Szewczyk-Bieda, M., Vinnicombe, S., Fleming, S., & Nabi, G. (2018). Periprostatic Fat Adipokines Expression Correlated with Prostate Cancer Aggressiveness in Men Undergoing Radical Prostatectomy for Clinically Localised Disease. *BJU International*, 0–3. <https://doi.org/10.1111/bju.14469>
18. Iordanescu, G., Brendler, C., Crawford, S. E., Wyrwicz, A. M., Venkatasubramanian, P. N., & Doll, J. A. (2015). MRS measured fatty acid composition of periprostatic adipose tissue correlates with pathological measures of prostate cancer aggressiveness. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(3), 651–657. <https://doi.org/10.1002/jmri.24824>
19. Dahran, N., Szewczyk-Bieda, M., Wei, C., Vinnicombe, S., & Nabi, G. (2017). Normalized periprostatic fat MRI measurements can predict prostate cancer aggressiveness in men undergoing radical prostatectomy for clinically localised disease article. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04951-8>
20. Sacca, P. A., Creydt, V. P., Choi, H., Mazza, O. N., Fletcher, S. J., Vallone, V. B. F., ... Calvo, J. C. (2012). Human periprostatic adipose tissue: Its influence on prostate cancer cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 30(1), 113–122. <https://doi.org/10.1159/000339051>
21. Bhindi, B., Trottier, G., Elharram, M., Fernandes, K. A., Lockwood, G., Toi, A., ... Fleshner, N. E. (2012). Measurement of peri-prostatic fat thickness using transrectal ultrasonography (TRUS): A new risk factor for prostate cancer. *BJU International*, 110(7), 980–986. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.10957.x>
22. Harada, K., Baba, Y., Ishimoto, T., Kosumi, K., Tokunaga, R., Izumi, D., ... Baba, H. (2015). Low Visceral Fat Content is Associated with Poor Prognosis

- in a Database of 507 Upper Gastrointestinal Cancers. *Annals of Surgical Oncology*, 22(12), 3946–3953. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4432-4>
23. Benndorf, M., Hahn, F., Krönig, M., Jilg, C. A., Krauss, T., Langer, M., & Dovi-Akué, P. (2017). Diagnostic performance and reproducibility of T2w based and diffusion weighted imaging (DWI) based PI-RADSv2 lexicon descriptors for prostate MRI. *European Journal of Radiology*, 93(March), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.015>
 24. Pujara, A. C. (2016). Andrew B. Rosenkrantz 1 Akshat C. Pujara 1 Samir S. Taneja 2, (May), 1040–1044. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15768>
 25. P.A.T. Baltzer, M. Benndorf, M. Dietzel, M. Gajda, I.B. Runnebaum, W.A. Kaiser, False-positive findings at contrast-enhanced breast MRI: a BI-RADS descriptor study, *Am. J. Roentgenol.* 194 (2010) 1658–1663.
 26. O. Barentsz, J.C. Weinreb, S. Verma, et al., Synopsis of the PI-RADS v2 guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use, *Eur. Urol.* 69 (2016) 41–49.
 27. G.L. Horn, P.F. Hahn, S. Tabatabaei, M. Harisinghani, A practical primer on PI-RADS version 2: a pictorial essay, *Abdom. Radiol. N. Y.* 41 (2016) 899–906.
 28. Park, S. Y., Shin, S. J., Jung, D. C., Cho, N. H., Choi, Y. D., Rha, K. H., ... Oh, Y. T. (2017). PI-RADS version 2: quantitative analysis aids reliable interpretation of diffusion-weighted imaging for prostate cancer. *European Radiology*, 27(7), 2776–2783. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4678-7>
 29. O.F. Donati, Y. Mazaheri, A. Afaq, et al., Prostate cancer aggressiveness: assessment with whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient, *Radiology* 271 (2014) 143–152.
 30. Barentsz, J.O., Richenberg, J., Clements, R. et al. *Eur Radiol* (2012) 22: 746. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>
 31. Lin, W. C., Muglia, V. F., Silva, G. E. B., Filho, S. C., Reis, R. B., & Westphalen, A. C. (2016). Multiparametric MRI of the prostate: Diagnostic performance and interreader agreement of two scoring systems. *British Journal of Radiology*, 89(1062). <https://doi.org/10.1259/bjr.20151056>