DANIEL MIRANDA FERREIRA

**Previsão pré-operatória do estadiamento local do
câncer prostático: análise multifatorial baseada em
parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem por
ressonância magnética e ultra-sonografia**

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

Área de concentração: Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Claudia da Costa Leite

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Daniel Miranda

Previsão pré-operatória do estadiamento local do câncer prostático : análise multifatorial baseada em parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem por ressonância magnética e ultra-sonografia / Daniel Miranda Ferreira.-- São Paulo, 2005.

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

Área de concentração: Radiologia.

Orientadora: Claudia da Costa Leite.

Descritores: 1.PRÓSTATA 2.NEOPLASIAS PROSTÁTICAS
3.ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS 4.IMAGEM POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA 5.ULTRA-SOM 6.ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO
7.BIÓPSIA

USP/FM/SBD-180/05

Dedicatória

Aos meus pais, **José Itamar** e **Maria Ângela**, pelo esforço, carinho, amor, compreensão, dedicação e exemplos de vida que nortearam meu caminho e me proporcionaram todas as oportunidades.

Aos meus irmãos, **Daniela**, **Dácio** e **Daian**,
companheiros de todas as horas, pelos grandes momentos que passamos juntos.

Agradecimentos

À **Profa. Dra. Claudia da Costa Leite**, por ter aceitado este desafio, pela orientação tranqüila e objetiva, pela oportunidade concedida, mas principalmente pelo privilégio de poder compartilhar de sua amizade e de seus exemplos de conduta e profissionalismo que nortearão para sempre minha carreira.

Ao **Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri**, em nome do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INRAD-HCFMUSP), agradeço pelo espaço concedido para realização deste trabalho e pelo privilégio de participar do programa de pós-graduação.

Ao **Dr. Ruy Rodrigues Galves Júnior**, pelo convívio, amizade, constante colaboração, orientação e transmissão desinteressada de seus conhecimentos em todas as etapas deste trabalho.

Ao **Dr. Ronaldo Hueb Baroni**, companheiro e presença marcante em todas as etapas deste projeto, agradeço as horas de convívio, a dedicação, a troca de idéias e a disposição para ajudar em todos os momentos.

Ao **Dr. Luis Balthazar Saldanha**, pela amizade e pelo privilégio de poder acompanhá-lo na revisão de todos os resultados anatomopatológicos.

À **Dra. Luciana Mendes Oliveira Cerri**, pela gentileza com que realizou todos os exames ultra-sonográficos.

Ao **Prof. Dr. Sami Arap**, **Prof. Dr. Antonio Carlos Lima Pompeo** e **Prof. Dr. Álvaro Sadek Sarkis**, em nome da Divisão de Clínica Urológica e Ambulatório de Urologia do HCFMUSP, agradeço pelo encaminhamento dos pacientes e pela convivência nas reuniões.

Aos **médicos, residentes, técnicos, biomédicos, equipe de enfermagem e demais funcionários** dos Setores de Ressonância Magnética e Ultra-sonografia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP, pelo carinho no atendimento a todos pacientes e pela paciência e colaboração na realização de todos os exames.

Aos **médicos, residentes e funcionários** do Ambulatório de Urologia do Instituto Central do HCFMUSP, pela disposição em ajudar na realização dos exames e no encaminhamento de todos os pacientes.

Aos **médicos, residentes e funcionários** da Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP, pela possibilidade de rever seus arquivos e pela receptividade no seu ambiente de trabalho.

Ao **Sr. Marcus Vinícius do Carmo de Castro**, pelos conselhos em relação à estatística.

Ao **Prof. Dr. Claudio Campi de Castro, Dr. Nelson Marcio Gomes Caserta e Dr. Manoel de Souza Rocha**, pelos conselhos e comentários durante a aula de qualificação.

Ao **Dr. Adilson Prando**, pelo exemplo e por permitir a utilização de suas figuras.

À **minha família, meus amigos e meus colegas de trabalho** que colaboraram e tiveram paciência e compreensão em todos os momentos deste projeto.

A todos os **pacientes com câncer de próstata**.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

Sumário

--	--

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Normalização adotada	ix
Sumário	x
Listas	xiii
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE GRÁFICOS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS	xviii
LISTA DE SÍMBOLOS	xxi
LISTA DE SIGLAS	xxii
Resumo	xxiii
Summary	xxv
1 . Introdução	1
1.1. EPIDEMIOLOGIA	2
1.2. DIAGNÓSTICO	4
1.2.1. <i>A biópsia prostática</i>	10
1.3. TRATAMENTO	13
1.4. ESTADIAMENTO	14
1.4.1. <i>O toque retal</i>	17
1.4.2. <i>O antígeno prostático específico</i>	18
1.4.3. <i>Os resultados da biópsia prostática</i>	22
1.4.4. <i>Os métodos de imagem</i>	25
1.4.5. <i>Os nomogramas</i>	34
2 . Objetivos	37
3 . Métodos	39
3.1. EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM BOBINA ENDORRETAL	43
3.1.1. <i>Protocolos básicos</i>	46
3.1.2. <i>Interpretação das imagens de ressonância magnética</i>	48
3.2. EXAME DE ULTRA-SOM ENDORRETAL COM DOPPLER DE AMPLITUDE	52
3.2.1. <i>Interpretação das imagens do exame de ultra-som endorretal com Doppler de amplitude</i>	53
3.3. EXAME DE TOQUE RETAL	56
3.4. DOSAGEM DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO	56
3.5. RESULTADO DAS BIÓPSIAS DE FRAGMENTO	57
3.6. NOMOGRAMAS	59
3.7. ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DAS PEÇAS CIRÚRGICAS	60
3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	63
4 . Resultados	66

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E ANATOMOPATOLÓGICAS DOS PACIENTES	67
4.1.1. <i>Doença intraprostática x doença extraprostática</i>	68
4.1.2. <i>Doença intracapsular x doença extracapsular</i>	71
4.1.3. <i>Doença com comprometimento das vesículas seminais x doença sem comprometimento das vesículas seminais</i>	72
4.1.4. <i>Graduação histológica de Gleason da biópsia x graduação histológica de Gleason da peça cirúrgica</i>	74
4.2. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, ACURÁCIA E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO DOS PARÂMETROS PRÉ-OPERATÓRIOS	75
4.2.1. <i>Doença intraprostática x doença extraprostática</i>	76
4.2.2. <i>Doença intracapsular x doença extracapsular</i>	79
4.2.3. <i>Doença com comprometimento das vesículas seminais x doença sem comprometimento das vesículas seminais</i>	82
4.3. ANÁLISE CONJUNTA – REGRESSÃO LOGÍSTICA	85
4.3.1. <i>Doença intraprostática x doença extraprostática</i>	85
4.3.2. <i>Doença intracapsular x doença extracapsular</i>	87
4.3.3. <i>Doença com comprometimento das vesículas seminais x doença sem comprometimento das vesículas seminais</i>	90
5 . Discussão	92
6 . Conclusões	108
7 . Anexos	113
7.1. ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	114
7.2. ANEXO B – ANATOMIA ZONAL DA PRÓSTATA	116
7.3. ANEXO C – RESULTADOS DE TODOS OS PARÂMETROS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E DE IMAGEM ANALISADOS	125
8 . Referências bibliográficas	126

Listas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Bobina endorretal MRInnervu Medrad 1,5 T MR	44
Figura 2 –	Esquema de posicionamento da bobina endorretal.....	45
Figura 3 –	Diagrama esquemático do estadiamento local do tumor prostático primário	62
Figura 4 –	Diagrama da anatomia zonal da próstata	117
Figura 5 –	Imagens do exame de ultra-som endorretal com Doppler demonstrando as características anatômicas normais e patológicas da próstata em diferentes pacientes.....	119
Figura 6 –	Imagens de ressonância magnética com bobina endorretal demonstrando as características anatômicas normais e patológicas da próstata em diferentes pacientes.....	120
Figura 7 –	Imagens do exame de ultra-som endorretal demonstrando as características anatômicas normais e patológicas das vesículas seminais em diferentes pacientes.....	122
Figura 8 –	Imagens de ressonância magnética com bobina endorretal demonstrando as características anatômicas normais e patológicas das vesículas seminais em diferentes pacientes	123

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Comparação entre os sistemas Jewett-Whitmore, TNM (1992), TNM (1997) e TNM (2002) no estadiamento do câncer de próstata.....	16
Tabela 2 –	Níveis descritivos de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo da ressonância magnética no estadiamento do câncer de próstata.....	31
Tabela 3 –	Correlação entre o estadiamento clínico pré-operatório e o estadiamento patológico final em relação ao comprometimento intra e extraprostático, intra e extracapsular e o comprometimento das vesículas seminais	68
Tabela 4 –	Médias e desvios padrões dos resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem doença extraprostática e seus respectivos níveis descritivos	70
Tabela 5 –	Médias e desvios padrões dos resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem doença extracapsular e seus respectivos níveis descritivos	71
Tabela 6 –	Médias e desvios padrões dos resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem comprometimento das vesículas seminais e seus respectivos níveis descritivos	73
Tabela 7 –	Diferença entre as medidas da graduação histológica de Gleason da biópsia e a graduação histológica de Gleason da peça cirúrgica	75
Tabela 8 –	Sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo dos parâmetros pré-operatórios na detecção de doença extraprostática.....	77
Tabela 9 –	Níveis descritivos para comparação entre as performances da ressonância magnética e dos outros métodos na detecção de doença extraprostática.....	79

Tabela 10 – Sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo dos parâmetros pré-operatórios na detecção de doença extracapsular.....	80
Tabela 11 – Níveis descritivos para comparação entre as performances da ressonância magnética e dos outros métodos na detecção de doença extracapsular.....	82
Tabela 12 – Sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo dos parâmetros pré-operatórios na detecção de doença com e sem comprometimento das vesículas seminais.....	83
Tabela 13 – Níveis descritivos para comparação entre as performances da ressonância magnética e dos outros métodos na detecção de comprometimento das vesículas seminais	85
Tabela 14 – Análise de regressão logística dos parâmetros contemplados para prever doença extraprostática	86
Tabela 15 – Análise de regressão logística dos parâmetros contemplados para prever doença extracapsular	88
Tabela 16 – Análise de regressão logística dos parâmetros contemplados para prever doença com comprometimento das vesículas seminais.....	90

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição percentual dos pacientes quanto ao resultado do toque retal em relação à presença ou ausência de doença extraprostática	70
Gráfico 2 – Distribuição percentual dos pacientes quanto ao resultado do toque retal em relação à presença ou ausência de doença extracapsular	72
Gráfico 3 – Distribuição percentual dos pacientes quanto ao resultado do toque retal em relação à presença ou ausência de comprometimento das vesículas seminais	74
Gráfico 4 – Probabilidade de doença extraprostática baseada no modelo de regressão logística.....	87
Gráfico 5 – Probabilidade de doença extracapsular baseada no modelo de regressão logística quando o resultado do exame de ressonância magnética é NEGATIVO	89
Gráfico 6 – Probabilidade de doença extracapsular baseada no modelo de regressão logística quando o resultado do exame de ressonância magnética é POSITIVO	89
Gráfico 7 – Probabilidade de doença com comprometimento das vesículas seminais baseada no modelo de regressão logística	91

LISTA DE ABREVIATURAS

%PSA livre	porcentagem de PSA livre
AP-GLEASON	graduação histopatológica de Gleason da peça cirúrgica
ASAP	proliferação de pequenas glândulas atípicas (<i>“atypical small acinar proliferation”</i>)
BX-GLEASON	graduação histopatológica de Gleason da biópsia
BX-% FRAG. POSITIVOS	porcentagem de fragmentos positivos na biópsia
BX-SEXTANTES POSITIVOS	número de sextantes positivos na biópsia
DEC	doença extracapsular
DEP	doença extraprostática
DIP	doença intraprostática
DP	desvio padrão
DPSA	densidade de PSA
DPSAT	densidade de PSA total
DPSA livre	densidade de PSA livre
DPSA conjugado	densidade de PSA conjugado
DPSA-RM	densidade de PSA calculada pela ressonância magnética

DPSA-US	densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som
Dr.	doutor
Dra.	doutora
HBP	hiperplasia benigna da próstata
HE	hematoxilina-eosina
IGF	fator de crescimento insulina-like (<i>“insulina-like growth factor”</i>)
K	nomograma de Kattan
K-DEC	probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Kattan
K-DIP	probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Kattan
K-VS	probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Kattan
NIP	neoplasia intra-epitelial
P	nomograma de Partin
P-DEC	probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Partin
P-DIP	probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Partin
Prof.	professor
Profa.	professora
PSA conjugado	PSA conjugado
PSA livre	PSA livre
PSA	antígeno prostático específico (<i>“prostate specific antigen”</i>)
PSAT	PSA total

pTNM	classificação anatomopatológica pós-cirúrgica
P-VS	probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Partin
RM-POSITIVA	ressonância magnética positiva
RM-NEGATIVA	ressonância magnética negativa
TNM ou cTNM	classificação clínica pré-tratamento
VPSA	velocidade de PSA
VS	comprometimento das vesículas seminais

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
μm	micrômetro
mg	miligrama
MHz	megahertz
mL	mililitro
mT/m	militesla por metro
ng/mL	nanograma por mililitro
ng/mL/ano	nanograma por mililitro por ano
ng/mL/cm ³	nanograma por mililitro por centímetros cúbicos
T	Tesla
ms	milissegundos
mm	milímetro
cm	centímetro
g/cm ³	grama por centímetro cúbico

LISTA DE SIGLAS

ACS	<i>“American Cancer Society”</i>
CAPpesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
FM	Faculdade de Medicina
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INRAD	Instituto de Radiologia
NCI	<i>“National Cancer Institute”</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SBD	Serviço de Biblioteca e Documentação
SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
SBU	Sociedade Brasileira de Urologia
UICC	<i>“International Union Against Câncer – Union Internationale Contre le Cancer”</i>
USP	Universidade de São Paulo

Resumo

Ferreira DM. Previsão pré-operatória do estadiamento local do câncer prostático: análise multifatorial baseada em parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem por ressonância magnética e ultra-sonografia [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 144p.

INTRODUÇÃO: O câncer de próstata ocupa o segundo lugar entre as neoplasias de maior incidência na população masculina mundial. Uma vez estabelecido o diagnóstico, o estadiamento passa a ter papel fundamental na escolha da opção e tática terapêuticas. **OBJETIVO:** Avaliar as diferenças clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas dos pacientes e determinar a acurácia, a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo de vários exames pré-operatórios, avaliando isoladamente e em conjunto aqueles capazes de melhor prever o estadiamento local do câncer prostático. **MÉTODOS:** Foram analisados o antígeno prostático específico (PSA), as densidades de PSA calculadas pelos exames de ressonância magnética e ultra-som (DPSA), a graduação de Gleason, o número de sextantes positivos e a porcentagem de fragmentos positivos nas biópsias, as probabilidades de doença intraprostática, doença extracapsular e comprometimento das vesículas seminais segundo os nomogramas de Kattan e Partin, e os resultados dos exames de toque retal, da ressonância magnética com bobina endorretal e do ultra-som com Doppler de amplitude em relação ao estadiamento do câncer de próstata em 49 pacientes submetidos à prostatectomia radical. Os resultados foram comparados com os resultados anatomopatológicos. **RESULTADOS:** Dos 49 pacientes com tumores classificados clinicamente como intraprostáticos, respectivamente 59,2 %, 51,0 % e 32,7 % dos pacientes foram subestadiados clinicamente em relação à doença extraprostática, doença extracapsular e comprometimento das vesículas seminais. Estadiamentos clínicos iniciais tiveram taxas de subestadiamento menores e estadiamentos clínicos mais avançados tiveram taxas de subestadiamento maiores. As médias da maioria dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com doença avançada apresentaram valores maiores do que as médias dos pacientes com doença localizada. A biópsia prostática superestimou a graduação histopatológica final de Gleason em 10,2 % dos casos, subestimou a graduação em 49,0 % dos casos e a correlação foi idêntica em 40,8 %. A ressonância magnética, quando comparada aos outros parâmetros analisados de forma isolada, apresentou os maiores valores de acurácia na discriminação doença intraprostática x doença extraprostática (73,5 %), doença intracapsular x doença extracapsular (81,6 %) e comprometimento ou não das vesículas seminais (77,6 %). A acurácia geral dos modelos de regressão logística baseada nas variáveis contempladas foi de 71,4 % na previsão de doença extraprostática, 87,2 % na previsão de doença extracapsular e 81,0 % na previsão de comprometimento das vesículas seminais. **CONCLUSÃO:** A ressonância magnética com bobina endorretal se mostrou ser um dos melhores métodos para o estadiamento local do câncer de próstata e pode ser considerada no estudo de pacientes selecionados.

Descritores: 1.Próstata 2.Neoplasias Prostáticas 3.Estadiamento de Neoplasias 4.Imagem por Ressonância Magnética 5.Ultra-som 6.Antígeno Prostático Específico 7.Biópsia.

Summary

Ferreira DM. Preoperative prediction of local staging of prostate cancer: multifactorial analysis based on clinical, laboratory and imaging parameters by magnetic resonance and ultrasonography (thesis). São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2005. 144p.

INTRODUCTION: The prostate cancer is the second more frequent neoplasia in the worldwide male population. Since the diagnosis is established, the staging has a fundamental role on the choice of therapeutic option and tactics. **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical, laboratory and anatomopathological differences of patients and determine the accuracy, sensitiveness, specificity and positive and negative predictive values of several preoperative examinations, by evaluating individually and conjointly those which are able to better predict the local staging of prostate cancer. **METHODS:** The prostate-specific antigen (PSA) was analyzed as well as the PSA densities (PSAD) were calculated through the magnetic resonance and ultrasound, the Gleason's grading, the number of positive sextants and the percentage of positive fragments in biopsies, the probabilities of intraprostatic disease, extracapsular disease and involvement of seminal vesicles according to Kattan and Partin's nomograms, and the results of rectal palpations, the use of endorectal coil magnetic resonance imaging and the use of amplitude Doppler ultrasound in relation to the staging of prostate cancer in 49 patients who were submitted to radical prostatectomy. The results were compared with the anatomopathological results. **RESULTS:** Among 49 patients with tumors clinically classified as intraprostatic, 59.2%, 51.0% and 32.7% patients respectively were clinically understaged in relation to extraprostatic disease, extracapsular disease and involvement of seminal vesicles. The initial clinical staging had lower substaging rates and the more advanced clinical staging had higher substaging rates. The averages of most clinical and laboratory parameters of patients with advanced disease presented values higher than the averages of patients with localized disease. The prostatic biopsy overestimated the Gleason's final histopathologic grade in 10.2% of cases, underestimated the grade in 49.0 % of cases and had identical correlation in 40.8%. The magnetic resonance imaging, when compared with all of other parameters analyzed isolately, presented the highest accuracy values in the discrimination intraprostatic disease x extraprostatic disease (73.5%), intracapsular disease x extracapsular disease (81.6 %) and the presence of seminal vesicles involvement (77.6%). The general accuracy of logistic regression models based on contemplated variables was of 71.4% in the extraprostatic disease prediction, 87.2% in the extracapsular disease prediction and 81.0% in the prediction of involvement of seminal vesicles. **CONCLUSION:** The use of endorectal coil magnetic resonance imaging was one of the best predictors of local staging of prostate cancer and could be considered in the study of selected patients.

Keywords: 1. Prostate 2. Prostatic Neoplasms 3. Neoplasm Staging 4. Magnetic Resonance Imaging 5. Ultrasonics 6. Prostate-Specific Antigen 7. Biopsy.

1. Introdução

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de próstata ocupa o segundo lugar entre as neoplasias de maior incidência e o sexto lugar em mortalidade quando consideramos a população masculina mundial. No ano 2002 foram diagnosticados 679 023 casos dos quais 221 002 morreram da doença (25,3 casos e 8,2 mortes a cada 100 000 homens) (Ferlay et al., 2004). Nos países industrializados ocidentais, principalmente na América do Norte e na Europa Ocidental, o câncer de próstata tornou-se um problema sócio-econômico e de saúde pública. Nos Estados Unidos é a segunda neoplasia maligna de maior incidência, superada pelo câncer de pele não melanoma, e a segunda principal causa de morte, superada pelo câncer de pulmão. Estima-se que em 2005 cerca de 232 090 novos casos de câncer de próstata serão diagnosticados e que 30 350 homens morrerão devido a esta doença (166,7 casos e 31,5 mortes a cada 100 000 homens) (ACS, 2005). No Brasil, para o ano de 2003, estima-se 35 240 novos casos diagnosticados e 8 230 mortes devido a esta doença, o câncer de próstata também terá a segunda taxa mais elevada de incidência e a segunda taxa mais elevada de mortalidade quando consideradas todas as neoplasias malignas (40,5 novos casos e 9,5

mortes a cada 100.000 homens), superado respectivamente pelo câncer de pele não melanoma e pelo câncer de pulmão (INCA, 2003).

Os únicos fatores de risco bem estabelecidos para câncer de próstata são a idade, o grupo étnico, a história familiar e as concentrações do fator de crescimento insulina-like (IGF-I) (*“insulin-like growth factor”*) (Gronberg, 2003). A incidência deste tipo de tumor é incomum antes dos 50 anos e cresce rapidamente após este período. Quando consideramos diferentes países e grupos étnicos ao redor do mundo, a população negra de países ocidentais industrializados tem as maiores taxas de incidência e a população asiática e de países em desenvolvimento têm as menores taxas (Ferlay et al., 2004; Parkin et al., 2002; WHO, 2001). Indivíduos com parentes de primeiro grau (pai, irmão ou filho), informando história de câncer de próstata antes dos 60 anos de idade, têm maior chance de apresentar este tipo de tumor (Johns e Houlston, 2003).

Fatores relacionados à dieta podem influenciar a gênese do câncer de próstata, no entanto os resultados ainda são incertos, mas existem evidências de que uma alimentação rica em frutas, verduras, legumes, grãos, cereais integrais (carotenóides, vitaminas A, C, D e E) e minerais (zinco e selênio), e pobre em gordura de origem animal (carne vermelha, gordura e leite) (Chan e Giovannucci, 2001; Chan et al., 1998; Clinton e Giovannucci, 1998) está associada a um menor risco de câncer de próstata.

1.2. DIAGNÓSTICO

Os tumores prostáticos não apresentam na maioria das vezes, sinais e sintomas específicos que permitam o seu diagnóstico precoce. A introdução da dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) associada ao toque retal como métodos de rastreamento do câncer de próstata na década de noventa, fez com que ocorresse um aumento na incidência e uma redução na mortalidade devido a uma maior detecção de casos assintomáticos e em fases iniciais da doença. No entanto, apesar do grande aumento na incidência, relacionada principalmente a este avanço na detecção da doença em estádios iniciais em detrimento de casos em estádios avançados, a taxa de mortalidade apresentou apenas um pequeno declínio e o motivo responsável por este fato ainda não está totalmente esclarecido (Hankey et al., 1999; Potosky et al., 1995).

O toque retal tem grande importância no diagnóstico do câncer de próstata devido à sua facilidade de realização, baixo custo e baixo risco. No entanto, existe uma grande variabilidade na sua taxa de detecção quando empregado isoladamente (Baran et al., 1991; Mettlin et al., 1991), comparada com a sua utilização associado ao PSA e/ou ao exame de ultra-som endorretal (Babaian et al., 1993; Catalona et al., 1994a; Drago e York, 1992). Baseados nestes dados, a utilização do toque retal como método único na detecção do câncer de próstata não é indicada, no entanto ele ainda continua como teste inicial, particularmente na detecção de tumores que não são identificados pelo PSA e pelo exame de ultra-som endorretal,

sendo que sua utilização em conjunto com outros métodos, acarreta um aumento na taxa de detecção.

O uso do PSA como único método de rastreamento do câncer de próstata também não apresenta sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos que justifiquem sua utilização isoladamente. Uma grande proporção de homens sem evidências de câncer de próstata apresenta valores de PSA acima do limite considerado normal de 0,0 a 4,0 ng/mL (Brawer et al., 1993; Catalona et al., 1994a), sendo que também não é incomum, indivíduos com câncer de próstata confirmado apresentarem valores de PSA dentro dos limites de normalidade (Catalona et al., 1994b; Mettlin et al., 1993; Rommel et al., 1994; Thompson et al., 2004). A utilização do PSA associado a outros métodos de detecção como o toque retal e o exame de ultra-som endorretal também apresenta melhor sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos quando comparada com a sua utilização isolada (Babaian et al., 1993; Catalona et al., 1994a; Catalona et al., 1991). A utilização de pontos de corte diferentes nos níveis de PSA pode levar a um aumento ou a uma diminuição da sensibilidade e especificidade do método, à medida que respectivamente diminuimos ou aumentamos os níveis de corte, resultando em alteração no número de falsos positivos (Gann et al., 1995; Gillatt e Reynard, 1995).

Diversos parâmetros prostáticos relacionados ao PSA também têm sido empregados com o intuito de se aumentar a especificidade deste teste na detecção do câncer de próstata, a utilização de níveis de corte de PSA ajustados à idade, a densidade de PSA (DPSA), a velocidade de PSA

(VPSA), e as relações entre as porções livre (PSA livre) e conjugada (PSA conjugado) do PSA são alguns deles.

A utilização de níveis de corte de PSA ajustados à idade baseia-se no fato de que as concentrações deste antígeno estão diretamente relacionadas com a idade (Oesterling et al., 1993a; Oesterling et al., 1993b), com isso, utilizando-se de níveis de corte diferentes aumentaríamos a sensibilidade na população mais jovem (nível de corte menor) e aumentaríamos a especificidade na população mais velha (nível de corte maior), diminuindo o número de biópsias desnecessárias.

A DPSA tem sido empregada com a finalidade de diferenciar pacientes com hiperplasia benigna da próstata (HBP) daqueles com tumores de pequeno volume. Pelo fato da HBP também elevar os níveis séricos do PSA, calcula-se a relação entre a dosagem do PSA e o volume da glândula. Considerando que o tecido maligno produz maiores níveis de PSA por grama de parênquima prostático quando comparado com o tecido hiperplásico (Benson et al., 1992; Smith e Scaletsky, 1993), podemos deduzir que o valor da DPSA é maior nos indivíduos com câncer de próstata. Atualmente níveis de DPSA acima de 0,12 - 0,15 ng/mL/cm³ são considerados anormais (Catalona et al., 2000; Ruckle et al., 1994).

A VPSA foi introduzida com a finalidade de aumentar a especificidade do exame de PSA, ela mede a mudança na dosagem sérica deste antígeno em um determinado período de tempo. Mudanças maiores ou iguais a 0,75 ng/mL/ano ou maiores que 20,0 a 30,0 % (Carter et al.,

1992; Ruckle et al., 1994; Smith e Catalona, 1994) em relação à dosagem anterior são consideradas anormais.

A maior parte do PSA que se encontra no soro está sob a forma conjugada à alfa-1-antiquimotripsina (PSA conjugado), havendo apenas uma pequena parte de PSA livre (PSA livre). A soma do PSA livre com o PSA conjugado é o que chamamos de PSA total (PSAT). Em indivíduos com câncer existe um aumento da forma conjugada de PSA, diminuindo a relação entre o PSA livre e o PSA total (porcentagem de PSA livre). Em paciente com câncer observamos que a relação entre o PSA livre e o PSA total é menor do que a observada em pacientes com HBP. Na maioria das vezes, se o valor desta relação for menor ou igual a 0,25, a biópsia deve ser indicada (Catalona et al., 2000).

O exame de ultra-som endorretal tem sido utilizado com diferentes finalidades no estudo da próstata: analisar o volume, diagnosticar câncer, guiar as biópsias, fazer o estadiamento, além de detectar e monitorar a doença antes e após o tratamento. No entanto, quando empregado isoladamente com a finalidade diagnóstica, o método ainda tem uma grande variação de sensibilidade e especificidade na detecção do câncer (Baran et al., 1991; Chodak et al., 1986; Mettlin et al., 1991). A sua utilização em conjunto com outros exames, como observado anteriormente, aumenta a sua performance (Babaian et al., 1993; Catalona et al., 1994a; Drago e York, 1992). No entanto, este exame é de pequena utilidade para o diagnóstico inicial, sendo utilizado primariamente como método de eleição para guiar a agulha de biópsia para confirmação do diagnóstico de câncer (Ragde et al.,

1988; Rifkin et al., 1991), ou identificar áreas suspeitas, em pacientes selecionados, cujo toque retal ou exame de PSA não mostraram anormalidades (Brawer, 1993; Terris et al., 1992).

A tomografia computadorizada convencional tem pouco valor na detecção do câncer de próstata. Pelo fato deste tipo de neoplasia apresentar maior vascularização em relação tecido prostático normal, a utilização da tomografia computadorizada helicoidal foi analisada em um grupo selecionado de pacientes que mostraram realce na zona periférica da próstata após a injeção do contraste (Prando e Wallace, 2000). Estas regiões que apresentaram realce pelo meio de contraste na maioria dos casos correspondiam a áreas com câncer, no entanto, este método não tem sido empregado rotineiramente, sendo utilizado nos pacientes com biópsias prostáticas prévias negativas em locais onde não existe acesso ao exame de ressonância magnética com bobina endorretal e nos pacientes submetidos à ressecção abdômino-perineal.

A introdução de novas técnicas e novos métodos capazes de melhor orientar a localização do tumor e direcionar as biópsias, como o exame de ultra-som endorretal com Doppler (Lavoipierre et al., 1998; Roy et al., 2003; Shigeno et al., 2000), o uso do contraste ultra-sonográfico com microbolhas (Frauscher et al., 2001; Roy et al., 2003) e mais recentemente a ressonância magnética com bobina endorretal associada à espectroscopia de prótons (Coakley et al., 2003; Kurhanewicz et al., 2002) e ao estudo perfusional (van Dorsten et al., 2004), têm permitido a detecção de tumores menores, localizados, não palpáveis, com baixa graduação histológica, em

pacientes mais jovens, com baixos níveis de PSA e em indivíduos com biópsias prostáticas prévias negativas, que são casos cada vez mais comuns na prática diária (Freedland et al., 2003; Han et al., 2001; Paquette et al., 2002).

No entanto, apesar de alguns estudos já mostrarem os benefícios do rastreamento do câncer de próstata (Labrie et al., 1999; Smith et al., 1996), a recomendação das diversas sociedades médicas nacionais e internacionais ainda não são inteiramente concordantes em relação a esta indicação e aguardam os resultados dos ensaios clínicos atualmente em andamento nos Estados Unidos (*“The Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer Trial”*) (Gohagan et al., 1994) e na Europa (*“European Randomized Screening for Prostate Cancer Trial”*) (Schroder, 1994).

A Sociedade Americana de Câncer (*“American Cancer Society – ACS”*), em seu manual publicado em 2003 (Smith et al., 2003), assim como a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) (SBU, 2005), recomendam como método de detecção precoce do câncer de próstata: a realização anual do toque retal associado à dosagem do PSA em todos os indivíduos com 50 anos ou mais que tenham expectativa de vida de pelo menos 10 anos. Pacientes com alto risco para câncer de próstata como os afrodescendentes e aqueles que têm pelo menos um parente de primeiro grau com história de câncer diagnosticado em idade jovem devem ser submetidos ao rastreamento a partir dos 45 anos de idade. Homens com história de mais de um parente de primeiro grau que desenvolveu câncer de próstata em idade jovem podem começar o rastreamento aos 40 anos de idade. No entanto se

a dosagem do PSA for menor que 1,0 ng/mL nenhuma dosagem adicional é necessária até os 45 anos de idade. Se a dosagem estiver maior que 1,0 ng/mL e menor que 2,5 ng/mL, a dosagem anual é recomendada, e se for maior ou igual a 2,5 ng/mL deve ser considerada a avaliação através da biópsia prostática.

As forças-tarefa americana (*“United States Preventive Services Task Force”*) (Harris e Lohr, 2002) e canadense (*“Canadian Task Force on Preventive Health Care”*) (Feightner, 1994), o Instituto Nacional do Câncer Americano (*“National Cancer Institute – NCI”*) (NCI, 2005) e o Instituto Nacional de Câncer do Brasil (INCA) (INCA, 2002) afirmam que não existem evidências contra ou a favor do rastreamento de rotina para o câncer de próstata utilizando-se do PSA e do toque retal. Concordam que o exame de PSA e o toque retal podem detectar câncer em estádios iniciais da doença, no entanto, esclarecem que não existem evidências de que este diagnóstico precoce vai incrementar anos de vida aos pacientes que foram diagnosticados precocemente (Friedman et al., 1991; Richert-Boe et al., 1998). Apesar disso recomendam uma discussão com os pacientes a respeito dos potenciais riscos e benefícios do rastreamento com o toque e o PSA, considerando as preferências de cada um e individualizando a decisão em cada caso.

1.2.1. A biópsia prostática

A biópsia prostática guiada pelo exame de ultra-som endorretal é um método seguro, com baixos índices de complicações (Berger et al.,

2004), considerado de eleição para o diagnóstico histológico do câncer prostático. A técnica de biópsia prostática, que era guiada pelo toque retal, evoluiu consideravelmente desde a introdução do protocolo de biópsia sistemática randomizada em sextantes proposta pela primeira vez pelo grupo de Stanford em 1989 (Hodge et al., 1989), que indicava a obtenção de seis (6) amostras no eixo parassagital da próstata bilateralmente, três (3) de cada lado, retiradas das regiões da base, porção média e do ápice.

No entanto, diversos autores passaram a observar a incidência de falsos negativos em pacientes submetidos à biópsia de próstata pela técnica de sextante, principalmente em glândulas com grande volume, e passaram a sugerir um aumento no número de fragmentos (Karakiewicz et al., 1997; Uzzo et al., 1995), e um direcionamento das biópsias para a região da zona periférica (Stamey, 1995).

Em estudos inicialmente realizados por Eskew et al. (Eskew et al., 1997) e Chang et al. (Chang et al., 1998) utilizando-se da técnica de sextantes associada à retirada de amostras adicionais da porção lateral da próstata, além da biópsia direta de lesões detectadas pelo exame de ultra-som, foi observado um incremento na detecção do câncer de próstata, o que foi confirmado posteriormente por diversos autores (Donahue e Moul, 2003).

Atualmente, apesar de ainda não existir um consenso mundial sobre a técnica de realização da primeira biópsia para o diagnóstico do câncer de próstata, a utilização de biópsias estendidas guiadas pelo exame de ultra-som com a obtenção de 10 a 12 fragmentos, direcionadas para as regiões da zona periférica e obtendo amostras adicionais das lesões

detectadas pela ultra-sonografia endorretal associado ao Doppler, aumentaram de forma expressiva a taxa de detecção deste tipo de câncer.

Em relação à repetição da biópsia, esta deve ser considerada em pacientes com anormalidades persistentes no toque retal e elevação nos níveis de PSA e seus derivados (Roehl et al., 2002) não explicadas pela presença de prostatite ou HBP, e quando proliferação de pequenas glândulas atípicas (ASAP) (Brausi et al., 2004; Epstein e Potter, 2001) ou neoplasia intra-epitelial (NIP) de alto grau (Allen et al., 1998; Bostwick e Qian, 2004) forem detectadas em biópsias prévias. Em alguns casos as biópsias da zona de transição (Liu et al., 2001), das vesículas seminais e dos feixes neurovasculares (Kravchick et al., 2003; Linzer et al., 1996; Saliken et al., 2000) também podem ser indicadas.

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) em consenso com o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) e a Sociedade Brasileira de Patologia (SBP) publicou em 2003 um manual de padronização da biópsia prostática (Cury et al., 2003) onde recomenda a retirada de no mínimo 12 fragmentos, sendo que o número pode ser ampliado de acordo com a situação clínica e ultra-sonográfica de cada paciente e, no caso de haver nódulo, área suspeita ou alteração focal da vascularização ao Doppler, dois fragmentos adicionais de cada uma dessas eventuais alterações devem ser obtidos. Além disso, biópsias adicionais das vesículas seminais e dos tecidos periprostáticos podem ser realizadas de acordo com os dados clínicos e os achados encontrados durante cada exame.

1.3. TRATAMENTO

A diversidade de formas de tratamento do câncer prostático varia desde a intervenção definitiva com a prostatectomia radical e a radioterapia até a conduta expectante. A escolha da melhor opção, baseada na extensão da doença e nas características individuais de cada paciente (Carroll et al., 2003), deve procurar o tratamento precoce e definitivo naqueles que têm doença potencialmente curável e deve evitar intervenções agressivas e mutilantes em pacientes com baixa expectativa de vida e doença potencialmente indolentes (Henry e O'Mahony, 1999; Hittelman et al., 2004; Johansson et al., 2004). A acurácia do estadiamento do câncer prostático e as características clínicas de cada tumor têm importância significativa na seleção do tratamento e na avaliação do seu risco de sucesso ou fracasso, o prognóstico está intimamente relacionado ao estágio; tumores confinados à próstata têm um prognóstico relativamente melhor e podem ser tratados com cirurgia e pacientes com tumor extraprostático têm um prognóstico pior e geralmente são tratados através de procedimentos não cirúrgicos (Henry e O'Mahony, 1999; Holmberg et al., 2002; Morton et al., 1991; Partin et al., 1993a; Pound et al., 1997).

Níveis não detectáveis de PSA ($\leq 0,2$ ng/mL) após a cirurgia de prostatectomia radical têm sido utilizados como padrão para considerar pacientes livres de doença. Diversos autores analisaram a influência de alguns parâmetros na taxa atuarial¹ de recorrência do PSA após este procedimento e observaram que os principais previsores da progressão da

¹ Relativo à parte da estatística que investiga a probabilidade de eventos e avaliação de riscos de uma coletividade.

doença são o estadiamento anatomopatológico final e a graduação histopatológica de Gleason (Morton et al., 1991; Partin et al., 1993a; Pound et al., 1997), sendo que em relação ao estadiamento, pacientes com doença órgão confinada têm probabilidade de apresentar recorrência menor que pacientes com comprometimento extracapsular isolado, e estes, por sua vez, têm menor probabilidade de apresentar recorrência do que os pacientes com comprometimento das vesículas seminais.

1.4. ESTADIAMENTO

Uma vez estabelecido o diagnóstico do câncer de próstata, o estadiamento passa a ter papel fundamental na escolha da opção e tática terapêuticas. A definição da localização e das características clínicas de cada tumor têm importância para a escolha da melhor opção de tratamento. O adequado estadiamento vai contribuir para a escolha da técnica e tática terapêuticas, permitindo aos médicos, entre outras coisas, decidir pela realização da cirurgia de prostatectomia radical ou pelo tratamento conservador, pela preservação ou não dos feixes neurovasculares, pela ampliação das margens cirúrgicas e, além disso, determinar as doses da terapia, caso seja utilizada a radioterapia, a braquiterapia ou a crioterapia, e as formas de tratamento hormonal em doenças avançadas e metastáticas.

Além disso, a localização e a extensão exata e precisa do comprometimento tumoral, levando em consideração a localização do tumor na próstata, o local e o grau da extensão extracapsular, o comprometimento

e lado do feixe neurovascular acometido e a associação ou não do comprometimento extracapsular com comprometimento das vesículas seminais, têm importância cada vez maior, chegando a alterar o planejamento cirúrgico, não só em relação à ampliação das margens como na preservação ou não dos feixes neurovasculares e das vesículas seminais (Hricak et al., 2004; Zlotta et al., 2004).

Atualmente dois sistemas de estadiamento são os mais empregados na literatura médica: o TNM (Tumor primário, linfonodos regionais, Metástases à distância) e o Jewett-Whitmore (Whitmore, 1984). O sistema TNM sofre atualizações periódicas pela UICC (*“International Union Against Cancer – Union Internationale Contre le Cancer”*), e é o mais empregado atualmente. A tabela 1 demonstra estes dois sistemas e compara as diferenças entre as edições de 1992 (Spiessl et al., 1993), 1997 (Sobin, 1998) e 2002 (Sobin, 2002) do sistema TNM.

Tabela 1 – Comparação entre os sistemas Jewett-Whitmore, TNM (1992), TNM (1997) e TNM (2002) no estadiamento do câncer de próstata

EXTENSÃO DO TUMOR	SISTEMA DE ESTADIAMENTO			
	TNM (1992)	TNM (1997)	TNM (2002)	Jewett-Whitmore
Tumor primário				
O tumor primário não pode ser avaliado	TX	TX	TX	
Não há evidência de tumor primário	T0	T0	T0	
Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exames de imagem	T1	T1	T1	A
Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado	T1a	T1a	T1a	A1
Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.	T1b	T1b	T1b	A2
Tumor identificado por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem	T1c	T1c	T1c	
Tumor limitado à próstata	T2	T2	T2	B
Tumor envolve menos de 50% de um lobo	T2a	T2a	T2a	B1
Tumor envolve mais de 50% de um lobo	T2b	T2a	T2b	B2
Tumor envolve ambos os lobos	T2c	T2b	T2c	B2
Tumor que se estende através da cápsula	T3	T3	T3	C
Extensão extracapsular unilateral	T3a	T3a	T3a	C1
Extensão extracapsular bilateral	T3b	T3a	T3a	C1
Tumor que invade vesícula(s) seminal(is)	T3c	T3b	T3b	C2
Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais	T4	T4	T4	C2
Linfonodos regionais				
Os linfonodos regionais não podem ser avaliados	NX	NX	NX	
Ausência de metástases em linfonodos regionais	N0	N0	N0	
Metástase em linfonodo regional	N1	N1	N1	D1
Metástase à distância				
Presença de metástase à distância não pode ser avaliada	MX	Mx	Mx	
Ausência de metástase à distância	M0	M0	M0	
Metástase à distância	M1	M1	M1	D2
Metástase em linfonodo(s) não regional(ais)	M1a	M1a	M1a	
Metástase óssea	M1b	M1b	M1b	
Metástase em outras localizações	M1c	M1c	M1c	

O freqüente uso do PSA e do toque retal como métodos de rastreamento e os novos métodos de diagnóstico têm mudado as características do câncer de próstata. Pacientes estão sendo diagnosticados com níveis séricos de PSA cada vez menores e conseqüentemente têm ocorrido uma migração dos estádios para níveis mais baixos, atingindo um limite em que os atuais métodos de estadiamento por si só passam a ser pouco informativos. Em vista disto existe uma necessidade para se identificar novos métodos capazes de predizer o estadiamento do câncer de próstata, independentemente ou em conjunto com os atuais marcadores,

permitindo uma melhor diferenciação entre tumores potencialmente indolentes, doença localizada e doença metastática (Canto et al., 2003).

Diversos métodos clínicos, laboratoriais e de imagem têm sido utilizados com a finalidade de estabelecer de forma acurada o estadiamento do câncer prostático, mas nenhum deles têm se mostrado uma modalidade padrão (Canto et al., 2003; Purohit et al., 2003).

1.4.1. O toque retal

O toque retal é o método mais comum de avaliação do tamanho e da consistência da próstata. Em condições normais a glândula apresenta mobilidade, superfície lisa, consistência macia e tamanho aproximado de uma bola de tênis de mesa. O câncer aparece na maioria das vezes como áreas de consistência firme ou como nódulos assimétricos no parênquima prostático. Quando associado à extensão extracapsular o tumor provoca certo grau de fixação local da próstata devido ao comprometimento dos tecidos periprostáticos.

O estadiamento prostático baseado no toque retal não tem mostrado bons resultados, a acurácia e o valor preditivo positivo do método na detecção de doença extraprostática, variam de 49,0 a 74,0 % e de 30,0 a 71,0 %, respectivamente (Catalona et al., 1994a; Cornud et al., 2002; Hricak et al., 1987; Huch Boni et al., 1995; Mukamel et al., 1987; Partin et al., 1997; Partin et al., 1993b; Sebo et al., 2000; Zlotta et al., 1998). No trabalho publicado por Partin et al. (Partin et al., 1997) que estudaram 4 133 pacientes, a acurácia e os valores preditivos positivo e negativo do toque

retal foram respectivamente 61,0 %, 61,0 % e 61,0 % na detecção de doença extraprostática, 54,0 %, 45,0 % e 68,0 % respectivamente na detecção de doença extracapsular e 42,0 %, 9,0 % e 96,0 % na detecção de comprometimento das vesículas seminais. A variabilidade interobservadores e a experiência clínica do examinador (Wilkinson e Hamdy, 2001), além de alterações intraprostáticas ou periprostáticas como edema, endureções, fibrose ou fixações dos tecidos adjacentes provocados por manipulações cirúrgicas prévias ou outros tipos de tratamentos empregados antes da cirurgia de prostatectomia radical, podem interferir no estadiamento local pré-operatório e confundir a interpretação do toque retal (Mukamel et al., 1987).

1.4.2. O antígeno prostático específico

O antígeno prostático específico (PSA) foi isolado pela primeira vez em 1979, passou a ser utilizado na prática clínica em 1987 e é considerado o mais importante marcador no manejo do câncer prostático. O PSA é produzido pelas células epiteliais acinares e ductais do tecido prostático normal, hiperplásico ou carcinomatoso, sendo portanto órgão específico mas não câncer específico. Os níveis séricos de PSA dependem do tamanho do tumor, do seu grau de diferenciação e do seu estágio, no entanto o PSA não é capaz de fazer uma boa previsão do estágio clínico e patológico (Wilkinson e Hamdy, 2001). Existe uma relação linear entre o aumento dos níveis de PSA e a presença de doença extraprostática (Partin et al., 1997), no entanto somente quando níveis séricos muito altos ou muito

baixos são encontrados, é que o PSA se torna um método excelente na previsão do estadiamento prostático (Partin et al., 1990; Stamey et al., 2002; Stamey et al., 1987). Atualmente, devido à migração dos estádios do câncer de próstata para níveis mais baixos, com menores valores de PSA, este teste passou a ter pouca utilização quando empregado isoladamente, sendo necessária a utilização de novos marcadores para adequadamente determinar o estágio destes pacientes.

Quando se utilizou níveis de corte de PSAT de 4,0 ng/mL, a acurácia e o valor preditivo positivo obtidos (Catalona et al., 1994a; Partin et al., 1997; Partin et al., 1993b) variaram de 59,0 a 65,0 % e de 32,0 a 59,0 % respectivamente na previsão de doença extraprostática, de 48,0 a 51,0 % e de 33,0 a 43,0 % respectivamente na previsão de doença extracapsular e de 29,0 a 46,0 % e 9,0 a 10,0 % na previsão de comprometimento das vesículas seminais. Zlotta et al. (Zlotta et al., 1998) obtiveram um valor preditivo positivo de 55,0 % quando utilizaram o nível de corte de 6,0 ng/mL. Quando o nível de corte analisado foi de 10,0 ng/mL, a acurácia e o valor preditivo positivo obtidos (Catalona et al., 1994a; Partin et al., 1997; Partin et al., 1993b) variaram de 58,0 a 68,0 % e de 53,0 a 77,0 % respectivamente na previsão de doença extraprostática, de 35,0 a 46,0 % e de 35,0 a 46,0 % respectivamente na previsão de doença extracapsular e de 71,0 a 78,0 % e 13,0 a 18,0 % na previsão de comprometimento das vesículas seminais.

1.4.2.1. As frações do antígeno prostático específico

A maior parte do PSA sérico está ligado à alfa-1-antiquimotripsina e uma menor parte está ligada à alfa-2-macroglobulina (PSA conjugado), havendo somente uma pequena parte encontrada sob a forma livre (PSA livre). A soma do PSA livre com o PSA conjugado é o que chamamos de PSA total (PSAT). Em indivíduos com câncer existe um aumento da forma conjugada de PSA, diminuindo a relação entre o PSA livre e o PSA total (porcentagem de PSA livre), e aumentando a especificidade do exame de PSA e das suas frações no manejo desta doença (Potter e Partin, 1999).

Diversos trabalhos apontam para um aprimoramento do estadiamento do câncer de próstata quando o PSA e suas frações livre e conjugada são utilizados com a finalidade de predizer o estágio patológico final, existindo uma relação inversa entre a porcentagem de PSA livre (%PSA livre) e a presença de extensão extraprostática, graduação histológica e o volume tumoral, especialmente em pacientes com estadiamentos clínicos baixos, baseados não só no toque retal como nos níveis de graduação de Gleason e de PSA total (Arcangeli et al., 1998; Morote et al., 2002; Naya et al., 2003; Southwick et al., 1999). Segundo Morote et al. (Morote et al., 2002), pacientes com porcentagens de PSA livre (%PSA livre) acima de 15,0 % têm 68,3 % de probabilidade de apresentarem doença intraprostática.

Pannek et al. (Pannek et al., 1998) obtiveram sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos de 22,0 %, 93,0 %, 76,0 % e 53,0 %, respectivamente, na avaliação de doença confinada à

próstata quando o nível de corte adotado foi de 15,0 %, e valores de 1,5 %, 100,0 %, 100,0 % e 49,0 %, respectivamente, quando o nível de corte adotado foi de 25,0 %.

Zlotta et al. (Zlotta et al., 1998) avaliando a presença de doença extraprostática obtiveram sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos de 66,7 %, 45,7 %, 54,8 % e 58,1 %, respectivamente, quando o nível de corte adotado foi de 15,0 %, e valores de 84,9 %, 22,3 %, 51,9 % e 60,0 %, respectivamente, quando o nível de corte foi de 25,0 %.

1.4.2.2. As densidades do antígeno prostático específico

Considerando que o tecido maligno produz maiores níveis de PSA por grama de parênquima prostático, podemos deduzir que o valor da DPSA é maior nos indivíduos com câncer de próstata e conseqüentemente existe uma relação direta entre os níveis de DPSA e o comprometimento extraprostático. As densidades das formas livre (DPSA livre), conjugada (DPSA conjugado) e total do PSA (DPSAT), mostram performance equivalente ao PSAT e à porcentagem de PSA livre (%PSA livre) e parecem elevar a probabilidade na determinação de doença extraprostática (Catalona et al., 2000; Naya et al., 2003; Zlotta et al., 1998). Cerca de 74,0 % dos pacientes com densidade de PSA (DPSA) menores ou igual à 15,0 % têm doença com achados patológicos favoráveis. (Catalona et al., 2000).

Quando se utilizou como nível de corte de DPSA o valor de 0,15 ng/mL/cm³, a sensibilidade, a especificidade e o valores preditivos positivo e negativo para doença extraprostática foram de 86,0 %, 41,0, 57,0 % e 76,0

%, respectivamente, e quando o nível de corte foi de 0,20 ng/mL/cm³, a sensibilidade, a especificidade e o valores preditivos positivo e negativo foram de 78,0 %, 67,0 %, 68,0 % e 77,0 % respectivamente (Zlotta et al., 1998).

1.4.2.3. A velocidade do antígeno prostático específico

Um recente estudo realizado por D'amico et al. (D'Amico et al., 2004) avaliou a probabilidade de morte por câncer de próstata após a cirurgia de prostatectomia radical, baseada nas informações obtidas durante o diagnóstico, e observou que homens que apresentaram aumento nos níveis de PSA maiores que 2,0 ng/mL durante o ano anterior ao diagnóstico têm um maior risco relativo de morrerem de câncer de próstata. Outros autores (Egawa et al., 2000; Goluboff et al., 1997) mostraram que a VPSA pode prever o estadiamento e a graduação do câncer de próstata, pacientes com tempo de duplicação de PSA (*"PSA doubling - time"*) menores ou iguais a 36 meses têm maior chance de apresentar tumores com extensão extraprostática.

1.4.3. Os resultados da biópsia prostática

1.4.3.1. A graduação histopatológica de Gleason

O sistema de graduação histopatológica introduzido por Donald Gleason em 1974 alterou de forma significativa a epidemiologia do câncer de próstata. Até hoje ele se mantém como um dos principais testes capazes de prever o estadiamento e o prognóstico desta doença.

O sistema de classificação leva em consideração a diferenciação arquitetural glandular, ignorando as características citológicas de cada célula. O primeiro e o segundo tipos mais comuns são identificados e graduados de 1 a 5 de acordo com a agressividade (1 = menos agressivo, 5 = mais agressivo). A maior graduação de cada uma das duas porções com os tipos mais comuns de tumor são somadas com a finalidade de fornecer um escore final que varia de 2 a 10 (Gleason, 1992). Tumores com graduação final menor tendem a ser localizados e ter melhor prognóstico enquanto tumores com graduação maior tendem a ser localmente avançados e ter um prognóstico pior (Hull et al., 2002; Makarov et al., 2002; Narayan et al., 1995; Partin et al., 1997). O escore de Gleason, na previsão de metástases e doença extracapsular, tem um alto valor preditivo negativo nos níveis mais baixos (escore de 2 a 4) e um alto valor preditivo positivo nos níveis mais altos (escore de 8 a 10). No entanto, nos níveis intermediários (escore de 5 a 7), que correspondem à maioria dos casos, a graduação histopatológica de Gleason por si só é um marcador pobre na previsão do estadiamento patológico (Epstein et al., 1996; Kramer et al., 1980; Oesterling et al., 1987).

A acurácia, a especificidade, e os valores preditivos positivo e negativo foram respectivamente de 44,7 %, 91,6 %, 25,7 % e 45,8 % quando se utilizou a graduação final 4 da escala de Gleason como nível de corte e 50,9 %, 98,1 %, 83,3 % e 49,1 % quando se utilizou a graduação final 7 da escala de Gleason como nível de corte para determinar a presença de doença extraprostática. Em relação à presença de extensão extracapsular

os valores foram respectivamente 43,1 %, 7,0 %, 41,2 % e 77,5 %, quando se utilizou a graduação final 4 da escala de Gleason como nível de corte e 58,6 %, 94,5 %, 39,2 % e 59,2 % quando se utilizou a graduação final 7 da escala de Gleason. Em relação ao comprometimento das vesículas seminais os valores foram respectivamente 12,4 %, 5,6 %, 7,6 % e 97,3 % quando se utilizou a graduação final 4 da escala de Gleason como nível de corte e 89,9 %, 95,6 %, 24,3 % e 93,6 % quando se utilizou a graduação final 7 da escala de Gleason (Partin et al., 1997).

1.4.3.2. O volume tumoral na biópsia

Diversos autores (Egawa et al., 1998; Lotan et al., 2004; Naya et al., 2004; Ravery et al., 1994; Sebo et al., 2000; Wills et al., 1998) mostraram uma correlação entre o volume tumoral e a probabilidade de comprometimento extraprostático. O volume tumoral na biópsia pode ser avaliado de diversas formas: o número de sextantes ou fragmentos positivos, a porcentagem de fragmentos positivos, a porcentagem de câncer em cada fragmento de biópsia, o comprimento total de câncer em cada fragmento e o comprimento total do câncer em todos os fragmentos são alguns dos parâmetros que podem ser analisados. No entanto observou-se que a porcentagem de fragmentos positivos e o número de fragmentos ou sextantes positivos são os principais parâmetros capazes de melhor predizer o estadiamento patológico. Sebo et al. (Sebo et al., 2000) observaram que pacientes com mais que 17,0 % (1/6), 33,0 % (2/6), 50,0 % (3/6) e 67,0 % (4/6) de fragmentos positivos têm, respectivamente, risco de 36,0 %, 45,7 %,

46,8 % e 48,3 % de apresentar doença extraprostática. No entanto, apesar deste parâmetro se apresentar como um bom previsor do estadiamento do câncer prostático, sua performance melhora ainda mais, quando utilizado em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais pré-operatórios como o PSA, o escore de Gleason e o toque retal.

1.4.4. Os métodos de imagem

Os métodos de imagem foram inicialmente utilizados com a finalidade de complementar o uso dos diversos parâmetros clínicos e laboratoriais no estadiamento do câncer de próstata. O método de imagem ideal deve ser barato, minimamente invasivo, com pequena variabilidade entre os observadores e, além disso, ser capaz de estabelecer a extensão local do tumor, sua localização e o seu volume. No entanto, apesar da grande variabilidade de métodos disponíveis atualmente, ainda não existe um método pouco invasivo, com acurácia, sensibilidade, especificidade e custo-benefício capazes de fornecer informações com impacto nos cuidados de cada paciente.

1.4.4.1. O exame de ultra-som endorretal

O exame de ultra-som endorretal está sendo utilizado há mais de 25 anos no estudo da próstata. No entanto, devido à utilização de transdutores de baixa frequência e com baixa qualidade de imagens, a sua aplicabilidade no manejo do câncer de próstata ficou prejudicada por algum tempo. A partir de 1980, com a introdução das imagens em modo B (escala

de cinzas), e de 1985 com a introdução de transdutores de frequência superiores a 5 MHz, este método de imagem passou a ser o mais utilizado na avaliação prostática (Langer, 1999). Ele tem sido empregado para determinar o volume prostático, detectar áreas suspeitas, guiar biópsias e avaliar a presença de câncer com comprometimento extracapsular e das vesículas seminais.

A grande maioria dos cânceres de próstata aparece como lesões hipoecogênicas ou isoecogênicas localizadas na zona periférica e raramente são encontradas lesões hiperecogênicas (Shinohara et al., 1989). Apesar da grande maioria dos cânceres serem hipoecogênicos, a presença de uma área com estas características não é específica para câncer. Diversas outras alterações como a presença de hemorragia e cicatrizes pós-biópsia, prostatite, doenças granulomatosas, nódulos periféricos de hiperplasia, radioterapia, criocirurgia e terapia hormonal, podem se manifestar com estas características na zona periférica.

A baixa especificidade das lesões hipoecogênicas e as limitações do exame de ultra-som endorretal na detecção de cânceres isoecogênicos fizeram com que vários pesquisadores passassem a investigar o uso potencial de novas técnicas associadas a este método capazes de levar em consideração as características de vascularização do tumor determinadas pela angiogênese. Estes pesquisadores demonstraram que a maioria das áreas com câncer da zona periférica apresenta hipervascularização quando comparadas com a zona periférica adjacente normal. Com isso, o uso do Doppler colorido (Cornud et al., 1997; Lavoipierre et al., 1998; Rifkin et al.,

1993) e mais recentemente do Doppler de amplitude (Power Doppler®, Angio Doppler®) (Cho et al., 1998; Shigeno et al., 2000), que é menos vulnerável às variações de ângulo e mais sensível na detecção de fluxos de baixa velocidade e em pequenos vasos (Rubin et al., 1994), passaram a ser utilizados para melhor localização e detecção do câncer de próstata, adicionando mais informações para o seu correto estadiamento.

Baseados nas características ultra-sonográficas do câncer de próstata, diversos trabalhos (Bates et al., 1997; Hardeman et al., 1989; Liebross et al., 1999; Lorentzen et al., 1992; Presti et al., 1996; Rifkin et al., 1990; Salo et al., 1987; Smith et al., 1997) foram realizados com a finalidade de prever o estadiamento prostático. No entanto, os resultados obtidos com a utilização da ultra-sonografia endorretal sem Doppler, foram extremamente variáveis com valores de sensibilidade de 23,0 a 91,0 %, especificidade de 46,0 a 71,0 %, valores preditivos positivos de 50,0 a 63,0 % e valores preditivos negativos de 49,0 a 90,0 % na detecção de doença extraprostática e de 22,0 a 75,0 %, 88,0 a 100,0 %, 67,0 a 75,0 % e 86,0 a 98,0 % respectivamente, na detecção de comprometimento das vesículas seminais.

O uso dos exames de ultra-som com Doppler colorido, ultra-som com Doppler de amplitude e ultra-som tridimensional com Doppler de amplitude por via endorretal (Baroni, 2004; Garg et al., 1999; Sauvain et al., 2003), parecem incrementar os resultados obtidos com a utilização do exame de ultra-som endorretal isolado, tanto na detecção quanto no estadiamento do câncer prostático. Sauvain et al. em 2003 (Sauvain et al.,

2003) obtiveram uma acurácia de 79,3 %, uma sensibilidade de 59,3 %, uma especificidade de 94,4 %, um valor preditivo positivo de 88,9 % e um valor preditivo negativo de 75,6 % na detecção de doença extracapsular com a utilização do Doppler de amplitude.

As características ultra-sonográficas de alguns tumores que são isoecogênicos ao tecido prostático normal, a variabilidade de critérios para se estabelecer a invasão extracapsular e o comprometimento das vesículas seminais e a diversidade técnica dos observadores e dos aparelhos utilizados nos exames, são alguns dos fatores que podem explicar esta grande variabilidade nos resultados.

1.4.4.2. A tomografia computadorizada

A utilização da tomografia computadorizada da pelve no estadiamento local do câncer de próstata tem se mostrado de pouco valor. A dificuldade na visualização da cápsula prostática e das vesículas seminais, a inabilidade de se distinguir HBP de câncer, e a baixa resolução espacial para tecidos moles da região pélvica, principalmente relacionados à próstata e região periprostática, são alguns dos aspectos a serem considerados quando se emprega este método. Diversos autores mostraram pequena diferença entre o estadiamento local pela tomografia computadorizada e os métodos clínicos em paciente com estádios baixos determinados clinicamente. No entanto, em pacientes com alto risco de doença extracapsular, a tomografia computadorizada pode ter utilidade limitada na detecção de comprometimento linfonodal e invasão da gordura periprostática

(Engeler et al., 1992; Flanigan et al., 1996; Lee et al., 1999; Levran et al., 1995).

1.4.4.3. A ressonância magnética

Com o aparecimento da técnica de ressonância magnética, abriu-se uma nova possibilidade de estudo da pelve masculina através deste método. Um dos primeiros trabalhos sobre anatomia e patologia da próstata com o uso da ressonância magnética (Hricak et al., 1983) já permitiu uma melhor caracterização dos tecidos moles prostáticos e periprostáticos e uma avaliação do órgão nos três planos ortogonais, mostrando o potencial do método na avaliação do câncer de próstata confinado ou não à glândula.

Diversos avanços técnicos foram incrementados ao estudo da próstata pela ressonância magnética até os dias de hoje. Os primeiros exames com a finalidade de se estabelecer o estadiamento local pré-operatório do câncer de próstata foram realizados utilizando-se a bobina de corpo em aparelhos que, na maioria das vezes, apresentavam um baixo campo magnético (Hricak et al., 1987) e realizavam seqüências lentas para a aquisição das imagens (Rifkin et al., 1990). As imagens obtidas, não apresentavam sinal e resolução adequados, a área de interesse ficava distante da bobina e os artefatos de movimento prejudicavam a qualidade. Logo depois foram utilizadas bobinas de superfície colocadas na região pélvica e seqüências mais rápidas, o que melhorou um pouco o sinal e a resolução das imagens obtidas desta região (Kier et al., 1993). No entanto, somente com a introdução das bobinas endorretais (Martin et al., 1988;

Schnall et al., 1989) e mais recentemente do uso combinado das bobinas endorretais com as bobinas de superfície (Hricak et al., 1994; Schnall et al., 1992), foi possível um ganho significativo na qualidade das imagens obtidas da próstata, permitindo a obtenção de imagens com maior resolução espacial devido à maior proximidade da área de interesse com as bobinas e através da realização de cortes cada vez mais finos e de seqüências de aquisição cada vez mais rápidas.

Atualmente, equipamentos com alto campo magnético, de pelo menos 1,5 T (tesla), o uso combinado das bobinas de superfície (“*phased-array*”) e endorretal, a geração de imagens através de seqüências rápidas e multiplanares e a utilização opcional de meio de contraste paramagnético (Barentsz et al., 1999; Oyen, 2003) são recomendações da grande maioria dos autores para se proceder ao estudo da próstata através da ressonância magnética (Engelbrecht et al., 2002).

No entanto, apesar da busca de uma padronização dos estudos na avaliação da ressonância magnética no estadiamento local do câncer de próstata, a literatura atual ainda mostra uma grande variação nos limites de acurácia deste método com esta finalidade (Cornud et al., 2002; Hricak et al., 1987; Hricak et al., 1994; Kier et al., 1993; Nakashima et al., 2004; Outwater et al., 1994; Rifkin et al., 1990; Schnall et al., 1991; Tempany et al., 1994; Yu et al., 1997) (Tabela 2).

Tabela 2 – Níveis descritivos de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo da ressonância magnética no estadiamento do câncer de próstata

AUTORES	NÍVEIS DESCRITIVOS - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA					CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS
	S	E	A	VPP	VPN	
Hricak et al. (1987) DEP	75,0	88,0	83,0	83,0	82,0	0,35 T bobina de corpo 7,0 mm de espessura, seqüências lentas
Rifkin et al. (1990) DEP	77,0	57,0	69,0	71,0	63,0	1,5 T bobina de corpo 10,0 mm de espessura, seqüências lentas
Kier et al. (1993) DEP			85,0			1,5 T bobina pélvica 5,0 mm de espessura, seqüências rápidas
Schnall et al. (1991) DEP	93,0	84,0	82,0			1,5 T bobina endorretal 3 a 4 mm de espessura, seqüências lentas
Hricak et al. (1994) DEC	84,0	80,0	81,0	65,0	92,0	1,5 T bobina de pélvica e endorretal 3,0 mm de espessura, seqüências rápidas
Outwater et al. (1994) DEC	68,0	72,0	71,0	32,0		1,5 T bobina endorretal 4,0 mm de espessura, seqüências rápidas
Tempany et al. (1994) DEC	51,0	67,0	57,0	71,0	46,0	1,5 T bobina endorretal 4,0 mm de espessura, seqüências rápidas
Yu et al. (1997) DEC	47-82	67-74	62-77	59-70	64-84	1,5 T bobina de pélvica e endorretal 3,0 mm de espessura, seqüências rápidas
Cornud et al. (2002) DEP DEC VS	40,0 38,0 34,0	95,0 94,0 99,0	76,0 77,0 89,0			1,5 T bobina de pélvica e endorretal 4,0 mm de espessura, seqüências rápidas
Nakashima et al. (2004) DEP DEC VS	62,1 57,1 33,3	81,8 82,1 98,9	75,8 74,7 94,7	60,0 57,1 66,6	83,1 82,1 95,7	1,5 T bobina de pélvica e endorretal 4,0 mm de espessura, seqüências rápidas

S - Sensibilidade. E - Especificidade. A - Acurácia. VPP - Valor preditivo positivo. VPN - Valor preditivo negativo.

DEP - Doença extraprostática.

DEC - Doença extracapsular.

VS - Comprometimento das vesículas seminais.

Grande parte dos tumores prostáticos, principalmente os pouco diferenciados (Ikonen et al., 2000), são mais facilmente detectados nas imagens ponderadas em T2 eco de spin rápido como lesões com hipossinal dentro da área normal de hipersinal da zona periférica. No entanto, assim como no exame ultra-sonográfico, outros fatores podem levar a uma redução na intensidade de sinal da zona periférica (a presença de hemorragia e cicatrizes pós-biópsia, prostatite, doenças granulomatosas, nódulos de hiperplasia periféricos, radioterapia, criocirurgia e terapia hormonal), fazendo com que este exame seja menos específico na localização do foco tumoral.

Estas características fizeram com que os pesquisadores passassem a investigar recentemente o uso potencial de novas técnicas associadas à ressonância magnética capazes de permitir uma melhor localização do tumor na glândula prostática, uma melhor interpretação dos critérios morfológicos usados no diagnóstico da doença extraprostática, uma diminuição na variabilidade interobservadores e uma estimativa da agressividade tumoral.

O uso das imagens de ressonância magnética com contraste paramagnético endovenoso dinâmico passou a ser estudado com a finalidade de se alcançar uma maior acurácia na localização e estadiamento do câncer prostático do que a obtida somente com as imagens convencionais ponderadas em T2 eco de spin rápido. O argumento para sua utilização baseou-se no fato de que a neovascularização nas áreas com tumor resultaria em uma impregnação de contraste diferente da observada nas regiões com tecido prostático normal (Brasch e Turetschek, 2000). O pico de impregnação em relação ao tecido normal adjacente e a detecção de áreas de impregnação precoce dentro de 30 a 60 segundos após a injeção do meio de contraste, são alguns dos principais parâmetros capazes de adicionar informações em relação à localização do tumor e a agressividade tumoral (Engelbrecht et al., 2003; Ogura et al., 2001). No entanto, apesar de parecer promissora, a experiência com uso do contraste dinâmico ainda necessita de novos estudos capazes de julgar definitivamente o seu valor na prática clínica.

A espectroscopia de prótons por ressonância magnética também passou a ser utilizada na avaliação da próstata. Esta técnica proporciona uma avaliação da concentração relativa dos diferentes metabólitos do tecido prostático dentro de uma região de interesse. O citrato, a colina e a creatina são os principais metabólitos estudados. O tecido prostático normal apresenta altas concentrações de citrato. Na presença de câncer há uma diminuição nos níveis de citrato devido a uma substituição do tecido normal por tecido tumoral, e um incremento nos níveis de colina devido à proliferação de membrana celular no tecido maligno em crescimento. Portanto, o método utilizado para localização tumoral está baseado na relação colina-citrato. Quando avaliamos o gráfico espectral os picos de colina e de creatina estão muito próximos e praticamente inseparáveis, fazendo com que na prática clínica seja utilizada a relação colina-creatina/citrato na localização tumoral, uma vez que as concentrações de creatina são praticamente constantes. As áreas, na maioria das vezes, são consideradas suspeitas quando a relação colina-creatina/citrato é pelo menos dois desvios padrões maior que a relação no tecido prostático normal e, altamente suspeitas, quando a relação colina-creatina/citrato é pelo menos três desvios padrões maior que a relação no tecido prostático normal (Kurhanewicz et al., 2002; Kurhanewicz et al., 1996). O uso combinado das imagens de ressonância magnética convencionais e da espectroscopia têm mostrado excelente sensibilidade e especificidade na localização do câncer de próstata na zona periférica, além de diminuir a variabilidade interobservadores, tanto na localização quanto no estadiamento (Scheidler

et al., 1999; Yu et al., 1999), permitir uma estimativa da agressividade tumoral (Kurhanewicz et al., 2002) e proporcionar uma previsão do estadiamento pré-operatório baseado no número de porções com alterações suspeitas à espectroscopia (Claus et al., 2004; Yu et al., 1999). Um grande trabalho multicêntrico com a finalidade de verificar a efetividade da ressonância magnética associada à espectroscopia no estadiamento do câncer prostático está em estágio inicial e os resultados estão sendo aguardados (Weinreb, 2003).

Apesar dos recentes avanços tecnológicos adicionados aos exames de ressonância magnética, a cada dia novas técnicas estão sendo incorporadas. Exames realizados com aparelhos de alto campo com até três teslas (3 T) (Bloch et al., 2004) e a utilização de imagens de difusão (Chan et al., 2003) são novas opções que já começam a fazer parte do arsenal tecnológico atual para estudo do estadiamento do câncer prostático através da ressonância magnética e brevemente estarão disponíveis na prática clínica.

1.4.5. Os nomogramas

Os nomogramas, de um modo geral, são instrumentos que utilizam um grupo de dados para fazer previsões de um resultado final, são recursos utilizados por médicos e pacientes para ajudá-los na escolha da melhor forma de tratamento e manejo, no caso do câncer prostático, baseados na previsão do resultado final.

Apesar da maioria dos nomogramas relacionados ao câncer de próstata serem aplicados a pacientes com doença clinicamente localizada, existem outros para pacientes em condições clínicas diferentes (Ross et al., 2001).

Os nomogramas de Kattan (K) e Partin (P) (Partin et al., 1997; Partin et al., 2001) são os principais nomogramas disponibilizados livremente, validados e que analisaram um número significativo de pacientes e, atualmente, são os mais utilizados para prever o estágio patológico final do câncer de próstata clinicamente localizado.

O principal objetivo destes nomogramas foi determinar, através de uma análise estatística, a probabilidade dos diferentes estádios patológicos finais (doença confinada à próstata, doença com extensão extracapsular, doença com comprometimento das vesículas seminais e doença com comprometimento linfonodal), baseada nos resultados estratificados dos valores de PSA, estadiamento clínico (TNM) e escore de Gleason da biópsia, obtidos antes da cirurgia.

Apesar de outros autores terem sugerido a incorporação de fatores capazes de melhorar a previsão do estágio patológico, como raça, número de fragmentos positivos da biópsia, porcentagem de fragmentos da biópsia, resultados dos exames de ultra-som, resultados do exame de ressonância magnética e análise genética; a utilização de muitas variáveis necessita de um sistema composto de programas e bases de dados e tornaria a utilização das tabelas mais complexa.

Em virtude do arsenal de métodos clínicos, laboratoriais e de imagem disponibilizados atualmente com a finalidade de se predizer um adequado estadiamento local do câncer de próstata e da variabilidade de resultados observados na literatura mundial, tornou-se necessário um estudo capaz de realizar uma análise comparativa entre os diversos métodos utilizados com esta finalidade no nosso meio, utilizando-se das técnicas mais modernas disponíveis e de criteriosa metodologia.

2. Objetivos

1) Avaliar as diferenças entre as características clínicas e laboratoriais de pacientes com e sem doença extraprostática, com e sem doença extracapsular e com comprometimento ou não das vesículas seminais.

2) Determinar os melhores valores de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo dos parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem por ressonância magnética e ultra-sonografia na discriminação de doença intraprostática x doença extraprostática, doença intracapsular x doença extracapsular e comprometimento ou não das vesículas seminais.

3) Determinar se a utilização de parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem por ressonância magnética e ultra-sonografia em conjunto permite uma melhor discriminação dos estádios do câncer de próstata.

3. Métodos

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) durante o período de abril de 2002 a julho de 2003, com a participação da Divisão de Clínica Urológica e Ambulatório de Urologia, Setores de Ressonância Magnética e Ultra-sonografia do Instituto de Radiologia e Divisão de Anatomia Patológica.

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPpesq) do Hospital das Clínicas aprovou o presente projeto, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pacientes (Anexo A).

Foram estudados inicialmente 65 pacientes provenientes do Ambulatório de Urologia do Instituto Central do HCFMUSP que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico histológico de câncer de próstata confirmado através de exame anatomopatológico.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo sujeito da pesquisa ou seu responsável legal.

Foram excluídos deste estudo:

- Pacientes que não se submeteram à cirurgia de prostatectomia radical.

- Pacientes com contra-indicação à realização dos exames de ressonância magnética ou de ultra-som endorretal com Doppler.
- Pacientes que não toleraram a inserção da bobina ou do transdutor endorretal.

Antes de serem realizadas as cirurgias, indicadas pela Equipe de Oncologia da Divisão de Clínica Urológica e Ambulatório de Urologia do HCFMUSP, os pacientes foram submetidos aos exames de ressonância magnética com bobina endorretal e ultra-som endorretal com Doppler de amplitude, com a finalidade de definir o estadiamento local pré-operatório da doença. Para que não existissem alterações na evolução da doença que justificassem achados discordantes no estadiamento final, os dois exames foram realizados na mesma semana e com um intervalo mínimo de 30 dias após a biópsia prostática, para que as alterações provocadas por este procedimento não prejudicassem a interpretação dos resultados.

Os parâmetros clínicos e laboratoriais pré-operatórios (toque retal, dosagem do PSA e o resultado das biópsias de fragmento), foram obtidos através da consulta aos prontuários dos pacientes e ao banco de dados do hospital.

Após a realização das cirurgias, os resultados dos diferentes parâmetros obtidos na fase pré-operatória foram correlacionados com o estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas obtidas das prostatectomias radicais, considerado o exame de referência. O sistema de classificação utilizado para o estadiamento pré-operatório e patológico final foi o TNM (Tumor primário, linfonodos regionais, Metástases à distância) de 1992 (Han

et al., 2000; Spiessl et al., 1993), pelo fato de nesta edição o sistema de estadiamento TNM fazer distinção entre extensão extracapsular unilateral (T3a) e extensão extracapsular bilateral, o que não ocorre na edição mais recente de 2002 (Tabela 1).

Dos 65 pacientes que preencheram os critérios de inclusão no estudo, 16 pacientes foram excluídos, pois não foram submetidos à cirurgia de prostatectomia radical (nove pacientes tinham doença avançada diagnosticada clinicamente, três pacientes tinham outras doenças que os colocavam em alto risco cirúrgico, dois pacientes se recusaram a realizar a cirurgia por motivos pessoais e dois pacientes perderam o seguimento).

Todos os 49 pacientes restantes foram submetidos ao exame de ressonância magnética com bobina endorretal e à cirurgia de prostatectomia radical. Sete (7) pacientes deste grupo, mesmo após a assinatura do termo de consentimento, se recusaram a realizar o exame de ultra-som endorretal com Doppler antes da cirurgia, mas foram incluídos no estudo. Em dois (2) pacientes dos 49 analisados não foi possível determinar os parâmetros: número de biópsias positivas e porcentagem de biópsias positivas, pois o diagnóstico de câncer foi estabelecido através de ressecção transuretral da próstata. Todos os demais pacientes tinham disponíveis os parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem analisados (Anexo C).

O grupo formado pelos 49 pacientes tinha idades que variaram entre 46 e 75 anos (média de 64,4 anos $\pm$ 7,8, mediana de 66,0 anos e moda de 67,0 anos).

3.1. EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM BOBINA

ENDORRETAL

Os pacientes foram submetidos a exame de ressonância magnética no aparelho GE Horizon LX 9.0 de 1,5 T com gradiente de 23 mT/m (General Electric Sistemas Médicos, Milwaukee, WI, EUA) utilizando a bobina de superfície *TORSO Phased Array* 1,5 T (General Electric Sistemas Médicos, Milwaukee, WI, EUA) acoplada através do dispositivo ATD Torso Medrad 1,5 T MR (Medrad, Inc. Indianola, EUA) à bobina Endorretal MRInnervu Medrad 1,5 T MR (Medrad, Inc. Indianola, EUA). A adição da bobina endorretal proporciona maior sensibilidade para as regiões internas da cavidade pélvica, oferecendo captação de imagens de maior resolução (Hricak et al., 1994; Pegios et al., 2003; Schnall et al., 1991; Tempany et al., 1994).

O tempo total de exame incluindo a colocação das bobinas e o posicionamento dos pacientes foi de cerca de 45 minutos. Como preparo foi solicitado que os pacientes mantivessem jejum de 4 horas e esvaziassem sua ampola retal minutos antes do início do exame. Foi administrado 20 mg de butilbrometo de escopolamina por via endovenosa, para diminuir os artefatos provocados pelos movimentos peristálticos (Marti-Bonmati et al., 1996). Cada paciente foi colocado em decúbito dorsal horizontal na mesa do aparelho de ressonância magnética com seu eixo mediano paralelo e o mais coincidente possível com o eixo central longitudinal do aparelho.

A bobina de superfície *TORSO Phased Array*, com suas duas placas anterior e posterior, foi posicionada com isocentro coincidente na

pelve junto às superfícies anterior e posterior do paciente. Um cinto foi fixado sobre a placa anterior da bobina para evitar seu deslocamento e diminuir os artefatos de movimentação. Uma seqüência de pulsos de localização foi realizada para confirmar o adequado posicionamento da bobina e do paciente, iniciando-se a seguir o protocolo de estudo da pelve.

Após o término do estudo da pelve a placa anterior da bobina de superfície foi retirada e o paciente foi colocado em decúbito lateral esquerdo para inserção da bobina endorretal (Figura 1).

Figura 1 – Bobina endorretal MRInnervu Medrad 1,5 T MR

A bobina endorretal foi coberta com preservativo, lubrificada com anestésico em gel (cloridrato de lidocaína – 2 %) e introduzida no canal anal de maneira que a face anterior côncava da bobina endorretal se acoplasse adequadamente com a face posterior convexa da próstata e o seu eixo central de posicionamento ficasse coincidente com o eixo central da próstata (Figura 2). A bobina foi inflada com cerca de 100 mL de ar e fixada de modo a evitar seu deslocamento no interior da ampola retal.

Figura 2 – Esquema de posicionamento da bobina endorretal

A e B – Cortes axiais demonstrando o mau posicionamento da bobina endorretal (BO), com desvio rotacional do seu eixo para o lado direito do paciente, evidenciado pela assimetria das margens laterais da bobina que causam discreto aumento do sinal nestas regiões (setas vermelhas).

C e D - Cortes axiais demonstrando o adequado posicionamento da bobina endorretal (BO), sem desvio rotacional do seu eixo, evidenciado pela simetria das margens laterais da bobina que causam discreto aumento do sinal nestas regiões (setas vermelhas).

E e F – Cortes sagitais demonstrando o adequado posicionamento da bobina endorretal (BO), com a face côncava da bobina se acoplando adequadamente com a superfície convexa da próstata.

O paciente foi recolocado em decúbito dorsal e reposicionado de forma semelhante ao estudo realizado para o exame da pelve. Uma outra seqüência de pulsos de localização foi realizada para confirmar o adequado

posicionamento das bobinas (endorretal e torso), iniciando a seguir o protocolo de estudo da próstata.

3.1.1. Protocolos básicos

3.1.1.1. Exame da pelve

- Imagens no plano axial desde a bifurcação aórtica até a margem inferior da sínfise púbica, ponderadas em T2 eco de spin rápido com saturação de gordura, tempo de repetição (TR) = 3100 ms, tempo de eco (TE) = 100 ms, espessura de corte de 7,0 mm e intervalo de 1,0 mm, campo de visão de 30 x 30 cm, matriz 256 x 256, número de excitações = 3, frequência transversal, com duração de cerca de 5 minutos e 15 segundos.
- Imagens no plano axial desde a bifurcação aórtica até a margem inferior da sínfise púbica, ponderadas em T1 eco de gradiente rápido espoliado, com tempo de repetição (TR) = 200 ms, tempo de eco (TE) = 4,2 ms, ângulo de inclinação de 90°, espessura de corte de 7,0 mm e intervalo de 1,0 mm, campo de visão de 30 x 30 cm, matriz 256 x 160, número de excitações = 1, frequência transversal, com duração de cerca de 25 segundos.

3.1.1.2. Exame endorretal da próstata

- Imagens no plano axial desde o fundo das vesículas seminais até o ápice prostático, ponderadas em T2 eco de spin rápido, com tempo de repetição (TR) = 5600 ms, tempo de eco (TE) = 100 ms, espessura de corte entre 3,0 - 4,0 mm e intervalo entre 0,0 - 1,0 mm, campo de visão

de 14 x 14 cm, matriz 256 x 256, número de excitações = 4, frequência ântero-posterior, com duração de cerca de 5 minutos.

- Imagens no plano sagital incluindo toda a próstata e as vesículas seminais, ponderadas em T2 eco de spin rápido, com tempo de repetição (TR) = 3800 ms, tempo de eco (TE) = 100 ms, espessura de corte entre 3,0 - 4,0 mm e intervalo entre 0,0 - 1,0 mm, campo de visão de 17 x 17 cm, matriz 256 x 224, número de excitações = 2, frequência ântero-posterior, com duração de cerca de 1 minuto e 40 segundos.

- Imagens no plano coronal desde a margem posterior da sínfise púbica até o fundo das vesículas seminais, ponderadas em T2 eco de spin rápido, com tempo de repetição (TR) = 3800 ms, tempo de eco (TE) = 100 ms, espessura de corte entre 3,0 - 4,0 mm e intervalo entre 0,0 - 1,0 mm, campo de visão de 17 x 17 cm, matriz 256 x 224, número de excitações = 3, frequência ântero-posterior, com duração de cerca de 2 minutos e 50 segundos.

- Imagens no plano axial desde o fundo das vesículas seminais até o ápice prostático, ponderadas em T1 eco de spin, com tempo de repetição (TR) = 800 ms, tempo de eco (TE) = 10 ms, espessura de corte entre 3,0 - 4,0 mm e intervalo entre 0,0 - 1,0 mm, campo de visão de 14 x 14 cm, matriz 256 x 192, número de excitações = 1, frequência ântero-posterior, com duração de cerca de 1 minuto e 25 segundos.

Após o término do exame a placa anterior da bobina de superfície foi retirada, o paciente foi colocado novamente em decúbito lateral esquerdo e a bobina endorretal recolhida.

As imagens obtidas foram pós-processadas através do dispositivo “*Surface Coil Intensity Correction*” – SCIC para homogeneização do sinal, gravadas em disco óptico e transmitidas para a estação de trabalho GE Advantage Workstation AW 4.0_05 (General Electric Sistemas Médicos, Milwaukee, WI, EUA) para serem analisadas.

3.1.2. Interpretação das imagens de ressonância magnética

As imagens de ressonância magnética foram interpretadas através de consenso entre dois radiologistas (RHB – 5 anos de experiência e RRGJ – 9 anos de experiência no método) que não tiveram acesso a dados clínicos, laboratoriais ou resultados de outros métodos de imagem dos pacientes, mas foram informados que os mesmos tinham diagnóstico de câncer de próstata confirmado através de exame anatomopatológico.

As imagens axiais da pelve ponderadas em T2 eco de spin rápido com saturação de gordura e T1 eco de gradiente rápido, foram utilizadas para verificar a presença de metástases ósseas (Rydh et al., 2003) e de linfonodos nas cadeias regionais da próstata (localizadas abaixo da bifurcação das artérias ilíacas comuns) que incluem os linfonodos obturadores, ilíacos internos, ilíacos externos e ilíacos comuns. Os linfonodos paraaórticos, inguinais e pré-sacrais são comprometidos em estágios avançados da doença e não são considerados linfonodos regionais.

Os linfonodos identificados e localizados foram considerados comprometidos quando apresentavam morfologia alongada com menor

diâmetro maior ou igual a 10,0 mm ou morfologia arredondada com diâmetro médio maior que 8,0 mm (Jager et al., 1996).

As imagens axiais da próstata ponderadas em T1 eco de spin foram adquiridas para detectar possíveis focos de sangramento decorrentes da biópsia endorretal prévia, evidenciados como produtos de degradação da hemoglobina (metaemoglobina) com hipersinal nas seqüências ponderadas em T1 e hipossinal (metaemoglobina intracelular) ou hipersinal (metaemoglobina extracelular) nas seqüências ponderadas em T2 (Ikonen et al., 2001b).

As imagens axiais, coronais e sagitais da próstata ponderadas em T2 eco de spin rápido foram adquiridas para avaliar a localização do tumor, a presença de doença confinada à próstata, doença com extensão extracapsular e o envolvimento das vesículas seminais.

A próstata foi dividida em seis regiões que corresponderiam aos sextantes (basal, médio e apical à direita e basal, médio e apical à esquerda), com a finalidade de precisar a localização do tumor.

Em condições normais a zona periférica da próstata apresenta hipersinal homogêneo em relação à glândula central. A maioria dos focos de tumor aparece nas imagens ponderadas em T2 eco de spin rápido como lesões com hipossinal dentro da área normal de hipersinal da zona periférica (Anexo B). No entanto, existem outros fatores que podem levar a uma redução na intensidade de sinal da zona periférica como a presença de hemorragia e cicatrizes pós-biópsia, prostatite, doenças granulomatosas, nódulos de hiperplasia periféricos, radioterapia, criocirurgia e terapia

hormonal. Entre estes fatores de interferência na localização dos tumores, o único que pode ser determinado é a presença de hemorragia pós-biópsia, identificada quando uma área de hipossinal nas seqüências ponderadas em T2 corresponde a uma área de hipsinal na seqüência ponderada em T1, realizada com a finalidade de detectar este tipo de artefato. Sendo assim, todas as áreas focais de hipossinal da zona periférica que não correspondiam a focos de hemorragia foram interpretadas como prováveis áreas com câncer (Ikonen et al., 2001a; Ikonen et al., 2001b). A localização de tumor na glândula interna não foi objeto de nosso estudo.

Os critérios utilizados para determinar a presença de extensão extracapsular e o comprometimento das vesículas seminais basearam-se na literatura (Cornud et al., 1996; Outwater et al., 1994; Schnall et al., 1991; Yu et al., 1997) e foram os seguintes:

- Sinais de extensão extracapsular:

- Tecido sólido na gordura periprostática,
- Assimetria do feixe neurovascular,
- Descontinuidade da cápsula,
- Abaulamento irregular do contorno capsular,

- Sinais de envolvimento das vesículas seminais:

- Hipossinal das vesículas seminais,
- Obliteração do ângulo entre a próstata e as vesículas seminais,
- Espessamento e/ou não visualização das paredes dos ductos ejaculatórios e das vesículas seminais,

Todos os sinais foram observados próximos ou em continuidade com os focos de hipossinal em T2 identificados como tumor na zona periférica.

As imagens ponderadas em T2 foram utilizadas para fazer as medidas longitudinal, transversal e ântero-posterior da próstata para permitir o cálculo do seu volume, utilizando-se da fórmula da elipse (al-Rimawi et al., 1994) (eixo longitudinal x eixo ântero-posterior x eixo transversal x 0,523).

Baseados na localização do tumor, nos sinais de comprometimento extracapsular e de envolvimento das vesículas seminais e na identificação dos linfonodos, os dois radiologistas em consenso estabeleceram a classificação TNM pré-operatória para cada paciente.

Os resultados foram utilizados com a finalidade de comparar o estadiamento final estabelecido pela ressonância magnética com o resultado dos exames anatomopatológicos. A análise foi feita primeiramente avaliando-se a presença de doença intraprostática (T1a - T2c) e doença extraprostática (T3a - T4), a seguir foram feitas análises em separado levando-se em consideração a presença ou ausência de extensão extracapsular e a presença ou ausência de comprometimento das vesículas seminais estabelecidos pelo exame de ressonância magnética.

3.2. EXAME DE ULTRA-SOM ENDORRETAL COM DOPPLER DE AMPLITUDE

Os pacientes foram submetidos ao exame de ultra-som endorretal com Doppler no aparelho Logic 700 MR GE com transdutor endorretal multifrequencial de 5,0 a 7,5 MHz (General Eletric Sistemas Médicos, Milwaukee, WI, EUA).

Os exames foram realizados com o paciente em decúbito lateral esquerdo e membros inferiores em semiflexão. Não foi solicitado nenhum tipo de preparo.

O transdutor endorretal foi recoberto com preservativo, lubrificado com anestésico em gel (cloridrato de lidocaína – 2 %) e introduzido no canal anal. Imagens axiais, sagitais e oblíquas da próstata, das vesículas seminais e dos tecidos periprostáticos foram obtidas de forma que todas as estruturas e porções fossem visualizadas e analisadas.

As imagens foram interpretadas em tempo real pelo examinador e os achados significativos foram fotografados.

O cálculo do volume prostático foi baseado nas medidas obtidas nos planos sagital (medida longitudinal) e axial (medidas ântero-posterior e transversal), utilizando-se também da fórmula da elipse para cálculo do volume (al-Rimawi et al., 1994).

3.2.1. Interpretação das imagens do exame de ultra-som endorretal com Doppler de amplitude

Os exames foram realizados por uma única radiologista (LMOC – 12 anos de experiência no método) que não dispunha de resultados de exames clínicos, laboratoriais ou de outros métodos de imagem dos pacientes, mas foi informada de que todos tinham diagnóstico de câncer de próstata confirmado através de exame anatomopatológico.

O exame ultra-sonográfico, assim como a ressonância magnética, procurou determinar a localização do tumor, a presença de doença confinada à próstata, doença com extensão extracapsular e o envolvimento das vesículas seminais. Não foi possível avaliar através deste método a presença de metástases ósseas e de linfonodos regionais, devido às suas limitações para estas finalidades.

A próstata também foi dividida em seis regiões que corresponderiam aos sextantes, com a finalidade de precisar a localização dos prováveis focos de tumor.

Ao exame ultra-sonográfico, a zona periférica da próstata apresenta ecogenicidade aumentada de forma homogênea em relação à ecogenicidade difusamente heterogênea da glândula central determinada pelos nódulos de hiperplasia. A maioria dos tumores aparece como áreas hipoecogênicas no interior da zona periférica (Anexo B). No entanto, em alguns casos, podem se manifestar com ecogenicidade heterogênea, semelhante ou aumentada em relação a esta região, o que dificulta sua correta identificação e localização (Langer, 1999). O uso do Doppler

minimiza estes problemas, pois os sinais de hipervascularização detectados por este método podem corresponder a áreas de angiogênese tumoral determinadas pelo câncer. A presença de hemorragia e cicatrizes pós-biópsia, prostatite, doenças granulomatosas, nódulos de hiperplasia periféricos, radioterapia, criocirurgia e terapia hormonal, são artefatos encontrados nas imagens de ressonância magnética que também podem se manifestar à ultra-sonografia como áreas hipoecogênicas na zona periférica, simulando tumor.

Baseados nestas informações foram interpretadas como câncer todas as áreas hipoecogênicas na zona periférica com ou sem hipervascularização ao Doppler. Caso estas alterações não fossem encontradas, foi utilizado o Doppler para identificar possíveis áreas isoecogênicas da zona periférica com hipervascularização. Estas áreas foram consideradas alteradas quando apresentavam aumento focal da vascularização em relação ao tecido prostático adjacente ou aumento assimétrico da vascularização em relação ao lado contralateral da próstata (Cornud et al., 2000). Achados que não preencheram estes critérios foram classificados como não visualizados por este método. A identificação do tumor na glândula central não foi possível, pois os nódulos de hiperplasia encontrados nesta região são indistinguíveis dos nódulos tumorais, sendo assim a localização do câncer nesta região não foi objeto deste estudo.

Os critérios utilizados para definir o comprometimento extracapsular e o envolvimento das vesículas seminais basearam-se nos trabalhos de Scardino et al. (Scardino et al., 1989), Rorvik et al. (Rorvik et

al., 1994), Vapnek et al. (Vapnek et al., 1994) e Smith et al. (Smith et al., 1997), e foram os seguintes:

- Sinais de extensão extracapsular:
 - Tecido sólido na gordura periprostática,
 - Abaulamento irregular do contorno capsular,
 - Descontinuidade da cápsula,
 - Hipervascularização no tecido periprostático,
- Sinais de envolvimento das vesículas seminais:
 - Assimetria em relação ao tamanho, morfologia e ecogenicidade,
 - Obliteração do ângulo entre a próstata e as vesículas seminais,

Baseados na localização do tumor e nos sinais de comprometimento extracapsular e de envolvimento das vesículas seminais a radiologista estabeleceu a classificação TNM pré-operatória para cada paciente.

Os resultados também foram utilizados primeiramente com a finalidade de comparar o estadiamento final estabelecido pelo exame de ultra-som com o resultado dos exames anatomopatológico em relação à doença intraprostática (T1a-T2c) e doença extraprostática (T3a-T4), a seguir foram feitas análises em separado levando-se em consideração a presença ou ausência de extensão extracapsular e a presença ou ausência de comprometimento das vesículas seminais, todos eles estabelecidos pelo exame de ultra-som.

3.3. EXAME DE TOQUE RETAL

Os exames de toque retal de todos os pacientes foram realizados pela Equipe de Oncologia da Divisão de Clínica Urológica e Ambulatório de Urologia do HCFMUSP, sob supervisão de dois urologistas (ACLP, ASS). As informações referentes aos resultados dos exames foram obtidas retrospectivamente através de consulta às anotações dos prontuários. O toque foi considerado anormal (POSITIVO) quando foram palpadas áreas endurecidas ou nodulações no parênquima prostático.

3.4. DOSAGEM DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

A dosagem sérica pré-operatória do PSA total (PSAT) de cada paciente foi obtida retrospectivamente através da consulta ao banco de dados do Laboratório Central do HCFMUSP. A dosagem do PSA foi realizada com intervalo de pelo menos quatro (4) semanas entre qualquer tipo de manipulação prostática e a colheita do sangue, para que não se observasse falso aumento nos seus níveis determinados por estes procedimentos (Yuan et al., 1992).

O método de dosagem do PSA utilizado pelo laboratório no período da pesquisa foi o de quimioluminescência.

Os resultados das dosagens de PSAT foram agrupados em cinco níveis (0,0 - 2,5 ng/mL, 2,6 - 4,0 ng/mL, 4,1 - 6,0 ng/mL, 6,1 - 10,0 ng/mL e >10,0 ng/mL), com a finalidade de correlacionar cada um deles com os exames anatomopatológicos (Partin et al., 2001).

Pelo fato da HBP também elevar os níveis séricos do PSAT, calculamos a relação entre a dosagem do PSAT e o volume da glândula (Benson et al., 1992), conhecida como densidade de PSA (DPSA), ou seja, a dosagem do PSAT dividida pelo volume prostático, calculado pelo exame de ultra-som e pela ressonância magnética, multiplicado por 100. $[DPSA = (PSAT / \text{volume prostático}) \times (100)]$. O volume foi considerado equivalente ao peso, pois a densidade do tecido prostático é de 1,05 g/cm³ (Watanabe et al., 1974)* citado por Wolf et al. (Wolff et al., 1995).

Os resultados das medidas de DPSA calculados pelo exame de ultra-som (DPSA-US) e pela ressonância magnética (DPSA-RM) foram agrupados em seis níveis (0 - 10 %, 11 - 15 %, 16 - 20 %, 21 - 25 %, 26 - 30 % e >30 %) e correlacionados com os exames anatomopatológicos (Zlotta et al., 1998).

3.5. RESULTADO DAS BIÓPSIAS DE FRAGMENTO

Os resultados das biópsias prostáticas guiadas pela ultrasonografia endorretal foram obtidos retrospectivamente através da consulta ao banco de dados do Laboratório de Anatomia Patológica do HCFMUSP. Foi analisada a presença de câncer em cada fragmento e estabeleceu-se a graduação histopatológica da biópsia baseada na escala de Gleason (BX-GLEASON) (Gleason, 1992).

* Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saito M. Measurements of size and weight of prostate by means of transrectal ultrasonotomography. *Tohoku J Exp Med* 1974;114(3):277-85.

Dos 49 pacientes analisados, em (2) dois não foi possível analisar os resultados das biópsias de fragmento pois os mesmos foram submetidos a ressecção transuretral da próstata. Nos 47 pacientes restantes a média do número de fragmentos analisados foi de $8,19 \pm 2,81$, a mediana e a moda foi de 8,0, o menor número de fragmentos analisados foi 6 (seis) e o maior número foi 13 (treze).

Inicialmente foram levados em consideração na análise das biópsias apenas os seis fragmentos correspondentes aos sextantes (base, médio e ápice direito e base, médio e ápice esquerdo). Baseado nesta amostra foi estabelecido o número de sextantes ou fragmentos positivos (BX-SEXTANTES POSITIVOS) em cada biópsia. Os resultados foram agrupados em seis níveis de acordo respectivamente com o número de sextantes positivos (Graefen et al., 2004).

Posteriormente foram considerados na análise todos os fragmentos biopsiados, o que incluiu as biópsias estendidas e as biópsias das áreas suspeitas ao exame de ultra-som, quando realizadas. De posse destes dados foi calculada a porcentagem de fragmentos positivos (BX-% FRAG. POSITIVOS) de cada biópsia através da razão entre o número de fragmentos com câncer e o número total de fragmentos de cada biópsia, multiplicado por 100. Os resultados foram agrupados em cinco níveis (0 - 17 %, 18 - 33 %, 34 - 50 %, 51 - 67 % e 68 - 100 % de fragmentos com câncer), correspondendo a 1/6, 2/6, 3/6, 4/6, 5/6 e 6/6 (Sebo et al., 2000).

Em relação à graduação histopatológica de Gleason os resultados obtidos foram agrupados em cinco níveis (Gleason 2 a 4, Gleason 5 a 6,

Gleason 7 (3+4), Gleason 7 (4+3) e Gleason 8 a 10), baseando-se nos trabalhos de Makarov et al. (Makarov et al., 2002) e Partin et al. (Partin et al., 2001).

Os diferentes parâmetros das biópsias prostáticas e seus agrupamentos em níveis foram correlacionados com os resultados dos exames anatomopatológicos.

3.6. NOMOGRAMAS

Utilizando-se dos parâmetros clínicos: PSAT pré-tratamento, graduação histopatológica de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) e estadiamento clínico TNM, calculou-se a probabilidade de doença intraprostática (K-DIP e P-DIP), doença com extensão extracapsular (K-DEC e P-DEC) e envolvimento das vesículas seminais (K-VS e P-VS), empregando-se os nomogramas de Kattan*(K) e Partin*(P) (Partin et al., 1997; Partin et al., 2001), disponibilizados livremente por meio eletrônico.

Os resultados foram agrupados em quatro níveis de probabilidade de doença confinada à próstata (0 - 25 %, >25 - 50 %, >50 - 75 % e >75 %), em cinco níveis de probabilidade de doença com extensão extracapsular (0 - 15 %, 16 - 30 %, 31 - 45 %, 46 - 50 % e >50 %) e em cinco níveis de probabilidade de envolvimento das vesículas seminais (0 - 5 %, 6 - 10 %, 11 - 15 %, 16 - 20 % e >20 %). Todos os resultados e respectivos níveis foram correlacionados com os resultados anatomopatológicos.

* Nomograma de Kattan: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>

* Nomograma de Partin: <http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>

3.7. ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DAS PEÇAS

CIRÚRGICAS

Os pacientes foram submetidos à cirurgia de prostatectomia total e vesiculectomia bilateral por via retropúbica associada à linfadenectomia das fossas obturatórias, pela Equipe de Oncologia da Divisão de Clínica Urológica e do Ambulatório de Urologia do HCFMUSP.

O produto da cirurgia de prostatectomia radical foi imediatamente imerso em solução de formalina a 4 % e enviado ao laboratório de anatomia patológica onde foi colocado para fixação em um período de 24 a 48 horas. Após a fixação, foi medido em suas três dimensões e mergulhado em tinta nanquim, sendo a próstata pesada antes da fixação.

A seguir foi submetido a cortes com lâmina de bisturi separando-o em sextantes (apical, médio e basal à direita e apical, médio e basal à esquerda). Cada sextante foi representado por um mínimo de quatro (4) e um máximo de seis (6) fragmentos. Cada vesícula seminal também foi representada por fragmentos correspondentes ao seu ápice, corpo e base. Os linfonodos e os feixes neurovasculares ressecados também foram representados.

Todos os fragmentos foram desidratados em soluções alcoólicas, blocados em parafina e cortados em micrótomo com espessura de 3 a 4 µm (micrômetros). A seguir os fragmentos foram desparafinados em estufa, reidratados e corados pela hematoxilina-eosina (HE) para serem analisados por um único anatomopatologista (LBS – 25 anos de experiência).

Durante o estadiamento local do câncer prostático baseado na extensão do tumor primário (T), classificamos como doença intraprostática (Figura 3 - B) todos os tumores limitados à próstata, ou seja, tumores intraprostáticos e intracapsulares exclusivamente (T2a, T2b e T2c). Tumores extraprostáticos (Figura 3 – C, D, E e F) são todos aqueles que se estendem através da cápsula prostática e/ou invadem as vesículas seminais (T3a, T3b e T3c), no entanto, todos os tumores com comprometimento extraprostático possuem um componente intraprostático. Tumores que se estendem através da cápsula prostática (Figura 3 – C e E) podem ou não invadir as vesículas seminais, aqueles que não invadem as vesículas seminais são classificados como extracapsulares exclusivamente (Figura 3 – C) (T3a e T3b). Aqueles que invadem as vesículas seminais (Figura 3 – D, E e F), classificados como extraprostáticos, podem ter tanto um componente intracapsular quanto extracapsular. Quando está presente apenas o componente intracapsular, a vesícula seminal geralmente é invadida por extensão do tumor primário através do complexo ductal ejaculatório (Figura 3 – D). Em raros casos são encontrados focos tumorais isolados nas vesículas seminais, sem envolvimento do complexo ductal ejaculatório e sem evidência de tumor extracapsular adjacente. Quando estes achados são observados, os focos tumorais na verdade são considerados metástases do tumor primário intracapsular para as vesículas seminais (Figura 3 – F), no entanto, neste caso a doença continua sendo classificada como extraprostática. O tipo mais comum de envolvimento das vesículas seminais é observado quando existe um tumor com extensão extracapsular que, por contigüidade, invade as

vesículas seminais (Figura 3 – E), este tipo de comprometimento pode ou não estar associado à extensão do tumor primário até as vesículas seminais através do complexo ductal ejacutório (Figura 3 – D) (Wheeler, 1989).

Figura 3 – Diagrama esquemático do estadiamento local do tumor prostático primário

A – anatomia prostática normal. **B** – doença intraprostática e intracapsular. **C** – doença extraprostática sem comprometimento da vesícula seminal – doença extracapsular exclusiva. **D** – doença extraprostática com comprometimento da vesícula seminal através do complexo ductal ejacutório. **E** – doença extraprostática com comprometimento da vesícula seminal por contigüidade. **F** – doença extraprostática com comprometimento da vesícula seminal por foco metastático do tumor primário.

Além disso, estabeleceu-se a graduação histopatológica de Gleason da peça cirúrgica (AP-GLEASON), analisando-se toda a próstata.

Baseado nestes achados foi estabelecida a classificação anatomopatológica pós-cirúrgica (pTNM) de cada espécime.

Os resultados dos exames anatomopatológicos, considerados referência (“padrão ouro”), foram correlacionados com todos os demais parâmetros estudados.

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva dos pacientes foi realizada através do cálculo das médias de valores dos diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais.

O teste utilizado para verificar se existia diferença significativa entre as médias dos grupos dos diferentes parâmetros analisados foi o *teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis*. Pelo fato de muitas medidas não apresentarem uma distribuição normal foi empregado para o cálculo da diferença entre as médias um teste não paramétrico, ao invés de um *teste t para médias*, que geralmente é utilizado nestes casos.

Para verificarmos se os percentuais de toque retal eram significativamente diferentes nos grupos analisados, foi utilizado um *teste Exato de Fisher*.

A diferença entre as medidas da graduação histológica de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) e a graduação histológica de Gleason da peça cirúrgica (AP-GLEASON) foi avaliada em relação a sua significância através de um *teste não-paramétrico de Wilcoxon*. Para fazermos esta análise temos que obter para cada paciente a diferença entre as duas medidas e depois testar se a média destas diferenças é igual a zero ou não.

Os cálculos das medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo foram realizados através da construção de múltiplas tabelas 2x2, adotando-se como pontos de corte para se considerar um método positivo ou negativo os diversos níveis preestabelecidos dos parâmetros estudados, correlacionando-os com os resultados anatomopatológicos obtidos após a cirurgia, considerados

referência (“padrão ouro”). Através da análise das *curvas de características operacionais (curvas ROC - receiver operating characteristic)* que se baseiam na relação entre as medidas de sensibilidade e especificidade de cada teste foi possível conferir os resultados de cada tabela.

Para fazermos a comparação entre os diversos parâmetros foi adotado como nível de corte de cada parâmetro aquele nível que apresentava a maior acurácia seguida pelo maior valor preditivo positivo, estabelecidos através da análise das tabelas 2x2 construídas com essa finalidade. Para verificar se as medidas de performance dos níveis de corte dos parâmetros estudados tinham diferença estatisticamente significantes em relação ao método ressonância magnética, foi realizado um *teste para proporção* para se obter os níveis descritivos.

A análise de regressão logística foi realizada com a finalidade de se identificar os diversos parâmetros estudados que, em conjunto, serão capazes de melhor predizer o estadiamento final, ou seja, encontrar uma função que relacione os resultados dos diversos parâmetros estudados com a chance de resultados finais positivos. Para se encontrar o melhor conjunto de fatores que explicasse os resultados positivos dos parâmetros analisados, foram testados vários modelos e utilizou-se a técnica *Stepwise* para seleção das variáveis. Os índices de ajuste dos modelos contemplados foram analisados através dos métodos de *Pearson, Deviance e Hosmer-Lemeshow*, que obtiveram ajustes significativos em todos os modelos analisados, além disso, foram realizadas as análises gráficas de diagnóstico (utilizando-se os *deltas beta, qui-quadrado e deviance* contra as medidas

leverage e probabilidade) e não foram encontrados nenhum grande indicador de ajuste ruim em todos os modelos.

Foi calculada também a acurácia dos modelos contemplados através da análise das tabelas 2x2 construídas com base nos resultados ajustados.

A porcentagem de pares concordante, que é uma verificação do ajuste dos modelos, também foi calculada. Quanto maior o número de pares concordantes do modelo, melhor é o modelo para prever o resultado final.

Para todos os testes utilizados foi considerado o nível descritivo de p menor ou igual a 0,050 ($P \leq 0,050$) como estatisticamente significativo.

4. Resultados

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E ANATOMOPATOLÓGICAS DOS PACIENTES

Os estudos anatomopatológicos dos 49 pacientes revelaram doença intraprostática em 20 pacientes (40,8 %) e doença extraprostática, isto é, doença com extensão extracapsular e/ou envolvimento das vesículas seminais, em 29 pacientes (59,2 %). Dezesseis pacientes com doença extraprostática (55,2 %) tinham vesículas seminais envolvidas pelo tumor e 13 (44,8 %) tinham apenas extensão extracapsular, sem comprometimento das vesículas seminais. Dos dezesseis pacientes com comprometimento das vesículas seminais, 12 (75,0 %) tinham associada extensão extracapsular e quatro (25,0 %) tinham somente comprometimento vesicular, sem extensão extracapsular.

Dos 49 pacientes estudados, um (2 %) foi classificado clinicamente (cTNM) como estágio T1B, 18 (36,7 %) como T1C, 10 (20,4 %) como T2A, 11 (22,4 %) como T2B e nove (18,4 %) como T2C.

Estadiamentos clínicos iniciais (T1a, T1b e T1c) têm taxas de subestadiamento menores em relação à presença de doença extraprostática (47,4 %), doença extracapsular (36,8 %) e comprometimento das vesículas seminais (26,3 %), e estadiamentos clínicos mais avançados (T2a, T2b e T2c) têm taxas de subestadiamento maiores, 66,7 %, 60,0 % e 36,7 %

respectivamente em relação à presença de doença extraprostática, doença extracapsular e comprometimento das vesículas seminais.

A tabela 3 mostra a correlação entre o estadiamento clínico pré-operatório e o estadiamento patológico final.

Tabela 3 – Correlação entre o estadiamento clínico pré-operatório e o estadiamento patológico final em relação ao comprometimento intra e extraprostático, intra e extracapsular e o comprometimento das vesículas seminais

ESTADIAMENTO CLÍNICO	TOTAL	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO FINAL					
		DOENÇA EXTRA-PROSTÁTICA		DOENÇA EXTRACAPSULAR		COMPROMETIMENTO DAS VESÍCULAS	
		PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	AUSENTE
T1B	1 (2,0%)	0	1	0	1	0	1
T1C	18 (36,7%)	9	9	7	11	5	13
SUBTOTAL		9 (47,4 %)		7 (36,8 %)		5 (26,3 %)	
T2A	10 (20,4%)	6	4	5	5	2	8
T2B	11 (22,4%)	8	3	7	4	4	7
T2C	9 (18,4%)	6	3	6	3	5	4
SUBTOTAL		20 (66,7 %)		18 (60,0 %)		11 (36,7 %)	
TOTAL	49 (100%)	29 (59,2%)		25 (51,0 %)		16 (32,7%)	

4.1.1. Doença intraprostática x doença extraprostática

Na tabela 4 são apresentados as médias, desvios padrões e respectivos níveis descritivos dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem doença extraprostática detectada pelo exame anatomopatológico final das peças cirúrgicas.

Quando analisamos todos os pacientes em relação à presença ou ausência de doença com extensão extraprostática, ou seja, pacientes com tumores apresentando extensão extracapsular e/ou envolvimento das vesículas seminais, observamos que as médias de PSA total (PSAT), densidades de PSA calculadas pelo exame de ultra-som (DPSA-US) e pela ressonância magnética (DPSA-RM), porcentagem de fragmentos positivos na biópsia (BX-% FRAG. POSITIVOS) e graduação histológica final de

Gleason baseada na peça cirúrgica (AP-GLEASON), são significativamente maiores no grupo de pacientes com extensão extraprostática, ou seja, tumores não confinados à próstata, do que no grupo com doença intraprostática, ou seja, tumores confinados. Os únicos parâmetros cujas médias são significativamente menores no grupo com tumor extraprostático são as probabilidades de doença intraprostática (K-DIP e P-DIP) calculadas pelos dois nomogramas, no entanto, como estamos avaliando a probabilidade de doença extraprostática e os nomogramas fornecem os dados referentes à doença intraprostática, médias menores de probabilidade de doença intraprostática correspondem na realidade a médias maiores de probabilidade de doença extraprostática. Em relação à idade, à graduação histológica de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) e ao número de sextantes positivos na biópsia (BX-SEXTANTES POSITIVOS) não se observou diferença significativa entre os dois grupos, sendo que para o último parâmetro o nível obtido ($p = 0,056$) foi muito próximo do nosso nível de corte ($p \leq 0,050$) (Tabela 4). Verificamos também que não existe diferença significativa ($p = 0,237$) entre os dois grupos em relação ao toque retal (Gráfico 1), apesar da diferença percentual observada.

Tabela 4 – Médias e desvios padrões dos resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem doença extraprostática e seus respectivos níveis descritivos

PARÂMETROS	DOENÇA EXTRAPROSTÁTICA						
	GLOBAL		PRESENTE		AUSENTE		p*
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IDADE	64,4	7,8	64,5	8,2	64,3	7,5	0,895
PSAT	12,8	10,7	15,3	10,8	9,3	9,7	0,020
DPSA-US	35,1	34,7	47,8	42,2	19,8	10,6	0,008
DPSA-RM	37,4	38,3	49,3	45,5	20,1	11,2	0,014
BX-SEXTANTES POSITIVOS	3,0	1,5	3,3	1,6	2,4	1,1	0,056
BX-% FRAG. POSITIVOS	47,4	26,4	55,2	27,6	35,8	20,0	0,017
BX-GLEASON	6,2	0,9	6,4	1,0	6,1	0,6	0,175
K-DIP	42,9	22,3	36,2	22,2	52,6	18,8	0,007
P-DIP	50,2	24,4	42,7	24,6	61,0	20,0	0,011
AP-GLEASON	6,7	1,0	7,0	1,1	6,3	0,7	0,011

DP = Desvio padrão.

p = Nível descritivo.

* Os valores hachurados são estatisticamente significativos ($P \leq 0,050$).

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. K(DIP) = Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Kattan. P(DIP) = Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Partin. AP-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da peça cirúrgica.

Gráfico 1 – Distribuição percentual dos pacientes quanto ao resultado do toque retal em relação à presença ou ausência de doença extraprostática

4.1.2. Doença intracapsular x doença extracapsular

Na tabela 5 são apresentados as médias, desvios padrões e respectivos níveis descritivos dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem doença extracapsular detectada pelo exame anatomopatológico final das peças cirúrgicas.

Quando analisamos agora todos os pacientes em relação à presença ou ausência de doença com extensão extracapsular, ou seja, extensão do tumor para fora da cápsula prostática, independentemente da presença ou ausência de comprometimento das vesículas seminais; observamos que as médias de todos os parâmetros analisados, com exceção da idade ($p = 0,794$) (Tabela 5) e do toque retal ($p = 0,148$) (Gráfico 2), apresentaram níveis descritivos significativamente diferentes em relação aos dois grupos.

Tabela 5 – Médias e desvios padrões dos resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem doença extracapsular e seus respectivos níveis descritivos

PARÂMETROS	DOENÇA EXTRACAPSULAR						
	GLOBAL		PRESENTE		AUSENTE		p*
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IDADE	64,4	7,8	64,8	7,8	64,0	7,9	0,794
PSAT	12,8	10,7	16,9	10,9	8,7	8,9	0,002
DPSA-US	35,1	34,7	54,7	43,3	19,0	10,2	0,000
DPSA-RM	37,4	38,3	54,6	46,8	19,4	10,6	0,001
BX-SEXTANTES POSITIVOS	3,0	1,5	3,7	1,5	2,2	1,1	0,001
BX-% FRAG. POSITIVOS	47,4	26,4	60,9	25,5	33,3	19,2	0,000
BX-GLEASON	6,2	0,9	6,4	1,0	6,0	0,6	0,000
K-DEC	40,8	9,4	44,1	8,7	37,3	9,0	0,005
P-DEC	36,9	12,3	42,5	11,1	31,1	10,9	0,001
AP-GLEASON	6,7	1,0	7,1	1,1	6,3	0,7	0,005

DP = Desvio padrão.

p = Nível descritivo.

* Os valores hachurados são estatisticamente significativos ($P \leq 0,050$).

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. K(DEC) = Probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Kattan. P(DEC) = Probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Partin. AP-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da peça cirúrgica.

Gráfico 2 – Distribuição percentual dos pacientes quanto ao resultado do toque retal em relação à presença ou ausência de doença extracapsular

4.1.3. Doença com comprometimento das vesículas seminais

x doença sem comprometimento das vesículas seminais

Na tabela 6 são apresentados as médias, desvios padrões e respectivos níveis descritivos dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem comprometimento das vesículas seminais detectado pelo exame anatomopatológico final das peças cirúrgicas.

Quando analisamos agora todos os pacientes apenas em relação à presença ou ausência de comprometimento das vesículas seminais, independentemente da presença ou ausência de extensão extracapsular; observamos que as médias de PSA total (PSAT), densidades de PSA calculada pela ressonância magnética (DPSA-RM), graduação histológica

final de Gleason baseada na peça cirúrgica (AP-GLEASON) e probabilidade de envolvimento das vesículas seminais calculado pelo nomograma de Partin (P-VS), apresentaram níveis descritivos estatisticamente significantes entre os dois grupos (Tabela 6). Em relação ao toque retal também não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,541$) (Gráfico 3).

Tabela 6 – Médias e desvios padrões dos resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem comprometimento das vesículas seminais e seus respectivos níveis descritivos

PARÂMETROS	COMPROMETIMENTO DAS VESÍCULAS						
	GLOBAL		PRESENTE		AUSENTE		p*
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IDADE	64,4	7,8	63,9	9,0	64,7	7,3	0,915
PSAT	12,8	10,7	16,9	10,8	10,9	10,3	0,031
DPSA-US	35,1	34,7	52,6	47,7	27,3	24,2	0,084
DPSA-RM	37,4	38,3	52,8	43,0	29,9	33,9	0,043
BX-SEXTANTES POSITIVOS	3,0	1,5	3,1	1,5	2,9	1,5	0,469
BX-% FRAG. POSITIVOS	47,4	26,4	53,3	25,5	44,4	26,7	0,195
BX-GLEASON	6,2	0,9	6,5	0,6	6,1	0,9	0,073
K-VS	9,2	9,4	13,6	11,1	7,1	7,8	0,056
P-VS	6,2	4,9	8,4	5,4	5,2	4,4	0,037
AP-GLEASON	6,7	1,0	7,1	0,9	6,5	1,0	0,020

DP = Desvio padrão.

p = Nível descritivo.

* Os valores hachurados são estatisticamente significativos ($P \leq 0,050$).

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. K(VS) = Probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Kattan. P(VS) = Probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Partin. AP-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da peça cirúrgica.

Gráfico 3 – Distribuição percentual dos pacientes quanto ao resultado do toque retal em relação à presença ou ausência de comprometimento das vesículas seminais

4.1.4. Graduação histológica de Gleason da biópsia x

graduação histológica de Gleason da peça cirúrgica

Verificamos se existe diferença significativa entre as medidas da graduação de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) e da graduação de Gleason da peça cirúrgica (AP-GLEASON). As medidas foram realizadas no mesmo paciente, porém em dois momentos diferentes, uma na análise da biópsia e outra na análise da peça cirúrgica.

Os resultados (Tabela 7) mostram que a média e mediana dos valores da graduação histopatológica de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) são menores que a média e mediana dos valores da graduação histopatológica de Gleason da peça cirúrgica (AP-GLEASON) e esta diferença é estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

A biópsia superestimou a graduação histopatológica final em 10,2 % (5) dos casos, subestimou a graduação em 49,0 % (24) dos casos e a correlação foi idêntica em 40,8 % (20).

Tabela 7 – Diferença entre as medidas da graduação histológica de Gleason da biópsia e a graduação histológica de Gleason da peça cirúrgica

PARÂMETROS	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
BX-GLEASON	6,25	0,86	4,00	6,00	6,00	7,00	9,00
AP-GLEASON	6,70	1,00	5,00	6,00	7,00	7,00	9,00
DIFERENÇA	-0,45	0,69	-2,00	-1,00	0,00	0,00	1,00

DP = Desvio padrão. Q1 = Primeiro quartil. Q3 = terceiro quartil.

BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia.

AP-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da peça cirúrgica.

4.2. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, ACURÁCIA E

VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO DOS PARÂMETROS

PRÉ-OPERATÓRIOS

Para fazermos a comparação entre os diversos parâmetros estudados foram adotados níveis de corte que apresentavam a maior acurácia seguida pelo maior valor preditivo positivo, estabelecidos através da análise das múltiplas tabelas 2x2 construídas com esta finalidade e correlacionadas com as *curvas de características operacionais (curvas ROC - receiver operating characteristic)* que se baseiam na relação entre as medidas de sensibilidade e especificidade de cada teste. Os níveis de corte adotados para cada parâmetro, com a finalidade de se realizar a comparação entre eles, correlacionados com a presença ou ausência de doença extraprostática, presença ou ausência de doença extracapsular e presença ou ausência de comprometimento das vesículas seminais,

determinadas pelos resultados dos exames anatomopatológicos, e as respectivas medidas de performance relacionadas a cada um dos níveis, estão hachurados respectivamente nas tabelas 8, 10 e 12.

4.2.1. Doença intraprostática x doença extraprostática

As performances dos resultados dos parâmetros pré-operatórios utilizados para detecção de doença extraprostática e todos os respectivos níveis de corte estudados estão demonstrados na tabela 8.

Tabela 8 – Sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo dos parâmetros pré-operatórios na detecção de doença extraprostática

PARÂMETROS	DOENÇA EXTRAPROSTÁTICA			S	E	A	VPP	VPN
	PRESENTE	AUSENTE						
PSAT	29	20	49					
0,0-2,5	1	2	3	1,000	0,000	0,592	0,592	-
2,6-4,0	2	5	7	0,966	0,100	0,612	0,609	0,667
4,1-6,0	2	3	5	0,897	0,350	0,673	0,667	0,700
6,1-10,0	9	5	14	0,828	0,500	0,694	0,706	0,667
>10,0	15	5	20	0,517	0,750	0,612	0,750	0,517
DPSA-RM	29	20	49					
0,0-10,0%	3	4	7	1,000	0,000	0,592	0,592	-
11,0-15,0%	1	4	5	0,897	0,200	0,612	0,619	0,571
16,0-20,0%	2	1	3	0,862	0,400	0,673	0,676	0,667
21,0-25,0%	8	4	12	0,793	0,450	0,653	0,676	0,600
26,0-30,0%	0	4	4	0,517	0,650	0,571	0,682	0,481
>30,0%	15	3	18	0,517	0,850	0,653	0,833	0,548
DPSA-US	23	19	42					
0,0-10,0%	1	5	6	1,000	0,000	0,548	0,548	-
11,0-15,0%	3	2	5	0,957	0,263	0,643	0,611	0,833
16,0-20,0%	1	4	5	0,826	0,368	0,619	0,613	0,636
21,0-25,0%	6	3	9	0,783	0,579	0,690	0,692	0,688
26,0-30,0%	0	2	2	0,522	0,737	0,619	0,706	0,560
>30,0%	12	3	15	0,522	0,842	0,667	0,800	0,593
BX-GLEASON	29	20	49					
2a4	1	0	1	1,000	0,000	0,592	0,592	-
5a6	17	16	33	0,966	0,000	0,571	0,583	0,000
7(3+4)	3	3	6	0,379	0,800	0,551	0,733	0,471
7(4+3)	5	1	6	0,276	0,950	0,551	0,889	0,475
8a10	3	0	3	0,103	1,000	0,469	1,000	0,435
BX-SEXTANTES POSITIVOS	28	19	47					
1	4	4	8	1,000	0,000	0,596	0,596	-
2	5	7	12	0,857	0,211	0,596	0,615	0,500
3	8	5	13	0,679	0,579	0,638	0,704	0,550
4	5	2	7	0,393	0,842	0,574	0,786	0,485
5	1	1	2	0,214	0,947	0,511	0,857	0,450
6	5	0	5	0,179	1,000	0,511	1,000	0,452
BX-% FRAG. POSITIVOS	28	19	47					
0-17% (1/6)	3	5	8	1,000	0,000	0,596	0,596	-
18-33% (2/6)	5	4	9	0,893	0,263	0,638	0,641	0,625
34-50% (3/6)	6	7	13	0,714	0,474	0,617	0,667	0,529
51-67% (4/6)	8	2	10	0,500	0,842	0,638	0,824	0,533
68-83% (5/6)	1	1	2	0,214	0,947	0,511	0,857	0,450
84-100% (6/6)	5	0	5	0,179	1,000	0,511	1,000	0,452
K-DIP	29	20	49					
0-25%	10	3	13	0,345	0,850	0,551	0,769	0,472
26-50%	10	4	14	0,690	0,650	0,673	0,741	0,591
51-75%	7	12	19	0,931	0,050	0,571	0,587	0,333
76-100%	2	1	3	1,000	0,000	0,592	0,592	-
P-DIP	29	20	49					
0-25%	8	1	9	0,276	0,950	0,551	0,889	0,475
26-50%	10	4	14	0,621	0,750	0,673	0,783	0,577
51-75%	9	12	21	0,931	0,150	0,612	0,614	0,600
76-100%	2	3	5	1,000	0,000	0,592	0,592	-
TOQUE RETAL	29	20	49					
Positivo	20	10	30	0,690	0,500	0,612	0,667	0,526
Negativo	9	10	19					
ULTRA-SOM	23	19	42					
Positivo	10	5	15	0,435	0,737	0,571	0,667	0,519
Negativo	13	14	27					
RESSONÂNCIA	29	20	49					
Positiva	19	3	22	0,655	0,850	0,735	0,864	0,630
Negativa	10	17	27					

S – Sensibilidade. E – Especificidade. A – Acurácia. VPP – Valor preditivo positivo. VPN – Valor preditivo negativo.

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Gradação histopatológica de Gleason da biópsia. K(DIP) = Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Kattan. P(DIP) = Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Partin. ULTRA-SOM = Ultra-som endorretal com Doppler. RESSONÂNCIA = Ressonância magnética com bobina endorretal.

Os valores hachurados correspondem aos níveis de corte com maior acurácia (em vermelho) e valor preditivo positivo utilizados para análise comparativa entre os diferentes parâmetros.

Baseados nestes dados observamos que a acurácia dos níveis de corte adotados para comparação entre os diversos parâmetros estudados na avaliação de doença extraprostática variou de 57,1 % a 73,5 %, ultrasonografia e ressonância magnética, respectivamente, sendo que o maior valor foi atribuído à ressonância magnética positiva. Em relação à sensibilidade e à especificidade os métodos com alta sensibilidade apresentaram baixa especificidade e vice-versa, sendo que os parâmetros relacionados ao PSA (PSAT, DPSA-US e DPSA-RM) apresentaram sensibilidades acima de 75,0 %, com o melhor resultado (86,2 %) atribuído à DPSA calculada através da ressonância magnética (DPSA-RM). Foi excluindo neste caso o resultado do parâmetro escala de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) que apesar de apresentar sensibilidade de 100,0 % mostrou especificidade de 0,0 %, pois somente um paciente apresentou resultado neste nível de corte adotado para comparação. O método que apresentou o maior valor preditivo positivo foi a ressonância magnética (86,4 %) sendo que outros dois parâmetros: a porcentagem de fragmentos positivos na biópsia (BX-% FRAG. POSITIVOS) e a probabilidade de doença intraprostática calculada pelo nomograma de Partin (P-DIP) apresentaram valores acima de 75,0 %.

Apesar dos resultados apresentados, quando avaliamos as medidas de performance de todos os parâmetros analisados observamos que não existe diferença significativa entre a maioria deles ($p > 0,050$) e o método ressonância magnética (Tabela 9).

Tabela 9 – Níveis descritivos para comparação entre as performances da ressonância magnética e dos outros métodos na detecção de doença extraprostática

PARÂMETROS	NÍVEIS DESCRITIVOS - DOENÇA EXTRAPROSTÁTICA*				
	S	E	A	VPP	VPN
PSAT	0,1262	0,0108	0,6544	0,1406	0,8089
DPSA-RM	0,0578	0,0009	0,5058	0,0767	0,8222
DPSA-US	0,3011	0,0505	0,6424	0,1410	0,6968
BX-GLEASON	0,0001	0,0000	0,1301	0,0074	—
BX-SEXTANTES POSITIVOS	0,8513	0,0505	0,3066	0,1619	0,5828
BX-% FRAG. POSITIVOS	0,2301	0,9456	0,3066	0,7337	0,4593
K-DIP	0,7795	0,1333	0,5058	0,2710	0,7822
P-DIP	0,7846	0,4256	0,5058	0,4730	0,6946
TOQUE RETAL	0,7795	0,0108	0,1924	0,0812	0,4837
ULTRA-SOM	0,1049	0,3795	0,0993	0,1654	0,4060
RESSONÂNCIA	—	—	—	—	—

* As diferenças significativas estão hachuradas ($p \leq 0,050$).

S – Sensibilidade. E – Especificidade. A – Acurácia. VPP – Valor preditivo positivo. VPN – Valor preditivo negativo.

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. K(DIP) = Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Kattan. P(DIP) = Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Partin. ULTRA-SOM = Ultra-som endorretal com Doppler. RESSONÂNCIA = Ressonância magnética com bobina endorretal.

4.2.2. Doença intracapsular x doença extracapsular

As performances dos resultados dos parâmetros pré-operatórios utilizados para detecção de doença extracapsular e todos os respectivos níveis de corte estudados estão demonstrados na tabela 10.

Tabela 10 – Sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo dos parâmetros pré-operatórios na detecção de doença extracapsular

PARÂMETROS	DOENÇA EXTRACAPSULAR			S	E	A	VPP	VPN
	PRESENTE	AUSENTE						
PSAT	25	24	49					
0,0-2,5	1	2	3	1,000	0,000	0,510	0,510	-
2,6-4,0	1	6	7	0,960	0,083	0,531	0,522	0,667
4,1-6,0	1	4	5	0,920	0,333	0,633	0,590	0,800
6,1-10,0	7	7	14	0,880	0,500	0,694	0,647	0,800
>10,0	15	5	20	0,600	0,792	0,694	0,750	0,655
DPSA-RM	25	24	49					
0,0-10,0%	2	5	7	1,000	0,000	0,510	0,510	-
11,0-15,0%	0	5	5	0,920	0,208	0,571	0,548	0,714
16,0-20,0%	2	1	3	0,920	0,417	0,673	0,622	0,833
21,0-25,0%	6	6	12	0,840	0,458	0,653	0,618	0,733
26,0-30,0%	0	4	4	0,600	0,708	0,653	0,682	0,630
>30,0%	15	3	18	0,600	0,875	0,735	0,833	0,677
DPSA-US	19	23	42					
0,0-10,0%	0	6	6	1,000	0,000	0,452	0,452	-
11,0-15,0%	2	3	5	1,000	0,261	0,595	0,528	1,000
16,0-20,0%	0	5	5	0,895	0,391	0,619	0,548	0,818
21,0-25,0%	5	4	9	0,895	0,609	0,738	0,654	0,875
26,0-30,0%	0	2	2	0,632	0,783	0,714	0,706	0,720
>30,0%	12	3	15	0,632	0,870	0,762	0,800	0,741
BX-GLEASON	25	24	49					
2a4	1	0	1	1,000	0,000	0,510	0,510	-
5a6	13	20	33	0,960	0,000	0,490	0,500	0,000
7(3+4)	3	3	6	0,440	0,833	0,633	0,733	0,588
7(4+3)	5	1	6	0,320	0,958	0,633	0,889	0,575
8a10	3	0	3	0,120	1,000	0,551	1,000	0,522
BX-SEXTANTES POSITIVOS	24	23	47					
1	1	7	8	1,000	0,000	0,511	0,511	-
2	4	8	12	0,958	0,304	0,638	0,590	0,875
3	8	5	13	0,792	0,652	0,723	0,704	0,750
4	5	2	7	0,458	0,870	0,660	0,786	0,606
5	1	1	2	0,250	0,957	0,596	0,857	0,550
6	5	0	5	0,208	1,000	0,596	1,000	0,548
BX-% FRAG. POSITIVOS	24	23	47					
0-17% (1/6)	1	7	8	1,000	0,000	0,511	0,511	-
18-33% (2/6)	3	6	9	0,958	0,304	0,638	0,590	0,875
34-50% (3/6)	6	7	13	0,833	0,565	0,702	0,667	0,765
51-67% (4/6)	8	2	10	0,583	0,870	0,723	0,824	0,667
68-83% (5/6)	1	1	2	0,250	0,957	0,596	0,857	0,550
84-100% (6/6)	5	0	5	0,208	1,000	0,596	1,000	0,548
K-DEC	25	24	49					
0-15%	1	0	1	1,000	0,000	0,510	0,510	-
16-30%	1	8	9	0,960	0,000	0,490	0,500	0,000
31-45%	10	12	22	0,920	0,333	0,633	0,590	0,800
46-60%	13	4	17	0,520	0,833	0,673	0,765	0,625
P-DEC	25	24	49					
0-15%	1	2	3	1,000	0,000	0,510	0,510	-
16-30%	2	9	11	0,960	0,083	0,531	0,522	0,667
31-45%	9	10	19	0,880	0,458	0,673	0,629	0,786
46-60%	13	3	16	0,520	0,875	0,694	0,813	0,636
TOQUE RETAL	25	24	49					
Positivo	18	12	30	0,720	0,500	0,612	0,600	0,632
Negativo	7	12	19					
ULTRA-SOM	19	23	42					
Positivo	9	6	15	0,474	0,739	0,619	0,600	0,630
Negativo	10	17	27					
RESSONÂNCIA	25	24	49					
Positiva	18	2	20	0,720	0,917	0,816	0,900	0,759
Negativa	7	22	29					

S – Sensibilidade. E – Especificidade. A – Acurácia. VPP – Valor preditivo positivo. VPN – Valor preditivo negativo.

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. K(DEC) = Probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Kattan. P(DEC) = Probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Partin. ULTRA-SOM = Ultra-som endorretal com Doppler.

RESSONÂNCIA = Ressonância magnética com bobina endorretal.

Os valores hachurados correspondem aos níveis de corte com maior acurácia (em vermelho) e valor preditivo positivo utilizados para análise comparativa entre os diferentes parâmetros.

Os resultados obtidos foram muito semelhantes aos anteriores, a acurácia dos parâmetros estudados na avaliação de doença extracapsular variou de 61,2 % a 81,6 %, sendo que o maior valor foi atribuído à ressonância magnética. Em relação à sensibilidade e à especificidade os métodos com alta sensibilidade apresentaram baixa especificidade e vice-versa, porém com menores valores de sensibilidade, sendo que apenas os parâmetros: número de sextantes positivos (BX-SEXTANTES POSITIVOS), toque retal e ressonância magnética apresentaram sensibilidades acima de 70,0 %, com o melhor resultado (79,2 %) atribuído ao número de sextantes positivos (BX-SEXTANTES POSITIVOS). O método que apresentou o maior valor preditivo positivo também foi a ressonância magnética (90,0 %) sendo que todos os outros métodos, com exceção do número de sextantes positivos (BX-SEXTANTES POSITIVOS) e dos resultados da ultra-sonografia e do toque retal, apresentaram valores maiores que 75,0 %.

A tabela 11 mostra os níveis descritivos das medidas de performance de todos os parâmetros analisados onde observamos que neste caso existe diferença significativa ($p < 0,050$) entre a acurácia dos métodos: toque retal, graduação histológica de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) e ultra-sonografia endorretal quando comparados com o método ressonância magnética.

Tabela 11 – Níveis descritivos para comparação entre as performances da ressonância magnética e dos outros métodos na detecção de doença extracapsular

PARÂMETROS	NÍVEIS DESCRITIVOS - DOENÇA EXTRACAPSULAR*				
	S	E	A	VPP	VPN
PSAT	0,3666	0,2126	0,1545	0,2029	0,3837
DPSA-RM	0,3666	0,6358	0,3305	0,5464	0,4824
DPSA-US	0,5350	0,6011	0,5264	0,4168	0,8774
BX-GLEASON	0,0020	0,5495	0,0376	0,9288	0,0995
BX-SEXTANTES POSITIVOS	0,5576	0,0206	0,2773	0,0758	0,9451
BX-% FRAG. POSITIVOS	0,3109	0,6011	0,2773	0,5032	0,4325
K-DEC	0,1366	0,3789	0,1001	0,2706	0,2526
P-DEC	0,1366	0,6358	0,1545	0,4599	0,2896
TOQUE RETAL	1,0000	0,0004	0,0217	0,0073	0,3511
ULTRA-SOM	0,0906	0,0988	0,0342	0,0361	0,2915
RESSONÂNCIA	—	—	—	—	—

* As diferenças significativas estão hachuradas ($p \leq 0,050$).

S – Sensibilidade. E – Especificidade. A – Acurácia. VPP – Valor preditivo positivo. VPN – Valor preditivo negativo.

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. K(DEC) = Probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Kattan. P(DEC) = Probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Partin. ULTRA-SOM = Ultra-som endorretal com Doppler. RESSONÂNCIA = Ressonância magnética com bobina endorretal.

4.2.3. Doença com comprometimento das vesículas seminais

x doença sem comprometimento das vesículas seminais

As performances dos resultados dos parâmetros pré-operatórios utilizados para detecção de doença com e sem comprometimento das vesículas seminais e todos os respectivos níveis de corte estudados estão demonstrados na tabela 12.

Tabela 12 – Sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo dos parâmetros pré-operatórios na detecção de doença com e sem comprometimento das vesículas seminais

PARÂMETROS	COMPROMETIMENTO DAS VESÍCULAS			S	E	A	VPP	VPN
	PRESENTE	AUSENTE						
PSAT	16	33	49					
0,0-2,5	0	3	3	1,000	0,000	0,327	0,327	-
2,6-4,0	1	6	7	1,000	0,091	0,388	0,348	1,000
4,1-6,0	1	4	5	0,938	0,273	0,490	0,385	0,900
6,1-10,0	4	10	14	0,875	0,394	0,551	0,412	0,867
>10,0	10	10	20	0,625	0,697	0,673	0,500	0,793
DPSA-RM	16	33	49					
0,0-10,0%	1	6	7	1,000	0,000	0,327	0,327	-
11,0-15,0%	1	4	5	0,938	0,182	0,429	0,357	0,857
16,0-20,0%	1	2	3	0,875	0,303	0,490	0,378	0,833
21,0-25,0%	4	8	12	0,813	0,364	0,510	0,382	0,800
26,0-30,0%	0	4	4	0,563	0,606	0,592	0,409	0,741
>30,0%	9	9	18	0,563	0,727	0,673	0,500	0,774
DPSA-US	13	29	42					
0,0-10,0%	1	5	6	1,000	0,000	0,310	0,310	-
11,0-15,0%	1	4	5	0,923	0,172	0,405	0,333	0,833
16,0-20,0%	1	4	5	0,846	0,310	0,476	0,355	0,818
21,0-25,0%	3	6	9	0,769	0,448	0,548	0,385	0,813
26,0-30,0%	0	2	2	0,538	0,655	0,619	0,412	0,760
>30,0%	7	8	15	0,538	0,724	0,667	0,467	0,778
BX-GLEASON	16	33	49					
2a4	0	1	1	1,000	0,000	0,327	0,327	-
5a6	9	24	33	1,000	0,030	0,347	0,333	1,000
7(3+4)	3	3	6	0,438	0,758	0,653	0,467	0,735
7(4+3)	3	3	6	0,250	0,848	0,653	0,444	0,700
8a10	1	2	3	0,063	0,939	0,653	0,333	0,674
BX-SEXTANTES POSITIVOS	16	31	47					
1	3	5	8	1,000	0,000	0,340	0,340	-
2	2	10	12	0,813	0,161	0,383	0,333	0,625
3	5	8	13	0,688	0,484	0,553	0,407	0,750
4	4	3	7	0,375	0,742	0,617	0,429	0,697
5	0	2	2	0,125	0,839	0,596	0,286	0,650
6	2	3	5	0,125	0,903	0,638	0,400	0,667
BX-% FRAG. POSITIVOS	16	31	47					
0-17% (1/6)	2	6	8	1,000	0,000	0,340	0,340	-
18-33% (2/6)	2	7	9	0,875	0,194	0,426	0,359	0,750
34-50% (3/6)	4	9	13	0,750	0,419	0,532	0,400	0,765
51-67% (4/6)	6	4	10	0,500	0,710	0,638	0,471	0,733
68-83% (5/6)	0	2	2	0,125	0,839	0,596	0,286	0,650
84-100% (6/6)	2	3	5	0,125	0,903	0,638	0,400	0,667
K-VS	16	33	49					
0-5%	6	20	26	1,000	0,000	0,327	0,327	-
6-10%	2	7	9	0,625	0,606	0,612	0,435	0,769
11-15%	1	0	1	0,500	0,818	0,714	0,571	0,771
16-20%	2	2	4	0,438	0,818	0,694	0,538	0,750
>20%	5	4	9	0,313	0,879	0,694	0,556	0,725
P-VS	16	33	49					
0-5%	5	21	26	1,000	0,000	0,327	0,327	-
6-10%	6	7	13	0,688	0,636	0,653	0,478	0,808
11-15%	3	4	7	0,313	0,848	0,673	0,500	0,718
16-20%	2	1	3	0,125	0,970	0,694	0,667	0,696
>20%	0	0	0	0,000	1,000	0,673	-	0,673
TOQUE RETAL	16	33	49					
Positivo	11	19	30	0,688	0,424	0,510	0,367	0,737
Negativo	5	14	19					
ULTRA-SOM	13	29	42					
Positivo	4	3	7	0,308	0,897	0,714	0,571	0,743
Negativo	9	26	35					
RESSONÂNCIA	16	33	49					
Positiva	12	7	19	0,750	0,788	0,776	0,632	0,867
Negativa	4	26	30					

S – Sensibilidade. E – Especificidade. A – Acurácia. VPP – Valor preditivo positivo. VPN – Valor preditivo negativo.

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. K(VS) = Probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Kattan. P(VS) = Probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Partin. ULTRA-SOM = Ultra-som endorretal com Doppler. RESSONÂNCIA = Ressonância magnética com bobina endorretal.

Os valores hachurados correspondem aos níveis de corte com maior acurácia (em vermelho) e valor preditivo positivo utilizados para análise comparativa entre os diferentes parâmetros.

Os resultados obtidos mostram neste caso que a acurácia dos parâmetros estudados na avaliação de doença com comprometimento das vesículas seminais variou de 51,0 % a 77,6 %, sendo que o maior valor foi atribuído à ressonância magnética. Em relação à sensibilidade e à especificidade temos agora métodos com maior especificidade do que sensibilidade com o melhor resultado de sensibilidade (75,0 %) atribuído à ressonância magnética e o melhor resultado de especificidade (97,0 %) atribuído à probabilidade de comprometimento das vesículas seminais determinada pelo nomograma de Partin (P-VS). O método que apresentou o maior valor preditivo positivo também foi o parâmetro P-VS, probabilidade de comprometimento das vesículas seminais calculada pelo nomograma de Partin (66,7 %), seguido pela ressonância magnética (63,2 %), no entanto todos os valores foram baixos.

A tabela 13 mostra os níveis descritivos das medidas de performance de todos os parâmetros analisados onde observamos que a maioria deles não mostra diferença significativa ($p > 0,050$) quando comparados com o método ressonância magnética.

Tabela 13 – Níveis descritivos para comparação entre as performances da ressonância magnética e dos outros métodos na detecção de comprometimento das vesículas seminais

PARÂMETROS	NÍVEIS DESCRITIVOS - COMPROMETIMENTO DAS VESÍCULAS*				
	S	E	A	VPP	VPN
PSAT	0,4414	0,3959	0,2551	0,4029	0,4506
DPSA-RM	0,2547	0,5647	0,2551	0,4157	0,3425
DPSA-US	0,2283	0,5599	0,2471	0,3315	0,3800
BX-GLEASON	0,0577	0,7688	0,1757	0,3315	0,1794
BX-SEXTANTES POSITIVOS	0,0000	0,1939	0,1359	0,3454	0,0365
BX-% FRAG. POSITIVOS	0,1306	0,4699	0,1359	0,3263	0,1904
K-VS	0,1306	0,7568	0,4859	0,7272	0,3124
P-VS	0,0000	0,0185	0,3580	0,9049	0,0629
TOQUE RETAL	0,6935	0,0011	0,0043	0,0610	0,2735
ULTRA-SOM	0,0083	0,2319	0,5044	0,7820	0,1994
RESSONÂNCIA	—	—	—	—	—

* As diferenças significativas estão hachuradas ($p \leq 0,05$).

S – Sensibilidade. E – Especificidade. A – Acurácia. VPP – Valor preditivo positivo. VPN – Valor preditivo negativo.

PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. K(VS) = Probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Kattan. P(VS) = Probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Partin. ULTRA-SOM = Ultra-som endorretal com Doppler. RESSONÂNCIA = Ressonância magnética com bobina endorretal.

4.3. ANÁLISE CONJUNTA – REGRESSÃO LOGÍSTICA

Através da análise de regressão logística verificamos se a utilização de diferentes parâmetros em conjunto permite uma melhor predição dos estádios do câncer de próstata. A análise de regressão logística consiste em encontrarmos uma função que relacione diferentes parâmetros estudados com a chance de ocorrência de resultados positivos.

Para encontrarmos o melhor conjunto de parâmetros clínicos, laboratoriais e/ou de imagem que explicasse os resultados positivos, foram testados vários modelos e utilizou-se a técnica *Stepwise* para a seleção das variáveis.

4.3.1. Doença intraprostática x doença extraprostática

Quando avaliamos o melhor conjunto de parâmetros capaz de prever a presença de doença extraprostática, o modelo de regressão logística contemplou as variáveis ressonância magnética e densidade de

PSA calculada pelo exame de ultra-som (DPSA-US). Na tabela 14 observamos que os parâmetros contemplados apresentaram níveis descritivos estatisticamente significativos ($p < 0,050$). Quando analisamos a *razão de chances (odds ratio)* verificamos que para cada unidade de DPSA-US que aumenta, a chance do paciente ter doença com extensão extraprostática aumenta em 1,06 vez, e se o paciente apresenta ressonância magnética com resultado positivo a chance dele apresentar doença extraprostática aumenta 7,58 vezes em relação ao paciente com resultado de ressonância magnética negativo.

Tabela 14 – Análise de regressão logística dos parâmetros contemplados para predizer doença extraprostática

FATOR	Coeficiente	Desvio padrão	Estatística Z	Nível descritivo	Odds ratio	
					Valor	IC
CONSTANTE	-2,087040	0,851274	-2,45	0,014		
DPSA-US	0,056169	0,028504	1,97	0,049	1,06	(1,00 ; 1,12)
RM-POSITIVA	2,025540	0,833490	2,43	0,015	7,58	(1,48 ; 38,83)

IC = Intervalo de confiança. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. RM-POSITIVA = Ressonância magnética positiva.

Através do gráfico 4 a interpretação das equações de regressão logística fica mais fácil. Observamos um aumento na probabilidade de doença extraprostática à medida que ocorre um aumento dos valores de DPSA-US, tanto com resultado da ressonância magnética positivo quanto negativo, sendo que se o resultado da ressonância for positivo a chance de doença extraprostática já será bem alta (começando próximo a 50 % de probabilidade).

Gráfico 4 – Probabilidade de doença extraprostática baseada no modelo de regressão logística

DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. RM-POSITIVA = Ressonância magnética positiva. RM-NEGATIVA = Ressonância magnética negativa

Foi realizada também uma análise onde se verificou a acurácia final do modelo, que ficou em 71,4 %, e o ajuste do modelo, calculando-se o número de pares concordantes, onde obtivemos 82,6 %, ou seja, quanto maior a porcentagem de pares concordantes, melhor é o modelo para predizer os resultados.

4.3.2. Doença intracapsular x doença extracapsular

Quando avaliamos o melhor conjunto de parâmetros capaz de prever a presença de doença extracapsular, o modelo de regressão logística contemplou as variáveis ressonância magnética, PSA total (PSAT) e a porcentagem de fragmentos positivos na biópsia (BX-% FRAG. POSITIVOS). Na tabela 15 observamos que, com exceção do PSAT ($p = 0,100$), os parâmetros contemplados apresentaram níveis descritivos

estatisticamente significativos ($p < 0,050$), no entanto a variável PSAT foi utilizada na análise por melhorar o resultado global. Quando analisamos a *razão de chances (odds ratio)* verificamos que para cada unidade de PSAT que aumenta, a chance do paciente ter doença com extensão extracapsular aumenta em 1,07 vez. Para cada unidade de BX-% FRAG. POSITIVOS que aumenta, a chance do paciente apresentar resultado positivo aumenta em 1,05 vez, e se o paciente apresentar ressonância magnética com resultado positivo a chance dele apresentar doença extracapsular aumenta em 15,19 vezes em relação ao paciente com resultado de ressonância magnética negativo.

Tabela 15 – Análise de regressão logística dos parâmetros contemplados para prever doença extracapsular

FATOR	Coeficiente	Desvio padrão	Estatística Z	Nível descritivo	Odds ratio	
					Valor	IC
CONSTANTE	-4,057320	1,246070	-3,26	0,001		
PSAT	0,069760	0,042390	1,65	0,100	1,07	(0,99 ; 1,17)
BX-% FRAG. POSITIVOS	0,046690	0,018110	2,58	0,010	1,05	(1,01 ; 1,09)
RM-POSITIVA	2,720780	0,955480	2,85	0,004	15,19	(2,34 ; 98,84)

IC = Intervalo de confiança. PSAT = PSA total. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. RM-POSITIVA = Ressonância magnética positiva.

A interpretação dos gráficos 5 e 6 mostra a evolução da probabilidade de doença extracapsular tanto com o aumento do PSAT quanto com o aumento da porcentagem de fragmentos positivos (BX-% FRAG. POSITIVOS), sendo que quando a ressonância magnética é positiva a probabilidade de doença extracapsular é nitidamente maior.

Gráfico 5 – Probabilidade de doença extracapsular baseada no modelo de regressão logística quando o resultado do exame de ressonância magnética é NEGATIVO

Gráfico 6 – Probabilidade de doença extracapsular baseada no modelo de regressão logística quando o resultado do exame de ressonância magnética é POSITIVO

Foi realizada também a análise onde se verificou a acurácia final do modelo, que ficou em 87,2 %, e o ajuste do modelo, calculando-se o número de pares concordantes, onde obtivemos 90,9 %.

4.3.3. Doença com comprometimento das vesículas seminais

x doença sem comprometimento das vesículas seminais

Quando avaliamos o melhor conjunto de parâmetros capaz de prever a presença de doença com comprometimento das vesículas seminais, o modelo de regressão logística também contemplou as variáveis ressonância magnética e densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som (DPSA-US). Na tabela 16 observamos que apesar do DPSA-US não apresentar nível descritivo estatisticamente significativo ($p = 0,356$), esta variável foi utilizada na análise por melhorar o resultado global. Quando analisamos a *razão de chances (odds ratio)* verificamos que para cada unidade de DPSA-US que aumenta, a chance do paciente ter doença com comprometimento das vesículas seminais aumenta em 1,01 vez, e se o paciente apresenta ressonância magnética com resultado positivo a chance dele apresentar doença com comprometimento das vesículas seminais aumenta em 6,38 vezes em relação ao paciente com resultado de ressonância magnética negativo.

Tabela 16 – Análise de regressão logística dos parâmetros contemplados para prever doença com comprometimento das vesículas seminais

FATOR	Coeficiente	Desvio padrão	Estatística Z	Nível descritivo	Odds ratio	
					Valor	IC
CONSTANTE	-2,0203	0,6217	-3,25	0,001		
DPSA-US	0,011	0,0119	0,92	0,356	1,01	(0,99 ; 1,03)
RM-POSITIVA	1,8537	0,8132	2,28	0,023	6,38	(1,30 ; 31,42)

IC = Intervalo de confiança. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. RM-POSITIVA = Ressonância magnética positiva.

A interpretação do gráfico 7 mostra que a probabilidade de doença com comprometimento das vesículas seminais aumenta suavemente

à medida que ocorre um aumento dos valores de DPSA-US, tanto com resultado da ressonância magnética positivo quanto negativo, sendo que se o resultado da ressonância for positivo a chance de doença com comprometimento das vesículas seminais também será bem alta (começando próximo a 50 % de probabilidade).

Gráfico 7 – Probabilidade de doença com comprometimento das vesículas seminais baseada no modelo de regressão logística

DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. RM-POSITIVA = Ressonância magnética positiva. RM-NEGATIVA = Ressonância magnética negativa

A acurácia final do modelo ficou em 81,0 % e o ajuste do modelo, calculando-se o número de pares concordantes foi de 75,9 %.

5. Discussão

A acurácia no estadiamento do câncer de próstata tem importância significativa na definição da melhor opção de tratamento. A escolha das melhores técnicas e táticas durante a cirurgia de prostatectomia radical utilizada com o propósito de permitir o tratamento precoce e definitivo em pacientes com doença confinada à próstata potencialmente curável, e a escolha das formas de tratamento focal ou hormonal em doenças avançadas evitando a utilização de tratamentos agressivos e mutilantes, são diretamente influenciadas pelo estadiamento.

Nosso estudo mostrou que dos 49 pacientes com tumores classificados clinicamente como intraprostáticos, 59,2 % (29) na realidade já tinham comprometimento extraprostático, 51,0 % (25) já tinham doença extracapsular e 32,7 % (16) já tinham comprometimento das vesículas seminais, ou seja, respectivamente 59,2 %, 51,0 % e 32,7 % dos pacientes foram subestadiados clinicamente (falsos negativos) em relação à presença de doença extraprostática, doença extracapsular e comprometimento das vesículas seminais.

Diversos trabalhos (Catalona et al., 1994a; Cornud et al., 2002; Han et al., 2001; O'Dowd et al., 1997; Partin et al., 1997; Partin et al., 1993b; Sebo et al., 2000) mostram uma grande variação (26,6 % a 64,9 %) na porcentagem de falsos negativos em relação à presença de doença

extraprostática. Partin et al. (Partin et al., 1997) que avaliaram 4 017 pacientes com tumores clinicamente localizados submetidos a prostatectomia radical, constataram uma taxa de subestadiamento de 51,7 % para doença extraprostática, 40,1 % para doença extracapsular e 6,87 % para comprometimento das vesículas seminais. No entanto, esta grande variação nas taxas de subestadiamento pode em parte ser explicada pelo fato de que os menores valores foram obtidos em pacientes submetidos a grandes programas de rastreamento e à biópsias prostáticas com retirada mínima de 6 (seis) fragmentos (Catalona et al., 1994a; Sebo et al., 2000), aumentando a chance de detecção de pacientes em estádios iniciais da doença. Han et al. em 2001 (Han et al., 2001) também realizaram uma grande avaliação de 2 370 pacientes com tumores clinicamente localizados submetidos a prostatectomia radical no período de 1982 a 1998, observando que 49,5 % dos pacientes foram subestadiados. No entanto, durante o intervalo de 1982 a 1988, a taxa de subestadiamento foi de 61,3 % e no intervalo de 1992 a 1998 a taxa foi de 38,9 % (diminuição de 36,5 %). Estes dados constata a migração da doença para estádios cada vez mais precoces e mostram que nossos pacientes, em relação a estes resultados, ainda estão com taxas de subestadiamento elevadas.

Nosso estudo, assim como os de outros autores (Mukamel et al., 1987; Partin et al., 1993b), também confirma a relação direta entre as taxas de subestadiamento e o estadiamento clínico. Estadiamentos clínicos iniciais (T1a, T1b e T1c) têm taxas de subestadiamento menores (47,4 %) e

estadiamentos clínicos mais avançados (T2a, T2b e T2c) têm taxas de subestadiamento maiores (66,7 %).

Quando interpretamos os resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais de todos os pacientes, observamos que a maioria dos parâmetros por nós analisados, com exceção da idade e das graduações de Gleason, apresentou médias maiores do que as encontradas nos estudos de Arcangeli et al. e Sebo et al. (Arcangeli et al., 1998; Sebo et al., 2000). No entanto, temos que ressaltar que estes dois estudos também analisaram pacientes pertencentes a programas de rastreamento do câncer de próstata, o que, em parte, justificam estes menores níveis nas médias dos parâmetros clínicos e laboratoriais. Em relação ao toque retal, Arcangeli et al. constataram que apenas 15,7 % dos pacientes apresentaram exame suspeito para câncer, ao passo que em nosso estudo o exame foi positivo em 61,2 % dos pacientes. Freedland et al. (Freedland et al., 2003) fizeram uma análise temporal das medidas de alguns parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes submetidos à prostatectomia radical de 1988 a 2002 e constataram que com o passar dos anos realmente está ocorrendo um aumento no número de tumores com estádios mais baixos e os pacientes estão sendo diagnosticados cada vez mais jovens e com níveis de PSA cada vez menores, o que faz com que a média dos valores destes parâmetros diminua. No entanto, em relação às graduações de Gleason, tanto das biópsias quanto das peças cirúrgicas, está ocorrendo um aumento provavelmente relacionado, segundo o autor, a um maior número de tumores com alto grau.

Ao avaliarmos as médias dos parâmetros clínicos e laboratoriais do subgrupo de pacientes com doença intraprostática versus pacientes com doença extraprostática, observamos que com exceção da idade, do número de sextantes positivos na biópsia (BX-SEXTANTES POSITIVOS), da graduação histopatológica de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) e do toque retal, todos os demais parâmetros apresentaram valores significativamente maiores nos pacientes com doença extraprostática. Resultados muito semelhantes aos de outros autores (Cornud et al., 2002; Sebo et al., 2000; Zlotta et al., 1998), com exceção em relação à graduação de Gleason da biópsia (BX-GLEASON) onde estes pesquisadores identificaram diferença significativa, e em relação ao número de sextantes positivos na biópsia (BX-SEXTANTES POSITIVOS) onde Cornud et al. também observaram diferença significativa.

Em relação às médias determinadas pelos nomogramas de Partin e Kattan, apesar de observarmos valores significativamente menores de K-DIP (Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Kattan) e P-DIP (Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Partin) em pacientes com doença extraprostática, não foram encontrados na literatura outros trabalhos que fizessem esta análise para permitir uma comparação com os nossos resultados.

Quando avaliamos os pacientes em relação à doença intracapsular versus doença extracapsular observamos que não houve diferença significativa entre as médias dos parâmetros analisados somente em relação à idade e ao toque retal, todos os demais parâmetros

apresentaram diferença estatisticamente significativa, o que confirma os nossos achados e os de outros autores em relação ao comprometimento extraprostático, descritos anteriormente.

No entanto, quando comparamos doença com comprometimento das vesículas seminais e doença sem comprometimento das vesículas seminais, observamos que todos os parâmetros analisados apresentam médias maiores quando as vesículas estavam comprometidas, no entanto, grande parte destas diferenças não foi considerada estatisticamente significativa. Este fato pode ser explicado pelo número menor de pacientes com comprometimento das vesículas seminais e pela pequena amostra do nosso grupo de estudo.

Diversos autores já chamaram a atenção para a discrepância entre os valores de Gleason obtidos na biópsia e os valores obtidos na peça cirúrgica encontrada no nosso estudo (Cookson et al., 1997; Noguchi et al., 2001; San Francisco et al., 2003). A concordância entre a graduação da biópsia e da peça cirúrgica varia bastante (31,0 % a 67,0 %), sendo que as maiores diferenças foram observadas em paciente com tumores de baixo grau (bem diferenciados). Além disso, estes valores são diretamente influenciados pelo número de fragmentos obtidos em cada biópsia (quanto maior o número de fragmentos menor a diferença) e pelo tempo decorrido entre a realização da biópsia e a análise da peça cirúrgica (quanto menor o tempo, menor a diferença).

Diante do grande número de pacientes subestadiados clinicamente e da necessidade de não se privar pacientes com tumores

localizados de um possível tratamento cirúrgico definitivo e curativo, necessitamos de um método de estadiamento pré-operatório capaz de diminuir respectivamente tanto o número de falsos negativos (altos valores de sensibilidade e valores preditivos negativos), quanto o número de falsos positivos (altos valores de especificidade e valores preditivos positivos), ou seja, um método que apresente os maiores valores de acurácia.

Em nossa pesquisa, o método ressonância magnética, quando comparado com todos os outros parâmetros analisados de forma isolada, independentemente dos níveis de corte adotados, apresentou os maiores valores de acurácia no estadiamento local do câncer de próstata. Quando avaliamos a acurácia da ressonância magnética na avaliação de doença intraprostática x doença extraprostática (73,5 %), doença intracapsular x doença extracapsular (81,6 %) e comprometimento ou não das vesículas seminais (77,6 %), nossos resultados foram muito semelhantes aos de outros autores (Cornud et al., 2002; Hricak et al., 1994; Nakashima et al., 2004; Yu et al., 1997) que se utilizaram das mesmas técnicas por nós empregadas, e obtiveram acurácia que variaram de 75,8 a 76,0 % na previsão de doença extraprostática, 62,0 a 81,0 % na previsão de doença extracapsular e de 89,0 a 94,7 % na previsão de comprometimento das vesículas seminais. Em relação à especificidade e ao valor preditivo positivo, nossos resultados também foram semelhantes aos destes autores. Deve ser feita uma ressalva em relação ao comprometimento das vesículas seminais onde a acurácia da ressonância magnética foi menor do que as observadas, fato este que pode ser corrigido com a adoção de sinais de

comprometimento das vesículas seminais pela ressonância magnética mais específicos para se considerar o comprometimento das mesmas, diminuindo o número de falsos positivos.

Assim sendo, caso o exame de ressonância magnética fosse utilizado neste grupo de pacientes com o intuito de se prever o estadiamento local do câncer de próstata, observaríamos uma redução no número de falsos negativos de 65,5 % (29 para 10) em relação à doença extraprostática, de 72,0 % (25 para 7) em relação à doença extracapsular e de 75,0 % (16 para 4) em relação ao comprometimento das vesículas seminais, correspondendo respectivamente a subestadiamento de 34,5 %, 28,0 % e 25,0 %. No entanto, 3 (três) pacientes classificados pela ressonância magnética com doença extraprostática, 2 (dois) com doença extracapsular e 7 (sete) com comprometimento das vesículas seminais não apresentariam estas alterações quando comparados com o resultado anatomopatológico, ou seja, seriam superestadiados (falsos positivos) pelo método. Este número de falsos positivos com comprometimento das vesículas seminais, também seria reduzido com a adoção de sinais mais específicos para se considerar o comprometimento das vesículas seminais através da ressonância magnética.

Apesar disto, a ressonância magnética ainda apresenta melhores conjuntos de valores de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo, do que a grande maioria dos parâmetros analisados isoladamente.

As performances de todos os parâmetros clínicos e laboratoriais podem ser interpretadas de forma dinâmica nas tabelas 8, 10 e 12, e desta maneira serem comparadas com os principais trabalhos publicados que analisaram estes dados (Cornud et al., 2002; Partin et al., 1997; Sebo et al., 2000; Zlotta et al., 1998). Os nossos resultados não apresentaram grandes variações em relação a eles.

Especial atenção deve ser dada ao exame ultra-sonográfico endorretal com Doppler. Nossos resultados apresentaram especificidade (73,7 %) e valor preditivo positivo (86,7 %) menores do que as obtidos por Sauvain et al. (Sauvain et al., 2003) para este método (94,4 % e 88,9 % respectivamente), no entanto, este autor usou um único sinal de extensão extracapsular, a presença de vasos cruzando a cápsula prostática, que apesar de não ter sido avaliado por nós, parece ser um bom previsor de extensão extraprostática e merece ser investigado em futuros trabalhos, uma vez que este valor de especificidade e este valor preditivo positivo diminuiriam em muito o número de falsos positivos.

Quando avaliamos agora os diferentes parâmetros levando em consideração os níveis de corte por nós adotados, observamos que em relação ao comprometimento extraprostático o método mais sensível (86,2 %) foi a DPSA-RM maior que 15,0 %, o método mais específico (85,0 %) e com maior valor preditivo positivo (86,4 %) foi a ressonância magnética e o método com o maior valor preditivo negativo (68,8 %) foi a DPSA-US maior que 20,0 %.

Em relação ao comprometimento extracapsular o método mais sensível (79,2 %) foi BX-SEXTANTES POSITIVOS maior que 2, o método mais específico (95,8 %) foi BX-GLEASON maior que 7(3+4), o método com maior valor preditivo positivo (90,0 %) foi a ressonância magnética e o método com o maior valor preditivo negativo (75,9 %) também foi a ressonância magnética.

Em relação ao comprometimento das vesículas seminais o método mais sensível (75,0 %) foi a ressonância magnética, o método mais específico (97,0 %) foi P-VS maior que 15 %, o método com maior valor preditivo positivo (66,7 %) foi P-VS e o método com o maior valor preditivo negativo (86,7 %) foi a ressonância magnética.

No entanto, pelo fato de instrumentos para tomadas de decisões baseados em análises de regressão logística utilizando múltiplos fatores de forma combinada terem maior acurácia do que qualquer método de estadiamento clínico empregado isoladamente (O'Dowd et al., 1997), optamos por realizar uma análise com esta finalidade, para identificar o conjunto de parâmetros, por nós estudado, capaz de melhor predizer o estadiamento patológico final.

Em relação ao comprometimento extraprostático a análise de regressão logística contemplou as variáveis ressonância magnética ($p = 0,015$) e DPSA-US ($p = 0,049$). Em relação à presença de doença extracapsular, o modelo de regressão logística contemplou as variáveis ressonância magnética ($p = 0,004$), PSA total (PSAT) ($p = 0,100$) e a porcentagem de fragmentos positivos na biópsia (BX-% FRAG. POSITIVOS)

($p = 0,010$) e em relação ao comprometimento das vesículas seminais os parâmetros contemplados foram a ressonância magnética ($p = 0,023$) e a DPSA-US ($p = 0,356$). Apesar de alguns parâmetros apresentarem níveis descritivos maiores que 0,050, estas variáveis foram empregadas na análise por melhorar o resultado global.

Cornud et al. (Cornud et al., 2002) fizeram uma análise muito semelhante à nossa em relação ao comprometimento extraprostático e obtiveram como previsores mais significantes a ressonância magnética ($p = 0,00000002$), mais de 1 (um) sextante envolvido na biópsia ($p = 0,00005$) e PSAT maior que 10 ng/mL ($p = 0,007$). D'amico et al. (D'Amico et al., 1995) fizeram a mesma análise em relação à extensão extracapsular e ao comprometimento das vesículas seminais e obtiveram como principais previsores a ressonância magnética ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$ respectivamente), o PSA ($p = 0,0001$ e $p = 0,0096$ respectivamente) e o escore de Gleason ($p < 0,0001$ e $p = 0,012$ respectivamente).

Nosso modelo contemplou em relação ao comprometimento extraprostático, a ressonância magnética, corroborando os achados destes autores, e a DPSA-US, que não foi avaliada por eles. No entanto, este último parâmetro tem relação com os níveis de PSA e teoricamente é até mais específico em relação ao câncer, mas precisa de outras investigações para ter confirmado o seu valor. Em relação ao comprometimento extracapsular os nossos resultados contemplaram a ressonância magnética, o PSAT e a porcentagem de fragmentos positivos na biópsia (BX-% FRAG. POSITIVOS), ao passo que o estudo em análise contemplou a ressonância

magnética, o PSA e a graduação histopatológica de Gleason. E em relação ao comprometimento das vesículas seminais nossos resultados também confirmaram a ressonância magnética, mas não contemplaram o PSA e a graduação histopatológica de Gleason, como no estudo de D'amico et al.

Ou seja, um futuro trabalho em nosso meio, com maior número de pacientes, talvez contemple mais parâmetros com significância estatística e possa, neste sentido, equalizar nossos resultados com os da literatura.

Além disto, Cornud et al. realizaram uma interessante análise onde avaliaram os fatores previsores de um exame de ressonância magnética positivo, obtendo como resultado a presença de 3 (três) ou mais fragmentos positivos na biópsia, o toque retal positivo e o PSAT maior que 10 ng/mL como significativos. Ou seja, estes resultados podem selecionar pacientes candidatos à realização de ressonância magnética, que pelo fato de ser um método caro e pouco acessível em nosso meio, deve se indicado com propriedade.

Análises multivariadas realizadas por diversos autores utilizando diversos parâmetros clínicos e laboratoriais, mas que não incluíram a ressonância magnética no estudo, obtiveram o número de fragmentos positivos na biópsia, o PSA e a graduação de Gleason como os principais previsores do estadiamento (Narayan et al., 1995; Presti et al., 1998; Ravery et al., 1994; Sebo et al., 2000). Sendo que no estudo de Ravery et al. (Ravery et al., 1994), assim como no nosso, a DPSA foi considerada um previsor com significância.

Até o momento, nenhum trabalho na literatura tinha comparado um número tão grande de parâmetros capazes de fazer a previsão do estadiamento local do câncer de próstata, incluindo nesta análise os resultados do exame de ultra-som endorretal com Doppler de amplitude e da ressonância magnética com bobina endorretal. Nosso estudo apesar de contemplar a ressonância magnética como principal previsor no estadiamento final do câncer de próstata, reconhece o valor dos outros métodos, especialmente os relacionados aos resultados das biópsias, os nomogramas e o exame de ultra-som endorretal.

Nossa pesquisa, apesar de ter utilizado criteriosa metodologia, foi realizada com um número pequeno de pacientes e seus resultados devem ser interpretados em relação ao grupo estudado. Alguns detalhes metodológicos discutidos a seguir podem ser aprimorados e devem ser considerados na interpretação dos resultados.

A metodologia de análise utilizada em relação ao resultado anatomopatológico final, o “padrão-ouro” por nós adotado, foi a avaliação segmentar da próstata, sextante por sextante, com um mínimo de 4 (quatro) e um máximo de 6 (seis) fragmentos correspondentes a cada uma destas regiões. No entanto, o método ideal de análise da próstata seria sua avaliação completa através de cortes axiais contíguos desde o ápice até as vesículas seminais (*“whole-mount”*). Apesar de não ser considerado essencial para uma análise acurada das prostatectomias radicais, este método é particularmente eficiente para avaliação da cápsula prostática e facilita o reconhecimento das estruturas anatômicas (Patriarca et al., 2001).

Pequenos focos de extensão extracapsular teoricamente poderiam passar despercebidos com o método por nós utilizado e com isso teríamos falsos negativos. Por outro lado, algumas lesões causadas à cápsula prostática durante a dissecação e manipulação da mesma, poderiam levar ao falso diagnóstico de extensão extraprostática sem que na realidade o tumor estivesse fora da cápsula originalmente, ou seja, neste caso teríamos falsos positivos. A técnica “*whole-mount*” e uma dissecação e manipulação cuidadosa da peça cirúrgica poderiam diminuir em muito este tipo de erro.

Em relação ao comprometimento extracapsular, talvez devesse ser feito uma diferenciação em relação ao comprometimento extracapsular microscópico e macroscópico, tanto da próstata quanto das vesículas seminais, uma vez que a evolução clínica e os resultados dos métodos de imagens destes pacientes são diferentes. Com isso o número de subestadiamentos pelos métodos de imagem em pacientes com doença macroscópica seria reduzido. Outra maneira de aumentar a especificidade dos métodos de imagem nesta análise seria a exclusão de sinais indiretos de comprometimento da cápsula e das vesículas seminais.

O comprometimento linfonodal baseado exclusivamente na mensuração dos seus diâmetros através dos métodos de imagem, apesar de não ter sido objeto de estudo do nosso trabalho, não é capaz de prever com certeza o comprometimento dos mesmos. No entanto, a avaliação de comprometimento linfonodal através da ressonância magnética utilizando-se de um novo contraste superparamagnético linfotrófico a base de nanopartículas de ferro (ferumoxtran-10) apresentou excelentes resultados

de acurácia, sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e parece ser um método bastante promissor (Harisinghani et al., 2003; Harisinghani et al., 2004). Futuros trabalhos talvez devessem incluir esta análise durante o estudo do estadiamento prostático, no entanto, este tipo de contraste ainda não está disponível para utilização clínica.

Apesar da ressonância magnética ter apresentado os melhores valores de acurácia no estadiamento do câncer prostático, sua sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo ainda não são altas o suficiente para justificarem sua utilização disseminada. Deste modo, todos os outros métodos pré-operatórios devem ser empregados de maneira criteriosa, obtendo-se de cada um deles o maior número de informações possíveis em relação ao estadiamento.

Em nossa opinião, já durante o primeiro contato com os pacientes com suspeita ou com diagnóstico confirmado do câncer de próstata, as informações passam a ter grande valor para o futuro estadiamento da neoplasia. Os resultados laboratoriais e do exame de toque retal e as suspeitas do médico do paciente, repassadas ao médico que realizará as biópsias, podem direcionar a realização das mesmas, inclusive com retirada de amostras dos tecidos periprostáticos e das vesículas seminais que, caso sejam positivas, poderão direcionar o manejo deste pacientes e evitar a realização de exames desnecessários (Kravchick et al., 2003). A partir deste ponto os métodos de imagem podem passar a ser considerados em pacientes selecionados.

A ressonância magnética endorretal, hoje associada à espectroscopia de prótons, tem mostrado excelentes resultados de sensibilidade e especificidade na localização do câncer de próstata em relação à ressonância magnética endorretal convencional, com grande potencial de utilização no estadiamento do câncer de próstata. Os constantes avanços observados na área de diagnóstico por imagem, a cada dia dispondo de novos métodos capazes de aprimorar o estudo do estadiamento do câncer de próstata, tais como o estudo perfusional, as imagens de difusão e o uso de aparelhos de alto campo magnético, podem ser objetos de análise em futuros trabalhos.

6. Conclusões

1) As taxas de subestadiamento clínico pré-operatório dos pacientes com tumores classificados pelo exame anatomopatológico final pós-operatório como tumores extraprostáticos, extracapsulares e com comprometimento das vesículas seminais, ainda estão elevadas.

Existe uma relação direta entre as taxas de subestadiamento e o estadiamento clínico. Estadiamentos clínicos iniciais têm taxas de subestadiamento menores e estadiamentos clínicos mais avançados têm taxas de subestadiamento maiores.

1a) As médias dos parâmetros clínicos e laboratoriais do subgrupo de pacientes com doença extraprostática são maiores do que as médias dos pacientes com doença intraprostática.

1b) Em relação à doença intracapsular versus doença extracapsular observamos também que os pacientes com doença extracapsular tinham parâmetros com médias maiores.

1c) Quando comparamos doença com comprometimento das vesículas seminais e doença sem comprometimento das vesículas seminais,

observamos que todos os parâmetros analisados apresentaram médias maiores quando as vesículas estavam comprometidas.

2) O método ressonância magnética, quando comparado com todos os outros parâmetros analisados de forma isolada, independentemente dos níveis de corte adotados apresentou os maiores valores de acurácia na discriminação de doença intraprostática x doença extraprostática (73,5 %), doença intracapsular x doença extracapsular (81,6 %) e comprometimento ou não das vesículas seminais (77,6 %).

Levando em consideração os níveis de corte adotados para comparação entre os métodos de estadiamento observamos que:

2a) Em relação ao comprometimento extraprostático o método mais sensível (86,2 %) foi a densidade de PSA calculada pela ressonância magnética maior que 15,0 %, o método mais específico (85,0 %) e com maior valor preditivo positivo (86,4 %) foi a ressonância magnética e o método com o maior valor preditivo negativo (68,8 %) foi a densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som maior que 20,0 %.

2b) Em relação ao comprometimento extracapsular o método mais sensível (79,2 %) foi o número de sextantes positivos na biópsia maior que 2, o método mais específico (95,8 %) foi graduação histopatológica de

Gleason da biópsia maior que 7(3+4), o método com maior valor preditivo positivo (90,0 %) e negativo (75,9 %) foi a ressonância magnética.

2c) Em relação ao comprometimento das vesículas seminais o método mais sensível (75,0 %) foi a ressonância magnética, o método mais específico (97,0 %) foi a probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Partin maior que 15 %, o método com maior valor preditivo positivo (66,7 %) também foi a probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Partin e o método com o maior valor preditivo negativo (86,7 %) foi a ressonância magnética.

3) A análise de regressão logística contemplou o conjunto de parâmetros: ressonância magnética e densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som, como melhores previsores do comprometimento extraprostático. Em relação à presença de doença extracapsular, o modelo de regressão logística contemplou as variáveis: ressonância magnética, PSA total e porcentagem de fragmentos positivos na biópsia; e em relação ao comprometimento das vesículas seminais os parâmetros contemplados também foram: a ressonância magnética e a densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som.

3a) Pacientes com resultado de ressonância magnética positivo têm 7,58 vezes mais chance de ter comprometimento extraprostático, 15,19 vezes mais chance de ter comprometimento extracapsular e 6,38 vezes mais chance de comprometimento das vesículas seminais em relação aos pacientes com resultado de ressonância magnética negativo.

7. Anexos

7.1. ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Previsão pré-operatória do estadiamento local do câncer prostático: análise multifatorial baseada em parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem por ressonância magnética e ultrassonografia.

PESQUISADOR: **Dr. Daniel Miranda Ferreira**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Pesquisador** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **90926**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Instituto de Radiologia - INRAD**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒
RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos.

III - EXPLICAÇÕES AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

Ao assinar este formulário você estará concordando em participar da pesquisa que lhe será explicada abaixo:

Esta pesquisa utilizará a ressonância magnética e o exame de ultra-som endorretal para estudar a próstata. A próstata é uma glândula em forma de noz localizada debaixo da bexiga responsável pela produção de uma parte do líquido liberado durante a ejaculação. Durante a vida e principalmente depois dos 65 anos de idade podem aparecer tumores dentro da próstata. Dependendo do tamanho destes tumores será escolhido um tipo de tratamento para o paciente.

O objetivo desta pesquisa é avaliar, através da ressonância magnética e do exame de ultra-som endorretal, o tamanho do tumor e as estruturas que estão encostadas no tumor para planejar melhor o tratamento de cada paciente.

A ressonância magnética já é utilizada para o exame da próstata em diversos países. Para avaliar a próstata é necessário introduzir pelo canal das fezes uma haste arredondada com cerca de 1,5 cm de diâmetro, que ficará bem perto da próstata, semelhante à usada durante o exame de ultra-som endorretal que você já realizou para fazer as biópsias, porém não será realizada biópsia novamente. Esta haste será protegida com preservativo (camisinha) e lubrificada com gel anestésico antes da introdução no canal das fezes. Depois da colocação da haste no canal, o paciente ficará deitado em uma mesa de barriga para cima e será colocado dentro do aparelho de ressonância magnética para realização do exame.

O aparelho de ressonância magnética é um grande tubo onde o paciente ficará durante o exame. Antes de começar o exame será injetado um remédio (Buscopam) na veia para evitar que o movimento do intestino atrapalhe o exame. Quando o exame estiver sendo realizado o

paciente escutará um barulho alto. Durante este barulho estarão sendo adquiridas as imagens da próstata, para isso é importante que o paciente não se mexa e não faça contrações com o canal das fezes. Para proteção será fornecido ao paciente um protetor de ouvidos.

A ressonância magnética não usa radiação e o exame dura em média 50 minutos. Durante o exame o paciente estará sendo observado durante todo o tempo e poderá comunicar-se com o médico que estará acompanhando o exame por meio de microfones, em caso de problemas. Não podem realizar este tipo de exame os pacientes que têm marcapasso, cliques de aneurismas cerebrais, próteses de ouvidos ou próteses metálicas recentes. Como há uma entrevista antes de fazer o exame, se você tiver qualquer dúvida é só perguntar ao enfermeiro ou ao médico. O paciente não pode entrar com nada de metal no interior do aparelho de ressonância, tais como moedas, cliques de papel, tesouras, canetas, cartões de créditos, relógios, etc.

O exame de ultra-som endorretal será realizado dois dias após o exame de ressonância magnética, o exame será do mesmo jeito que você fez quando realizou as biópsias, no entanto, desta vez somente será realizado o exame da próstata, sem biópsia. Este exame será realizado também para avaliar o tamanho do tumor e as estruturas que estão encostadas no tumor para planejar melhor o tratamento de cada paciente.

O principal objetivo que poderá ser obtido com esta pesquisa será a escolha do melhor tratamento para cada paciente, permitindo programar melhor cada cirurgia e evitar complicações como impotência sexual e perda de urina sem controle (incontinência urinária), além disso será feita uma comparação entre a ressonância magnética, os exames de ultra-som endorretal, os exames de sangue e as biópsias que você já fez, que estão no seu prontuário médico, para verificar qual deles é o melhor.

IV – GARANTIAS AO PACIENTE QUE SERÁ SUBMETIDO À PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da sua assistência e ao seu tratamento.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Daniel Miranda Ferreira

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – Setor de Ressonância Magnética – Tel: (11) 3069-7095

Email: damife@hotmail.com - Celular: (11) 9679-0111.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de _____ .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

7.2. ANEXO B – ANATOMIA ZONAL DA PRÓSTATA

A anatomia zonal baseada em achados histológicos definida por McNeal (McNeal, 1981a; McNeal, 1981b) é a atualmente empregada. A próstata é histologicamente composta de elementos glandulares e não glandulares. Os principais elementos não glandulares são o estroma fibromuscular anterior e a uretra prostática. Os elementos glandulares são formados por componentes internos e externos. O componente interno (glândula interna) é formado pelo tecido glandular periuretral e pela zona de transição, e o componente externo (glândula externa) é formado pela zona central e pela zona periférica.

O tecido glandular periuretral localiza-se na camada submucosa da uretra proximal, respondendo por menos de 1,0 % do tecido glandular prostático. A zona de transição envolve as porções anterior e posterior da uretra proximal e responde por cerca de 5,0 % do tecido glandular. A zona central envolve a uretra proximal, o tecido glandular periuretral e a zona de transição, formando a maior parte do tecido glandular da base prostática, correspondendo à cerca de 25,0 % do volume glandular. A zona periférica é o maior componente glandular da próstata, responde por 70,0 % do seu volume, envolve os três componentes anteriores e responde pela quase totalidade do tecido glandular que envolve a uretra distal (Figura 4).

Figura 4 – Diagrama da anatomia zonal da próstata

Secções sagital (A) e axiais (B) da próstata, de acordo com os respectivos níveis de corte (reproduzido com autorização do autor*).

Em relação às diferenças clínico-patológicas entre as porções da próstata, 70,0 % dos adenocarcinomas originam-se na zona periférica, 20,0 % na zona de transição e 10,0 % na zona central. A HBP envolve a zona de transição na grande maioria das vezes.

A zona de transição torna-se progressivamente maior com a idade devido à hiperplasia até comprimir a zona central, passando a responder pela maior parte do volume prostático. Por esse motivo a zona central pode ser inaparente nos exames de imagem devido ao grau de hiperplasia da zona de transição. Em homens jovens a zona central é responsável pelo maior parte do volume da glândula central e em indivíduos com hiperplasia prostática a zona de transição passa a ser a responsável pela maior parte do volume da glândula central.

*.Prando A, Prando D, Caserta NMG, Bauab Jr T. Próstata e vesículas seminais. In: *Urologia: Diagnóstico por imagem*. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 299-346.

Entre a zona de transição hiperplásica e a zona periférica existe uma pseudocápsula (cápsula cirúrgica), facilmente identificada pelos métodos de imagem, que permite um plano de clivagem cirúrgico para enucleação da porção hiperplásica da glândula.

Sob o ponto de vista radiológico, devido à dificuldade em se individualizar cada componente isoladamente, utilizamos a cápsula cirúrgica para delimitar duas subdivisões da glândula prostática, a zona periférica e a glândula central, esta última formada pela glândula interna, que por sua vez é composta pelo tecido glandular periuretral e pela zona de transição, mais a zona central.

Ao exame ultra-sonográfico endorretal a zona periférica da próstata apresenta ecogenicidade aumentada de forma homogênea em relação à ecogenicidade difusamente heterogênea com nodulações e focos hiperecogênicos da glândula central, determinada pelos nódulos de hiperplasia, cistos, calcificações e depósitos de corpos amiláceos. Ao estudo Doppler a zona periférica apresenta fluxo discreto ou praticamente ausente em relação à vascularização aumentada da glândula central. A maioria dos tumores aparece como áreas hipoecogênicas no interior da zona periférica (Figura 5).

Figura 5 – Imagens do exame de ultra-som endorretal com Doppler demonstrando as características anatômicas normais e patológicas da próstata em diferentes pacientes.

A - corte axial da próstata demonstrando a ecogenicidade aumentada de forma homogênea da zona periférica (setas amarelas) em relação à ecogenicidade difusamente heterogênea com nodulações e focos hiperecogênicos da glândula interna (setas azuis). O estroma fibromuscular anterior (seta branca) e a cápsula verdadeira (cabeça de seta branca).

B - corte axial da próstata demonstrando área hipoeecogênica anormal na região basal da zona periférica esquerda correspondendo a foco tumoral (cabeças de seta rosa).

C - corte axial da próstata associado ao uso do Doppler de amplitude demonstrando área hipoeecogênica hipervascularizada na região basal da zona periférica direita (cabeça de seta rosa), correspondendo a foco tumoral, e o fluxo discreto ou praticamente ausente da zona periférica em relação à vascularização aumentada da glândula central.

Em condições normais a zona periférica da próstata apresenta hipersinal homogêneo nas seqüências de ressonância magnética ponderadas em T2, em relação ao aspecto heterogêneo multinodular associado a áreas císticas da glândula central, decorrentes do aparecimento da HBP em pacientes de maior idade. Nas seqüências ponderadas em T1 não é observada uma adequada distinção entre as porções da próstata, no entanto, esta seqüência de pouco interesse no estudo anatômico da próstata, é utilizada para avaliar os feixes neurovasculares e a presença de hemorragia intraprostática. A maioria dos focos de tumor aparece nas imagens ponderadas em T2 eco de spin rápido como lesões com hipossinal dentro da área normal de hipersinal da zona periférica (Figura 6).

Figura 6 – Imagens de ressonância magnética com bobina endorretal demonstrando as características anatômicas normais e patológicas da próstata em diferentes pacientes

A - corte axial ponderado em T2 eco de spin rápido demonstrando o aspecto normal da próstata: cápsula verdadeira (setas azuis), cápsula cirúrgica (setas amarelas), zona periférica com hipersinal homogêneo característico entre as duas cápsulas e estroma fibromuscular anterior (seta branca).

B - corte axial ponderado em T1 eco de spin demonstrando o aspecto normal da próstata, onde não se verifica separação entre a zona periférica e a glândula central. Feixes neurovasculares (setas verdes).

C e D - cortes axiais ponderados em T2 eco de spin rápido demonstrando aspecto alterado da zona periférica onde são observadas lesões mal definidas com hipossinal em T2 substituindo o hipersinal característico da zona periférica normal (cabeças de seta rosa). Aspecto heterogêneo da glândula central devido aos nódulos de HPB (seta marrom).

O estroma fibromuscular anterior, que corresponde ao limite anterior da próstata e a cápsula anatômica ou cápsula verdadeira, que corresponde a uma camada fibromuscular descontínua que circunda a

próstata, aparecem hipoecogênicos ao exame ultra-sonográfico e com marcado hipossinal nas seqüências de ressonância magnética ponderadas em T1 e T2 (Figuras 5 e 6).

Os feixes neurovasculares, que compreendem os nervos cavernosos e as artérias e veias capsulares da próstata, localizam-se póstero-lateralmente à próstata, na gordura periprostática. Ao exame ultra-sonográfico são estruturas tubulares hipoecogênicas em meio à gordura periprostática hiperecogênica, e à ressonância magnética têm hipossinal nas seqüências ponderadas em T1 e T2, circundados pelo hipsinal da gordura periprostática (Figuras 5 e 6).

As vesículas seminais localizam-se junto à superfície póstero-superior da próstata e correspondem a um divertículo longo e espiralado junto à porção terminal do ducto deferente. Ao exame ultra-sonográfico endorretal são simétricas, hipoecogênicas com múltiplas saculações de aspecto serpiginoso (Figura 7). À ressonância magnética apresentam hipossinal ou médio sinal nas seqüências ponderadas em T1. Em T2 o fluido intravesicular tem hipsinal e as paredes vesiculares sinal de baixa intensidade. As ampolas dos ductos deferentes localizadas junto às porções mais centrais das vesículas seminais de cada lado, têm aspecto semelhante às vesículas seminais e, em alguns casos, podem ter as paredes espessadas, simulando infiltração tumoral do colo das vesículas seminais (Figura 8).

Figura 7 – Imagens do exame de ultra-som endorretal demonstrando as características anatômicas normais e patológicas das vesículas seminais em diferentes pacientes

A - corte axial demonstrando as vesículas seminais simétricas, hipoeecogênicas com múltiplas saculações de aspecto serpiginoso (setas verdes) e os ductos deferentes (setas amarelas).

B - cortes oblíquos das vesículas seminais demonstrando a assimetria, a irregularidade dos contornos e a hipoeecogenicidade da vesícula seminal esquerda (seta azul).

Figura 8 – Imagens de ressonância magnética com bobina endorretal demonstrando as características anatômicas normais e patológicas das vesículas seminais em diferentes pacientes

A - corte axial ponderado em T2 eco de spin rápido demonstrando o aspecto serpiginoso das vesículas seminais (setas azuis). O fluido intravesicular tem hipersinal e as paredes são finas e com hipossinal.

B - corte axial ponderado em T1 eco de spin realizado no mesmo paciente e no mesmo nível da imagem A, demonstrando conteúdo hemorrágico na vesícula seminal direita que apresenta hipersinal em T1 (setas amarelas) e o aspecto normal da vesícula seminal esquerda nesta seqüência (setas verdes).

C - corte axial ponderado em T2 eco de spin rápido demonstrando o acometimento da vesícula seminal esquerda por lesão com hipossinal junto a sua base de implantação na próstata (seta branca).

D - corte axial ponderado em T2 eco de spin rápido demonstrando o acometimento extenso de ambas as vesículas seminais por lesão com hipossinal (setas brancas).

A subdivisão da próstata em sextantes (basal, médio e apical bilateralmente) é uma subdivisão imaginária que não possui limites bem definidos, mas é utilizada para localização das diversas alterações da próstata, a ausência destes limites deve ser considerada quando correlacionamos os resultados dos diversos métodos de imagem com resultados de biópsias ou de peças cirúrgicas.

7.3. ANEXO C – RESULTADOS DE TODOS OS PARÂMETROS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E DE IMAGEM ANALISADOS

PACIENTE	IDADE	PSAT	DPSA-US	DPSA-RM	TOQUE RETAL	TNM-C	BX-SEXTANTES POSITIVOS	BX-% FRAG. POSITIVOS	BX-GLEASON	US-EXTRA-PROSTÁTICA	US-EXTRA-CAPSULAR	US-VESÍCULAS	US-ESTADIAMENTO	RM-EXTRA-PROSTÁTICA	RM-EXTRA-CAPSULAR	RM-VESÍCULAS	RM-ESTADIAMENTO	K(DIP)	K(DEC)	K(VS)	P(DIP)	P(DEC)	P(VS)	AP-GLEASON	AP-EXTRA-PROSTÁTICA	AP-EXTRA-CAPSULAR	AP-VESÍCULAS	AP-ESTADIAMENTO
1	74	18,6	46,86	42,73	POSITIVO	T2B	3	67	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CNXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	13	51	18	14	47	17	7(4+3)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
2	62	8,9	23,71	21,35	POSITIVO	T2B	4	60	8(4+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CNXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	14	46	24	15	57	19	9(4+5)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
3	54	2,3	-	7,74	POSITIVO	T2B	3	33	5(2+3)	-	-	-	-	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	57	40	3	75	22	2	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX
4	75	26	-	81,87	POSITIVO	T2C	3	57	7(3+4)	-	-	-	-	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	6	37	32	11	42	13	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN1MX
5	62	29	-	131,31	POSITIVO	T2B	2	44	7(4+3)	-	-	-	-	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	5	43	27	9	50	13	8(4+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CNXMX
6	63	3,6	-	4,88	POSITIVO	T2A	1	17	6(3+3)	-	-	-	-	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	64	34	2	71	27	2	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
7	72	2,7	-	7,19	POSITIVO	T2B	3	44	9(5+4)	-	-	-	-	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	24	48	17	25	57	12	9(4+5)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX
8	51	7,4	20,22	26,70	NEGATIVO	T1C	2	38	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	67	30	2	75	23	2	7(3+4)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
9	66	8,8	23,21	22,42	NEGATIVO	T1C	3	38	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	67	30	2	75	23	2	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2AN0MX
10	75	7,7	19,95	20,65	NEGATIVO	T1C	2	20	5(3+2)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	71	27	2	75	23	2	5(3+2)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
11	50	12,8	55,68	64,47	NEGATIVO	T1C	6	100	7(4+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	35	45	12	37	43	12	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
12	57	6,9	21,31	20,19	POSITIVO	T2C	6	100	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3ANXMX	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN1MX	43	46	6	46	46	5	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3BN0MX
13	67	4,7	10,82	12,55	NEGATIVO	T1C	1	17	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T1CNXMX	PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	T3CN0MX	78	21	1	80	19	1	6(3+3)	PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	T3CN0MX
14	73	11,5	22,90	24,43	POSITIVO	T2A	2	33	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	38	52	5	42	47	6	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3BN0MX
15	67	3,5	16,28	21,39	POSITIVO	T2A	3	44	7(4+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3ANXMX	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX	47	45	6	50	41	7	7(4+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2AN0MX
16	74	24,7	39,41	34,33	NEGATIVO	T1C	2	17	7(4+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	18	46	22	27	51	11	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
17	58	9	38,55	27,47	NEGATIVO	T1C	3	50	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	67	30	2	75	23	2	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
18	67	42,6	29,05	40,17	POSITIVO	T2C	1	13	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2AN0MX	15	51	17	30	51	6	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T1AN0MX
19	67	6,8	19,92	20,19	POSITIVO	T2A	1	30	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	51	44	3	58	37	4	7(4+3)	PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	T3CN0MX
20	60	6,9	-	19,76	NEGATIVO	T1C	3	50	6(3+3)	-	-	-	-	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	67	30	2	75	23	2	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
21	57	5	-	21,73	POSITIVO	T2A	6	100	6(3+3)	-	-	-	-	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	51	44	3	66	32	1	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3BN0MX
22	72	43	150,58	154,44	POSITIVO	T2C	6	100	7(4+3)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CNXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0M1	6	37	32	7	43	10	9(5+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
23	70	15,9	20,86	20,26	POSITIVO	T2C	4	67	7(4+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	15	45	22	7	43	10	7(4+3)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
24	60	34	67,16	79,08	NEGATIVO	T1C	2	63	7(4+3)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	18	46	22	27	51	11	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX
25	72	2,7	8,20	7,76	POSITIVO	T2B	3	50	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BN0MX	52	43	3	63	34	9	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
26	47	11,1	37,99	44,68	NEGATIVO	T1C	4	67	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	55	38	4	62	33	4	7(3+4)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
27	72	9,6	14,25	54,70	NEGATIVO	T1C	4	63	7(4+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3ANXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	49	40	8	43	47	8	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN1MX
28	66	25,3	146,48	51,68	NEGATIVO	T1C	4	67	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CNXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	35	49	8	62	33	4	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
29	61	2,2	9,94	12,39	POSITIVO	T2A	1	11	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	64	34	2	81	17	1	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX
30	67	12,7	15,43	15,43	POSITIVO	T2C	5	83	7(3+4)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BN1MX	15	45	22	11	42	13	8(3+5)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
31	65	34	127,73	194,28	NEGATIVO	T1C	2	22	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	35	49	8	62	33	4	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX
32	72	4,1	8,93	11,43	POSITIVO	T2A	1	13	7(3+4)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BN0MX	47	45	6	44	46	5	7(3+4)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
33	52	18,2	79,22	74,90	POSITIVO	T2C	4	67	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CNXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	31	50	9	30	51	6	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
34	63	3,2	7,57	7,58	NEGATIVO	T1C	2	50	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	T3CN1MX	78	21	1	84	15	1	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
35	67	17,5	28,06	26,77	NEGATIVO	T1C	2	20	5(3+2)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T1CNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	60	35	3	62	33	4	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
36	71	3,4	6,84	7,75	POSITIVO	T2B	2	25	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2AN0MX	52	43	3	63	34	9	6(3+3)	PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	T3CN0MX
37	65	9,6	24,90	21,34	POSITIVO	T2B	6	100	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	38	52	5	49	44	5	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX
38	68	2,5	8,51	9,36	POSITIVO	T2B	4	54	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T1CNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	52	43	3	63	34	9	5(3+2)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
39	56	22,7	64,40	79,99	POSITIVO	T2C	3	44	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BNXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	15	51	17	30	51	6	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
40	58	5,9	11,86	10,04	POSITIVO	T2B	2	33	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CNXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN1MX	38	52	5	57	39	2	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
41	71	7,5	21,92	20,79	NEGATIVO	T1C	2	25	5(3+2)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T3CN0MX	71	27	2	75	23	2	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
42	73	20,4	35,71	38,88	POSITIVO	T2A	3	44	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	38	52	5	42	47	6	7(3+4)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX
43	58	6,8	32,98	36,42	POSITIVO	T2A	-	-	5(2+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2ANXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	55	41	3	58	37	4	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX
44	46	7,3	22,30	23,22	NEGATIVO	T1C	1	13	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BN0MX	67	30	2	75	23	2	6(3+3)	PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	T3CN0MX
45	70	19,7	57,49	59,77	POSITIVO	T2B	5	75	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CNXMX	PRESENTE	PRESENTE	PRESENTE	T3CN0MX	26	57	7	33	52	8	8(4+4)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3BN0MX
46	73	7,9	10,22	16,19	NEGATIVO	T1C	1	11	4(2+2)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BN0MX	83	15	1	87	13	0	5(3+2)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX
47	63	3,3	10,89	11,47	NEGATIVO	T1B	-	-	6(3+3)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3ANXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	61	35	2	84	15	1	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
48	56	5,4	19,93	26,29	POSITIVO	T2C	3	38	6(3+3)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BNXMX	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX	43	46	6	55	40	2	7(3+4)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2CN0MX
49	72	24	37,14	39,93	POSITIVO	T2A	3	50	8(4+4)	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	T2BNXMX	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3AN0MX	5	37	33	11	52	19	9(4+5)	PRESENTE	PRESENTE	AUSENTE	T3BN0MX

Nota: PSAT = PSA total. DPSA-US = Densidade de PSA calculada pelo exame de ultra-som. DPSA-RM = Densidade de PSA calculada pela ressonância magnética. TNM-C = Estadiamento TNM local baseado nos parâmetros clínicos pré-operatórios. BX-SEXTANTES POSITIVOS = Número de sextantes positivos na biópsia. BX-% FRAG. POSITIVOS = Porcentagem de fragmentos positivos na biópsia. BX-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da biópsia. US-EXTRAPROSTÁTICA = Avaliação da doença extraprostática pelo exame de ultra-som. US-EXTRACAPSULAR = Avaliação da doença extracapsular pelo exame de ultra-som. US-VESÍCULAS = Avaliação do comprometimento das vesículas seminais pelo exame de ultra-som. US-ESTADIAMENTO = Estadiamento TNM baseado no exame de ultra-som. RM-EXTRAPROSTÁTICA = Avaliação da doença extraprostática pela ressonância magnética. RM-EXTRACAPSULAR = Avaliação da doença extracapsular pela ressonância magnética. RM-VESÍCULAS = Avaliação do comprometimento das vesículas seminais pela ressonância magnética. RM-ESTADIAMENTO = Estadiamento TNM baseado na ressonância magnética. K(DIP) = Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Kattan. K(DEC) = Probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Kattan. K(VS) = Probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Kattan. P(DIP) = Probabilidade de doença intraprostática baseada no nomograma de Partin. P(DEC) = Probabilidade de doença extracapsular baseada no nomograma de Partin. P(VS) = Probabilidade de comprometimento das vesículas seminais baseada no nomograma de Partin. AP-GLEASON = Graduação histopatológica de Gleason da peça cirúrgica. AP-EXTRAPROSTÁTICA = Avaliação da doença extraprostática pelo resultado anatomopatológico. AP-EXTRACAPSULAR = Avaliação da doença extracapsular pelo resultado anatomopatológico. AP-VESÍCULAS = Avaliação do comprometimento das vesículas seminais pelo resultado anatomopatológico. AP-ESTADIAMENTO = Estadiamento TNM baseado no resultado anatomopatológico.

8. Referências bibliográficas

ACS. *Cancer facts & figures 2005*. American Cancer Society. National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention. 2005 [cited 2005 17/02/2005]; Available from: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp

Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998;52(5):803-7.

al-Rimawi M, Griffiths DJ, Boake RC, Mador DR, Johnson MA. Transrectal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the estimation of prostatic volume. *Br J Urol* 1994;74(5):596-600.

Arcangeli CG, Humphrey PA, Smith DS, Harmon TJ, Shepherd DL, Keetch DW, Catalona WJ. Percentage of free serum prostate-specific antigen as a predictor of pathologic features of prostate cancer in a screening population. *Urology* 1998;51(4):558-64; discussion 564-5.

Babaian RJ, Dinney CP, Ramirez EI, Evans RB. Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best. *Urology* 1993;41(5):421-5.

Baran GW, Golin AL, Bergsma CJ, Stone TE, Wilson PR, Reichardt BA, Lobert PF, Locke CS. Biologic aggressiveness of palpable and nonpalpable prostate cancer: assessment with endosonography. *Radiology* 1991;178(1):201-6.

Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager GJ, Witjes JA, de LaRosette J, van Der Sanden BP, Huisman HJ, Heerschap A. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3):295-304.

Baroni RH. Estudo comparativo entre ressonância magnética e ultrasonografia com power-Doppler no estadiamento local do câncer prostático: correlação com resultados anátomo-patológicos. [Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.

Bates TS, Gillatt DA, Cavanagh PM, Speakman M. A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation. *Br J Urol* 1997;79(6):927-32.

Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):815-6.

Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, Bartsch G, Horninger W. Complication rate of transrectal ultrasound guided

prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004;171(4):1478-80; discussion 1480-1.

Bloch BN, Rofsky NM, Baroni RH, Marquis RP, Pedrosa I, Lenkinski RE. 3 Tesla magnetic resonance imaging of the prostate with combined pelvic phased-array and endorectal coils; Initial experience(1). *Acad Radiol* 2004;11(8):863-7.

Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17(3):360-79.

Brasch R, Turetschek K. MRI characterization of tumors and grading angiogenesis using macromolecular contrast media: status report. *Eur J Radiol* 2000;34(3):148-55.

Brausi M, Castagnetti G, Dotti A, De Luca G, Olmi R, Cesinaro AM. Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. Over treatment? *J Urol* 2004;172(3):906-8; discussion 908-9.

Brawer MK. The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):899-905.

Brawer MK, Beatie J, Wener MH, Vessella RL, Preston SD, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol* 1993;150(1):106-9.

Canto EI, Shariat SF, Slawin KM. Biochemical staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30(2):263-77.

Carroll PR, Benaron DA, Blackledge G, Coakley FV, D'Amico AV, Higano CS, Iversen P, Kattan M, Nanus DM, Nelson JB, Oh WK, Roach M, 3rd, Sellers WR, Smith MR, McManis MC, Kantoff PW. Third international conference on innovations and challenges in prostate cancer: prevention, detection and treatment. *J Urol* 2003;170(6 Pt 2):S3-5.

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama* 1992;267(16):2215-20.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994a;151(5):1283-90.

Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994b;152(6 Pt 1):2031-6.

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156-61.

Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56(2):255-60.

Chan I, Wells W, 3rd, Mulkern RV, Haker S, Zhang J, Zou KH, Maier SE, Tempny CM. Detection of prostate cancer by integration of line-scan diffusion, T2-mapping and T2-weighted magnetic resonance imaging; a multichannel statistical classifier. *Med Phys* 2003;30(9):2390-8.

Chan JM, Giovannucci EL. Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):82-6.

Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci EL. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *Semin Cancer Biol* 1998;8(4):263-73.

Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC, Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2111-4.

Cho JY, Kim SH, Lee SE. Diffuse prostatic lesions: role of color Doppler and power Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1998;17(5):283-7.

Chodak GW, Wald V, Parmer E, Watanabe H, Ohe H, Saitoh M. Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. *J Urol* 1986;135(5):951-4.

Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Radiographics* 2004;24 Suppl 1:S167-80.

Clinton SK, Giovannucci E. Diet, nutrition, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 1998;18:413-40.

Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. *J Urol* 2003;170(6 Pt 2):S69-75; discussion S75-6.

Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157(2):559-62.

Cornud F, Belin X, Flam T, Chretien Y, Deslignieres S, Paraf F, Casanova JM, Thiounn N, Helenon O, Debre B, Dufour B, Moreau JF. Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequences:

prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1996;77(6):843-50.

Cornud F, Belin X, Piron D, Chretien Y, Flam T, Casanova JM, Helenon O, Mejean A, Thiounn N, Moreau JF. Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions. *Urology* 1997;49(5):709-15.

Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillefond A, Helenon O, Moreau JF. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224(1):203-10.

Cornud F, Hamida K, Flam T, Helenon O, Chretien Y, Thiounn N, Correias JM, Casanova JM, Moreau JF. Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(4):1161-8.

Cury J, Prando A, Billis A, Prando D, Leite KR, Fonseca Filho LL, Caserta N, Ajzen S, Suzigan S, Ortiz V. *Biópsia prostática: padronização*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia - Colégio Brasileiro de Radiologia - Sociedade Brasileira de Patologia; 2003.

D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351(2):125-35.

D'Amico AV, Whittington R, Schnall M, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Schultz D, Wein A. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer* 1995;75(9):2368-72.

Donahue T, Moul J. The current art of prostate needle biopsy. *Contemporary Urology* 2003;15:72-81.

Drago JR, York JP. Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasound in predicting the probability of cancer. *J Surg Oncol* 1992;49(3):172-5.

Egawa S, Arai Y, Tobisu K, Kuwao S, Kamoto T, Kakehi Y, Baba S. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3(4):269-274.

Egawa S, Suyama K, Matsumoto K, Satoh T, Uchida T, Kuwao S, Koshiba K. Improved predictability of extracapsular extension and seminal vesicle involvement based on clinical and biopsy findings in prostate cancer in Japanese men. *Urology* 1998;52(3):433-40.

Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, de la Rosette JJ, Blickman JG, Barentsz JO. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;229(1):248-54.

Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294-302.

Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology* 1992;40(4):346-50.

Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20(3):286-92.

Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001;166(2):402-10.

Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199-202; discussion 202-3.

Feightner JW. Recommendations on secondary prevention of prostate cancer from the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can J Oncol* 1994;4 Suppl 1:80-1.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Version 2.0. IARC CancerBase No. 5. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2004 [cited 2005 17/02/2005]; Available from: <http://www-dep.iarc.fr/dataava/infodata.htm>

Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996;48(3):428-32.

Frauscher F, Klauser A, Halpern EJ, Horninger W, Bartsch G. Detection of prostate cancer with a microbubble ultrasound contrast agent. *Lancet* 2001;357(9271):1849-50.

Freedland SJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, Terris MK. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology* 2003;61(4):736-41.

Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet* 1991;337(8756):1526-9.

Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *Jama* 1995;273(4):289-94.

Garg S, Fortling B, Chadwick D, Robinson MC, Hamdy FC. Staging of prostate cancer using 3-dimensional transrectal ultrasound images: a pilot study. *J Urol* 1999;162(4):1318-21.

Gillatt D, Reynard JM. What is the 'normal range' for prostate-specific antigen? Use of a receiver operating characteristic curve to evaluate a serum marker. *Br J Urol* 1995;75(3):341-6.

Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23(3):273-9.

Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE. Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1905-9.

Goluboff ET, Heitjan DF, DeVries GM, Katz AE, Benson MC, Olsson CA. Pretreatment prostate specific antigen doubling times: use in patients before radical prostatectomy. *J Urol* 1997;158(5):1876-8; discussion 1878-9.

Graefen M, Ohori M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Erbersdobler A, Henke RP, Huland H, Wheeler TM, Slawin K, Scardino PT, Kattan MW. Assessment of the enhancement in predictive accuracy provided by systematic biopsy in predicting outcome for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;171(1):200-3.

Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003;361(9360):859-64.

Han M, Partin AW, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166(2):416-9.

Han M, Walsh PC, Partin AW, Rodriguez R. Ability of the 1992 and 1997 American Joint Committee on Cancer staging systems for prostate cancer to predict progression-free survival after radical prostatectomy for stage T2 disease. *J Urol* 2000;164(1):89-92.

Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(12):1017-24.

Hardeman SW, Causey JQ, Hickey DP, Soloway MS. Transrectal ultrasound for staging prior to radical prostatectomy. *Urology* 1989;34(4):175-80.

Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348(25):2491-9.

Harisinghani MG, Dixon WT, Saksena MA, Brachtel E, Blezek DJ, Dhawale PJ, Torabi M, Hahn PF. MR lymphangiography: imaging strategies to optimize the imaging of lymph nodes with ferumoxtran-10. *Radiographics* 2004;24(3):867-78.

Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(11):917-29.

Henry RY, O'Mahony D. Treatment of prostate cancer. *J Clin Pharm Ther* 1999;24(2):93-102.

Hittelman AB, Purohit RS, Kane CJ. Update of staging and risk assessment for prostate cancer patients. *Curr Opin Urol* 2004;14(3):163-170.

Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-4; discussion 74-5.

Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347(11):781-9.

Hricak H, Dooks GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. *Radiology* 1987;162(2):331-6.

Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW, Onyebuchi CN, Scardino PT. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004;100(12):2655-63.

Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, Weiss J, Narayan P, Carroll PR. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994;193(3):703-9.

Hricak H, Williams RD, Spring DB, Moon KL, Jr., Hedgcock MW, Watson RA, Crooks LE. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141(6):1101-10.

Huch Boni RA, Boner JA, Debatin JF, Trinkler F, Knonagel H, Von Hochstetter A, Helfenstein U, Krestin GP. Optimization of prostate carcinoma staging: comparison of imaging and clinical methods. *Clin Radiol* 1995;50(9):593-600.

Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528-34.

Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L, Salo JO, Taari K, Vehmas T, Tervahartiala P, Rannikko S. Magnetic resonance imaging of prostatic cancer: does detection vary between high and low gleason score tumors? *Prostate* 2000;43(1):43-8.

Ikonen S, Kivisaari L, Tervahartiala P, Vehmas T, Taari K, Rannikko S. Prostatic MR imaging. Accuracy in differentiating cancer from other prostatic disorders. *Acta Radiol* 2001a;42(4):348-54.

Ikonen S, Kivisaari L, Vehmas T, Tervahartiala P, Salo JO, Taari K, Rannikko S. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol* 2001b;42(1):70-3.

INCA. *Câncer de próstata: consenso*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância.; 2002.

INCA. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA; 2003.

Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(6):1503-7.

Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *Jama* 2004;291(22):2713-9.

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789-94.

Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, Peloquin F, Dessureault J, Goyal MS, Begin LR, Elhilali MM. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997;49(1):55-9.

Kier R, Wain S, Troiano R. Fast spin-echo MR images of the pelvis obtained with a phased-array coil: value in localizing and staging prostatic carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(3):601-6.

Kramer SA, Spahr J, Brendler CB, Glenn JF, Paulson DF. Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 1980;124(2):223-5.

Kravchick S, Cytron S, Peled R, Ben-Dor D, Kravchenko Y. Colour Doppler ultrasonography for detecting perineural invasion (PNI) and the value of PNI in predicting final pathological stage: a prospective study of men with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(1):28-31.

Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(4):451-63.

Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996;198(3):795-805.

Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38(2):83-91.

Langer JE. The current role of transrectal ultrasonography in the evaluation of prostate carcinoma. *Semin Roentgenol* 1999;34(4):284-94.

Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):205-10.

Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999;54(3):490-4.

Levrán Z, Gonzalez JA, Diokno AC, Jafri SZ, Steinert BW. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br J Urol* 1995;75(6):778-81.

Lieboss RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eschenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999;85(7):1577-85.

Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996;48(5):757-61.

Liu IJ, Macy M, Lai YH, Terris MK. Critical evaluation of the current indications for transition zone biopsies. *Urology* 2001;57(6):1117-20.

Lorentzen T, Nerstrom H, Iversen P, Torp-Pedersen ST. Local staging of prostate cancer with transrectal ultrasound: a literature review. *Prostate Suppl* 1992;4:11-6.

Lotan Y, Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, McConnell JD, Roehrborn CG. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2209-14.

Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 2002;167(6):2440-2.

Marti-Bonmati L, Graells M, Ronchera-Oms CL. Reduction of peristaltic artifacts on magnetic resonance imaging of the abdomen: a comparative evaluation of three drugs. *Abdom Imaging* 1996;21(4):309-13.

Martin JF, Hajek P, Baker L, Gyllys-Morin V, Fitzmorris-Glass R, Mattrey RR. Inflatable surface coil for MR imaging of the prostate. *Radiology* 1988;167(1):268-70.

McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 1981a;17(Suppl 3):11-6.

McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981b;2(1):35-49.

Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991;67(12):2949-58.

Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1993;72(5):1701-8.

Morote J, Trilla E, Esquena S, Serrallach F, Abascal JM, Id H'Mammed Y, de Torres IM. Value of percent free prostate-specific antigen for the prediction of pathological stage in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Biol Markers* 2002;17(4):239-43.

Morton RA, Steiner MS, Walsh PC. Cancer control following anatomical radical prostatectomy: an interim report. *J Urol* 1991;145(6):1197-200.

Mukamel E, Hanna J, deKernion JB. Pitfalls in preoperative staging in prostate cancer. *Urology* 1987;30(4):318-21.

Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, Mukai M, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004;64(1):101-5.

Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Jr., Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;46(2):205-12.

Naya Y, Fritsche HA, Cheli CD, Stamey TA, Bartsch G, Brawer MK, Childs S, Taneja SS, Lepor H, Partin AW, Sokoll LJ, Chan DW, Babaian RJ. Volume indexes of total, free, and complexed prostate-specific antigen enhance prediction of extraprostatic disease extension in men with nonpalpable prostate cancer. *Urology* 2003;62(6):1058-62.

Naya Y, Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2203-8.

NCI. *Prostate cancer: screening*. National Cancer Institute. U. S. National Institutes of Health. 2005 [cited 2005 17/02/2005]; Available from: <http://www.nci.nih.gov/templates/doc.aspx?viewid=3bd07dce-4376-4dcb-b993-03c3dbe23e6e&version=1>

Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001;166(1):104-9; discussion 109-10.

O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 1997;158(3 Pt 1):687-98.

Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW, Jr., Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987;138(1):92-8.

Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993a;20(4):671-80.

Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama* 1993b;270(7):860-4.

Ogura K, Maekawa S, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Oda K, Watanabe Y, Tsukayama C, Arai Y. Dynamic endorectal magnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: correlation with histopathologic results. *Urology* 2001;57(4):721-6.

Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, Gomella LG, Chernesky CE, Mitchell DG. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994;193(2):333-9.

Oyen RH. Dynamic contrast-enhanced MRI of the prostate: is this the way to proceed for characterization of prostatic carcinoma? *Eur Radiol* 2003;13(5):921-4.

Pannek J, Rittenhouse HG, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC, Partin AW. The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159(4):1238-42.

Paquette EL, Sun L, Paquette LR, Connelly R, McLeod DG, Moul JW. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology* 2002;60(5):756-9.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer incidence in five continents vol. VIII*. Lyon: IARC Scientific Publication No. 155; 2002.

Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143(4):747-52.

Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *Jama* 1997;277(18):1445-51.

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843-8.

Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993a;20(4):713-25.

Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to

predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993b;150(1):110-4.

Patriarca C, Comi A, Gazzano G, Colombo P, Campo B, Coggi G. Macrocryosectioning of the prostate: a simple technique. *J Clin Pathol* 2001;54(3):236-7.

Pegios W, Bentas W, Wittmann L, Mack MG, Zangos S, Sollner O, Binder J, Fellbaum C, Jonas D, Vogl TJ. MRI staging of prostate cancer with the combined endorectal body phased-array coil and histologic correlation. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2003;175(12):1660-6.

Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *Jama* 1995;273(7):548-52.

Potter SR, Partin AW. Prostate cancer: detection, staging, and treatment of localized disease. *Semin Roentgenol* 1999;34(4):269-83.

Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):395-406.

Prando A, Prando D, Caserta NMG, Bauab Jr T. Próstata e vesículas seminais. In: *Urologia: Diagnóstico por imagem*. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 299-346.

Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(2):343-6.

Presti JC, Jr., Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(1):103-8.

Presti JC, Jr., Shinohara K, Bacchetti P, Tigrani V, Bhargava V. Positive fraction of systematic biopsies predicts risk of relapse after radical prostatectomy. *Urology* 1998;52(6):1079-84.

Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30(2):279-93.

Ragde H, Aldape HC, Bagley CM, Jr. Ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration. *Urology* 1988;32(6):503-6.

Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Delmas V, Meulemans A, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 1994;44(3):371-6.

Richert-Boe KE, Humphrey LL, Glass AG, Weiss NS. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a case-control study. *J Med Screen* 1998;5(2):99-103.

Rifkin MD, Alexander AA, Pisarchick J, Matteucci T. Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology* 1991;179(1):41-2.

Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA. Prostate: techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology* 1993;186(2):509-13.

Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990;323(10):621-6.

Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167(6):2435-9.

Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, Huffnagle HW, Pohl CE, Sieber PR, Stahl CA. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol* 1994;151(1):88-93.

Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994;73(1):65-9.

Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165(5):1562-8.

Roy C, Buy X, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure. *J Urol* 2003;170(1):69-72.

Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994;190(3):853-6.

Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 1994;69(1):59-68.

Rydh A, Lundblad M, Ahlstrom KR, Tavelin B, Stattin P. MRI of the skeleton in prostate cancer staging. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(3):222-5.

Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, So B, Ting PT. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000;51(2):114-20.

Salo JO, Kivisaari L, Rannikko S, Lehtonen T. Computerized tomography and transrectal ultrasound in the assessment of local extension of prostatic cancer before radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1987;137(3):435-8.

San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169(1):136-40.

Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bregon JM, Palascak R. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):21-30; discussion 30-1.

SBU. *Sociedade Brasileira de Urologia*. 2005 [cited 2005 17/02/2005]; Available from: http://www.sbu.org.br/geral_saude_toqueretal.asp

Scardino PT, Shinohara K, Wheeler TM, Carter SS. Staging of prostate cancer. Value of ultrasonography. *Urol Clin North Am* 1989;16(4):713-34.

Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213(2):473-80.

Schnall MD, Connick T, Hayes CE, Lenkinski RE, Kressel HY. MR imaging of the pelvis with an endorectal-external multicoil array. *J Magn Reson Imaging* 1992;2(2):229-32.

Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J, Pollack HM, Lenkinski RE, Kressel HY. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991;178(3):797-802.

Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology* 1989;172(2):570-4.

Schroder FH. The European Screening Study for Prostate Cancer. *Can J Oncol* 1994;4 Suppl 1:102-5; discussion 106-9.

Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163(1):174-8.

Shigeno K, Igawa M, Shiina H, Wada H, Yoneda T. The role of colour Doppler ultrasonography in detecting prostate cancer. *BJU Int* 2000;86(3):229-33.

Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 1989;142(1):76-82.

Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152(4):1163-7.

Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Jama* 1996;276(16):1309-15.

Smith JA, Jr., Scaletsky R. Future directions in tumor marker technology for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):771-7.

Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157(3):902-6.

Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53(1):27-43.

Sobin L. *TNM Classificação dos tumores malignos*. Quinta ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Programas de Controle de Câncer; 1998.

Sobin L. *TNM classification of malignant tumors*. New York: Willey-Liss; 2002.

Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Parson RE, Loveland KG. Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 1999;162(4):1346-51.

Spiessl B, Beahrs O, Hermanek P, Hutter R, Scheibe O, Sobin L, Wagner G. *Atlas TNM: guia ilustrado para classificação TNM/pTNM de tumores malignos*. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 1993.

Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45(1):2-12.

Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, Lu AY, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng./ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. *J Urol* 2002;167(1):103-11.

Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909-16.

Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, Rifkin MD, Quint LE, Piccoli CW, Ellis JH, McNeil BJ. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. *Radiology* 1994;192(1):47-54.

Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992;148(3):829-32.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.

Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED, Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995;46(6):831-6.

van Dorsten FA, van der Graaf M, Engelbrecht MR, van Leenders GJ, Verhofstad A, Rijpkema M, de la Rosette JJ, Barentsz JO, Heerschap A. Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1)H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2004;20(2):279-87.

Vapnek JM, Hricak H, Shinohara K, Popovich M, Carroll P. Staging accuracy of magnetic resonance imaging versus transrectal ultrasound in stages A and B prostatic cancer. *Urol Int* 1994;53(4):191-5.

Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saito M. Measurements of size and weight of prostate by means of transrectal ultrasonotomography. *Tohoku J Exp Med* 1974;114(3):277-85.

Weinreb J. *Diagnostic Study of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging for the Localization of Prostate Cancer Prior to Radical Prostatectomy - ACRIN-6659*. 2003 [cited 2005 17/02/2005]; Available from:
<http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=69254&protocolsearchid=1266287&version=healthprofessional>

Wheeler TM. Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1989;16(4):623-34.

Whitmore WF, Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11(2):205-20.

WHO. *World Health Statistics Annual*. World Health Organisation (WHO) Databank. 2001 [cited 2005 17/02/2005]; Available from: <http://www-dep.iarc.fr/dataava/infodata.htm>

Wilkinson BA, Hamdy FC. State-of-the-art staging in prostate cancer. *BJU Int* 2001;87(5):423-30.

Wills ML, Sauvageot J, Partin AW, Gurganus R, Epstein JI. Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. *Urology* 1998;51(5):759-64.

Wolff JM, Boeckmann W, Mattelaer P, Handt S, Adam G, Jakse G. Determination of prostate gland volume by transrectal ultrasound: correlation with radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1995;28(1):10-2.

Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997;202(3):697-702.

Yu KK, Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Zaloudek CJ, Males RG, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999;213(2):481-8.

Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):810-4.

Zlotta AR, Djavan B, Petein M, Susani M, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone for predicting pathological stage of localized prostate cancer in patients with serum prostate specific antigen less than 10 ng./ml. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2089-95.

Zlotta AR, Roumeguere T, Ravery V, Hoffmann P, Montorsi F, Turkeri L, Dobrovrits M, Scattoni V, Ekane S, Bollens R, Vanden Bossche M, Djavan B, Boccon-Gibod L, Schulman CC. Is seminal vesicle ablation mandatory for all patients undergoing radical prostatectomy? A multivariate analysis on 1283 patients. *Eur Urol* 2004;46(1):42-9.