MARIA INÊS NOVIS DE OLIVEIRA

**Localização e estadiamento local do adenocarcinoma prostático por
ressonância magnética com estudo perfusional e espectroscopia :
correlação com resultados histopatológicos**

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

Programa de: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Maria Inês Novis de

Localização e estadiamento local do adenocarcinoma prostático por ressonância magnética com estudo perfusional e espectroscopia : correlação com resultados histopatológicos / Maria Inês Novis de Oliveira. -- São Paulo, 2010.

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

Programa de Radiologia.

Orientador: Carlos Alberto Buchpiguel.

Descritores: 1.Neoplasias da próstata 2.Estadiamento de neoplasias
3.Ultrassonografia 4.Ultrassonografia Doppler 5.Espectroscopia de ressonância magnética 6.Imagem por ressonância magnética

USP/FM/DBD-393/10

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel**, por ter aceitado me orientar neste trabalho, pela confiança depositada e orientação tranquila.

Ao **Dr. Ronaldo Hueb Baroni**, pela oportunidade de dar continuidade à linha de pesquisa por ele iniciada, pela orientação e colaboração constantes, por ter acreditado neste trabalho, dedicado tantas horas à interpretação dos exames e pelo exemplo profissional.

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 FMUSP, pela oportunidade de realização desta pós-graduação.

À **Dra. Luciana Mendes de Oliveira Cerri**, pela disposição em ajudar em todos os momentos, disponibilidade em realizar os exames de ultrassonografia, pelo convívio e amizade.

À **Profa. Dra. Claudia da Costa Leite**, por ter me concedido todo o tempo e material necessários para a realização desta pesquisa.

À **Profa. Dra. Maria Cristina Chammas**, pelo apoio para realização de parte deste trabalho no Setor de Ultrassonografia do HCFMUSP e pelos valiosos comentários durante a banca de qualificação.

Ao **Dr. Romulo Loss Mattedi**, pela disposição em ajudar, por ter dedicado tantas horas à revisão dos exames anatomopatológicos, que tive o privilégio de acompanhar, pelo incentivo constante e inestimável amizade.

Ao **Prof. Dr. Miguel Srougi**, em nome da Divisão de Clínica Urológica e Ambulatório de Urologia do HCFMUSP, pelo encaminhamento dos pacientes. Agradeço particularmente à sra. **Maria Madalena Quintino** pela colaboração.

Aos **biomédicos do Setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do HCFMUSP**, especialmente a **Daniel Elias Medeiros, Eduardo Ribeiro de Arantes, Graziela Mesquita e Ricardo da Silva Nunes**, pelo carinho, paciência e colaboração na realização dos exames, por terem tornado menos árduos os longos protocolos de pesquisa.

À equipe de enfermagem e demais funcionários dos Setores de Ressonância Magnética e Ultrassonografia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP, pelo carinho e colaboração.

Aos funcionários da Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP, pela receptividade e cooperação.

Ao Dr. Leopoldo Alves Ribeiro Filho e ao Dr. Leandro Tavares Lucato, pelos valiosos comentários durante a aula de qualificação.

À minha família e amigos, pela colaboração, paciência e compreensão constantes.

A todos os pacientes com câncer de próstata.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

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 Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de quadros

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA.....	2
1.2	ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.....	5
1.2.1	Estadiamento Clínico.....	7
1.3	TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.....	10
1.4	CÂNCER DE PRÓSTATA DE BAIXO RISCO	10
1.5	ANATOMIA PROSTÁTICA À ULTRASSONOGRAFIA TRANSRETAL E À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	13
1.6	MÉTODOS DE IMAGEM NO ESTADIAMENTO LOCAL DO CaP	19
1.6.1	Ultrassonografia Transretal	19
1.6.3	Ressonância Magnética	21
2	OBJETIVOS.....	31
3	MÉTODOS	33
3.1	CASUÍSTICA.....	34
3.2	ULTRASSONOGRAFIA TRANSRETAL.....	37
3.3	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	40
3.4	CIRURGIA	50
3.5	ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO	50
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52

4	RESULTADOS.....	54
4.1	ESTADIAMENTO CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO	55
4.2	CARACTERÍSTICAS TUMORAIS AOS MÉTODOS DE IMAGEM ...	57
4.3	SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS E ACURÁCIA DOS MÉTODOS NA LOCALIZAÇÃO TUMORAL.....	60
4.4	SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS E ACURÁCIA DE MÉTODOS COMBINADOS NA LOCALIZAÇÃO TUMORAL	61
4.5	SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS E ACURÁCIA DOS MÉTODOS NO ESTADIAMENTO LOCAL	63
5	DISCUSSÃO.....	65
6	CONCLUSÃO	81
7	ANEXOS	83
8	REFERÊNCIAS	97

APÊNDICES

LISTA DE ABREVIATURAS

AP: anatomopatológico

ASAP: proliferação atípica de pequenos ácinos

CaP: adenocarcinoma prostático

Cit: citrato

Col: colina

CP: cápsula prostática

Creat: creatina

DD: ductos deferentes

EEC: extensão extracapsular

EEP: extensão extraprostática

EFM: estroma fibromuscular

EV: endovenoso

FA: “flip angle”

FOV: “field of view”

FSE: “fast spin echo”

FVN: feixes vículo-nervosos

GC: glândula central

HE: hematoxilina-eosina

HPB: hiperplasia prostática benigna

IVS: invasão das vesículas seminais

NEX: número de excitações

NPW: “no phase wrap”

Pa: poliamina

PSA: “prostate-specific antigen”

RM: ressonância magnética

RMD: ressonância magnética dinâmica

RMS: espectroscopia de prótons por RM

ROI: “region of interest”

SE: “spin echo”

TC: tomografia computadorizada

TR: toque retal

USDA: ultrassonografia com Doppler de amplitude

USTR: ultrassonografia transretal

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

VVSS: vesículas seminais

ZC: zona central

ZP: zona periférica

ZT: zona transicional

ZU: zona periuretral

LISTA DE SÍMBOLOS

cm: centímetro

cm³: centímetro cúbico

g: grama

min: minuto

mg: miligrama

MHz: megahertz

ml: mililitro

mm: milímetro

ng/ml: nanograma por mililitro

ms: milisegundo

ppm: partes por milhão

T: Tesla

μm: micrômetro

3D: tridimensional

LISTA DE SIGLAS

ACS: American Cancer Society

CAPPesq: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CaPSURE: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor

INCA: Instituto Nacional de Câncer

PCPT: Prostate Cancer Prevention Trial

SBU: Sociedade Brasileira de Urologia

UICC: International Union Against Cancer

HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo

INRAD: Instituto de Radiologia

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição pré-operatória das variáveis clínicas	56
Tabela 2 - Distribuição das variáveis histopatológicas	56
Tabela 3 - Avaliação dos métodos de imagem na localização do CaP de baixo risco	60
Tabela 4 - Avaliação dos métodos de imagem combinados na localização do CaP de baixo risco.....	62
Tabela 5 - Avaliação dos métodos de imagem na detecção de EEC do CaP de baixo risco.....	63
Tabela 6 - Avaliação dos métodos de imagem na detecção de IVS do CaP de baixo risco	64

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Imagens de RM ponderada em T2 (A) e USTR (B) no terço médio prostático demonstram anatomia normal: zona periférica (seta vermelha), glândula central (seta amarela), cápsula prostática (seta azul) e feixe vâsculo-nervoso (seta laranja) 15
- Figura 2:** Imagem de USTR no terço médio prostático demonstra focos hiperecogênicos na GC e ZP à esquerda (seta), caracterizando calcificações (corpos amiláceos)..... 16
- Figura 3:** Imagem de USDA no terço médio prostático demonstra vascularização aumentada na GC (seta vermelha) em comparação com a ZP (seta amarela)..... 16
- Figura 4:** Imagens de RM ponderada em T2 das VVSS nos planos axial (A) e coronal (B) 17
- Figura 5:** Imagem de RM ponderada em T2 no plano coronal demonstra divisão da próstata em lobos direito e esquerdo e em sextantes (em sentido crânio-caudal: base, terço médio e ápice)..... 18
- Figura 6:** Imagens de RM ponderadas em T2 no plano axial demonstram abaulamento irregular da cápsula prostática à direita (A), obliteração do ângulo retoprostático (B) e tecido sólido na gordura periprostática à esquerda (C)..... 23
- Figura 7:** Imagens de RM ponderadas em T2 nos planos coronal (A) e axial (B) demonstram IVS caracterizada por hipossinal e perda do padrão ductal (setas)..... 24
- Figura 8:** Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial e espectroscopia tridimensional de prótons (“multivoxel”), com os gráficos de amplitude x frequência correspondentes 25
- Figura 9:** Gráfico espectral de amplitude x frequência demonstra os principais metabólitos avaliados na próstata..... 25
- Figura 10:** Análise qualitativa dos gráficos espectrais demonstra padrões de curva normal (A) e tumoral (B) de col e de cit 26

- Figura 11:** Imagem de RM no plano axial ponderada em T1 pós-contraste e respectivo gráfico perfusional demonstram lesão hipervascularizada médio-apical direita, com realce intenso e precoce seguido de “wash-out” (linha roxa), em contraste com realce minimamente progressivo na ZP normal à esquerda (linha verde)..... 28
- Figura 12:** Imagens de USTR demonstram lesões suspeitas: (A) nódulo hipoeogênico no terço médio direito da ZP prostática, hipervascularizado à USDA (B). ZP hipoeogênica e heterogênea à USTR (C), com aumento difuso da vascularização à USDA (D) 39
- Figura 13:** Bobina endorretal (modelo endo ATD, Medrad Industries, Pittsburgh, PA, EUA)..... 40
- Figura 14:** Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial demonstra nódulo (seta vermelha) e lesão mal definida (seta amarela) na ZP prostática 45
- Figura 15:** Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial demonstra área hipointensa no ápice esquerdo (A), hipervascularizada na imagem ponderada em T1 pós-contraste (B). Voxel posicionado sobre esta imagem (C) e o respectivo gráfico espectral de amplitude x frequência evidencia níveis elevados de col e reduzidos de cit (D), suspeitos para CaP (padrão 5 de Jung). O estudo AP evidenciou CaP Gleason 7 (4 + 3) no ápice esquerdo, com Gleason terciário 5..... 47
- Figura 16:** Gráfico de intensidade x tempo demonstra curva pós-contraste suspeita, com “wash-in” intenso seguido de “wash-out” (linha roxa) e curva com “wash-in” lentamente progressivo (linha verde), não considerada suspeita..... 48
- Figura 17:** Gráfico de intensidade x tempo demonstra curvas pós-contraste não suspeitas, sem significativo “wash-out” 48
- Figura 18:** Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial demonstra hipointensidade de sinal difusa nos ápices prostáticos, mais acentuada à esquerda (A). Imagem ponderada em T1 pós-contraste (B) demonstra hipervascularização no ápice esquerdo (ROI rosa) e hipovascularização habitual da ZP à esquerda (ROI verde) (C), caracterizados nos gráficos de intensidade x tempo por “wash-in” seguido de “wash-out” e curva de realce progressivo, respectivamente (D). O estudo AP evidenciou CaP Gleason 6 no ápice direito e Gleason 7 (4 + 3) no ápice esquerdo 49

Figura 19: Paciente de 64 anos com diagnóstico de CaP (PSA 5,2 ng/ml). Imagem de USTR demonstra nódulo hipoecogênico no terço médio direito da ZP prostática (A), hipervascularizado à USDA (B). Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial demonstra nódulo com hipossinal na ZP à direita (C). À RMS, com o voxel posicionado sobre este nódulo (D), o gráfico de amplitude x frequência correspondente evidencia níveis reduzidos de cit e elevados de col (E), suspeitos para CaP. Imagem de RM no plano axial ponderada em T1 pós-contraste (F) evidencia hipervascularização neste nódulo (ROI rosa) e hipovascularização habitual da ZP à esquerda (ROI verde), caracterizados nos gráficos de intensidade x tempo por “wash-in” seguido de “wash-out” e curva de realce progressivo, respectivamente (G). CaP Gleason 7 (4 + 3) no terço médio direito ao estudo AP – HE 400X (H) 58

Figura 20: Paciente de 68 anos com diagnóstico de CaP (PSA 2,6 ng/ml). Imagens de USTR (A) e de USDA (B) não evidenciam área suspeita na ZP prostática. Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial (C) demonstra hipersinal habitual na ZP, exceto por áreas discretas e mal definidas de hipossinal. À RMS, com quatro voxels contíguos posicionados no terço médio/ápice esquerdo (D), o gráfico de amplitude x frequência correspondente evidencia concentrações normais de metabólitos, com níveis aumentados de cit e reduzidos de col (E). Imagem de RM no plano axial ponderada em T1 pós-contraste (F) demonstra hipovascularização normal na ZP bilateralmente (ROIs rosa e verde), caracterizados nos gráficos de intensidade x tempo por curvas sem “wash-out”, com formação de platô (G). CaP Gleason 6 (3 + 3) na base, terço médio e ápice esquerdos ao estudo AP – HE 400X (H)..... 59

Figura 21: Imagens de RM ponderadas em T2 no plano coronal ilustram revisão das VVSS: tumor nas bases prostáticas estendendo-se à VSE, confirmado ao estudo AP (A). Resultado falso-negativo da RM, com tumor nas VVSS ao estudo AP (B). Resultado falso-positivo da RM, com VVSS normais ao estudo AP (C) 64

RESUMO

Oliveira MIN. *Localização e estadiamento local do adenocarcinoma prostático por ressonância magnética com estudo perfusional e espectroscopia: correlação com resultados histopatológicos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 108p.

O adenocarcinoma prostático (CaP) é o tumor que ocupa a segunda posição em incidência e em mortalidade dentre as neoplasias malignas masculinas, tendo aumentado a detecção de tumores em estágios precoces da sua história natural nas últimas décadas, frequentemente pequenos e pouco agressivos. A definição clínica mais aceita de tumor de baixo risco foi proposta por D'Amico e consiste em PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6 e não ser palpável ou não acometer mais de um lobo prostático no toque retal. A localização do tumor na próstata, bem como o seu estadiamento local através da detecção de extensão extracapsular (EEC) e/ou invasão de vesículas seminais (IVS) têm importância fundamental na opção e adequação terapêuticas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a ultrassonografia transretal (USTR), a ultrassonografia com Doppler de amplitude (USDA), a ressonância magnética (RM), a espectroscopia de prótons por RM (RMS) e a RM dinâmica com contraste endovenoso (RMD) na localização tumoral e estadiamento local do CaP de baixo risco, em comparação com resultados anatomopatológicos. Este foi um estudo prospectivo realizado entre os anos de 2005 e 2009, que avaliou 35 pacientes por RM, RMS e RMD, dos quais 26 foram também submetidos a USTR e USDA. Após a prostatectomia radical, 16 (45,7%) destes pacientes apresentaram doença confinada à próstata, em 11 (31,4%) detectou-se margem cirúrgica positiva e 8 (28,9%) exibiram doença extraprostática. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN) e acurácia na localização do CaP foram de 53,1%; 48,3%; 63,4%; 37,8% e 51,3% para USTR; 70,4%; 36,2%; 65,1%; 42,0% e 57,7% para USDA; 71,5%; 58,9%; 76,6%; 52,4% e 67,1% para RM; 70,4%; 58,7%; 78,4%; 48,2% e 66,7% para RMS; 67,2%; 65,7%; 79,3%; 50,6% e 66,7% para RMD, respectivamente. Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia na detecção de EEC foram de 33,3%; 92,0%; 14,3%; 97,2% e 89,7% para USTR e 50,0%; 77,6%; 13,7%; 95,6% e 75,7% para RM, respectivamente. Para detecção de IVS esses valores foram de 66,7%; 85,7%; 22,2%; 97,7% e 84,6% para USTR e 40,0%; 83,1%; 15,4%; 94,7% e 80,0% para RM. Embora preliminares, estes resultados sugerem que os métodos avaliados apresentam baixa concordância na localização e estadiamento local do CaP de baixo risco.

Descritores: 1.Neoplasias da Próstata 2.Estadiamento de Neoplasias 3.Imagem por Ressonância Magnética 4.Espectroscopia de Ressonância Magnética 5.Ultrassonografia 6.Ultrassonografia Doppler

SUMMARY

Oliveira MIN. *Localization and local staging of prostate cancer with magnetic resonance imaging using perfusion study and spectroscopy: comparison with histopathological results* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010.108p.

Prostate cancer is the second most common tumor and cause of deaths among men neoplasms, with increased detection of tumors at earlier stages in its natural history in the recent decades, often of small size and low aggressiveness. The most accepted classification for low-risk prostate cancer was proposed by D’Amico and is defined as $PSA \leq 10$ ng/ml, Gleason score ≤ 6 and being undetected or limited to one lobe on digital rectal exam. Tumor location within the prostate as well as its local staging, which consists in extracapsular extension (ECE) and seminal vesicle invasion (SVI) detection, are of extreme importance in treatment choice and planning. The purpose of this study was to evaluate transrectal ultrasound (TRUS), amplitude Doppler ultrasound (ADUS), magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance spectroscopy (MRS) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DMRI) in localizing and locally staging low-risk prostate cancer, in comparison with surgical histopathology. This was a prospective study realized from the year of 2005 to 2009, which evaluated 35 patients by MRI, MRS and DMRI, 26 of whom were also submitted to TRUS and ADUS. After radical prostatectomy, 16 (45.7%) of these patients had pathologically proved organ confined disease, 11 (31.4%) had positive surgical margin and 8 (28.9%) had extraprostatic disease. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV) and accuracy values for localizing low risk prostate cancer were: 53.1%, 48.3%, 63.4%, 37.8% and 51.3% for TRUS; 70.4%, 36.2%, 65.1%, 42.0% and 57.7% for ADUS; 71.5%, 58.9%, 76.6%, 52.4% and 67.1% for MRI; 70.4%, 58.7%, 78.4%, 48.2% and 66.7% for MRS; 67.2%, 65.7%, 79.3%, 50.6% and 66.7% for DMRI, respectively. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values for detecting ECE were: 33.3%, 92%, 14.3%, 97.2% and 89.7% for TRUS and 50.0%, 77.6%, 13.7%, 95.6% and 75.7% for MRI, respectively. For detecting SVI, these values were of 66.7%, 85.7%, 22.2%, 97.7% and 84.6% for TRUS and 40.0%, 83.1%, 15.4%, 94.7% and 80.0% for MRI. Although preliminary, our results suggest that imaging modalities have low agreement in localizing and locally staging low-risk prostate cancer.

Keywords: 1.Prostatic Neoplasms 2.Neoplasm Staging 3.Magnetic Resonance Imaging 4.Magnetic Resonance Spectroscopy 5.Ultrasonography 6.Ultrasonography, Doppler

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA

O adenocarcinoma prostático (CaP) é o tumor que ocupa a segunda posição em incidência e em mortalidade entre homens americanos, superado apenas pelo câncer de pele e de pulmão, respectivamente. A “American Cancer Society” (ACS) estima o surgimento de 186.320 novos casos de CaP nos Estados Unidos em 2008, e a ocorrência de 28.660 óbitos por CaP nesse mesmo ano. Prevê, ainda, que 1 em cada 6 homens terá CaP ao longo da vida, sendo que 1 em cada 35 falecerá em virtude desta doença (American Cancer Society, 2009).

No Brasil, o número de casos novos de CaP previsto para o ano de 2008 é de 49.530, o que corresponde a um risco estimado de 52 casos novos a cada 100 mil homens. Destaca-se, contudo, uma variação na incidência do CaP nas diferentes regiões do país, sendo maior no Sul e Sudeste (69/100.000 e 63/100.000) e menor no Norte e Nordeste (22/100.000 e 38/100.000), respectivamente. De forma similar, a incidência do CaP é aproximadamente seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação com os países em desenvolvimento (Instituto Nacional de Câncer - INCA, 2010).

O CaP representa cerca de 10% das neoplasias malignas entre homens, destacando-se marcado aumento em sua incidência mundial nas duas últimas décadas. Este incremento provavelmente se deve à introdução de programas de rastreamento do CaP com dosagem de PSA (abreviação de uso corrente na literatura

médica brasileira para “prostate-specific antigen”), à melhoria das técnicas de biópsia prostática, bem como à maior conscientização pública (Damber; Aus, 2008). No Brasil, a elevação da incidência pode ser também justificada pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento da expectativa de vida da população (INCA, 2010).

Os principais fatores de risco para o CaP são idade, história familiar e etnia. A incidência do CaP aumenta significativamente após os 50 anos de idade, sendo que 2 em cada 3 tumores são diagnosticados em homens com mais de 65 anos. História familiar de pai ou irmão com câncer de próstata, principalmente antes dos 60 anos de idade, pode aumentar o risco de 3 a 10 vezes em relação à população geral. Por razões desconhecidas este é um tumor mais comum entre negros em comparação com as outras raças (ACS, 2009; INCA, 2010).

A influência de outros fatores de risco para o CaP é controversa. Alguns estudos sugerem uma relação entre obesidade e maior incidência e mortalidade pelo CaP, outros apontam para a influência do sedentarismo, história pregressa de prostatite ou particularidades da dieta. Segundo algumas pesquisas, uma alimentação com base em gordura animal, carne vermelha e cálcio estaria associada ao aumento do risco de desenvolver CaP, enquanto uma dieta rica em vegetais, selênio, vitaminas D e E, licopeno, ômega-3 e fitoestrogênios da soja teria efeito protetor (ACS, 2009; INCA 2010). Há ainda estudos que têm indicado o fumo como responsável por discreto aumento na incidência do CaP (Damber; Aus, 2008).

Controvérsias existem também no que diz respeito à prevenção do CaP. Uma pesquisa finalizada recentemente, a Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT),

demonstrou a possível quimioprofilaxia do CaP com finasterida, através do inibidor da 5 α -redutase, com redução da incidência tumoral em 24,8% neste grupo. Contudo, o grupo que recebeu finasterida teve maior incidência de pequenos tumores de alto grau, com escore de Gleason entre 7 e 10, em comparação com o grupo que recebeu placebo (Damber; Aus, 2008).

Os principais métodos utilizados no rastreamento populacional do CaP são o toque retal (TR) e a dosagem sérica do PSA, associados à biópsia prostática guiada por ultrassonografia transretal (USTR) para diagnóstico histológico da doença.

A ACS preconiza o rastreamento populacional anual por TR e dosagem de PSA em homens com idade igual ou superior a 50 anos e com expectativa de vida de pelo menos 10 anos, e a partir dos 45 anos para indivíduos com alto risco. O risco elevado é definido por critérios tais como ascendência afro-americana e/ou aqueles com pai, irmão ou filho com câncer de próstata antes dos 65 anos (ACS, 2009). Contudo, até o momento, nenhum estudo controlado randomizado demonstrou a efetividade dos programas de rastreamento populacional como estratégia para reduzir a mortalidade pelo CaP (Damber; Aus, 2008).

No Brasil, segundo o Consenso de Câncer da Próstata do Ministério da Saúde, elaborado pelo INCA em 2002 e ainda vigente, não é indicado o rastreamento populacional como uma estratégia de saúde pública, sob o argumento de não existirem evidências de que o rastreamento identifique indivíduos que necessitam de tratamento, ou de que esta prática reduza a mortalidade do câncer de próstata. Indica-se, contudo, o rastreamento oportunístico, baseado na sensibilização individual de homens com idade entre 50 e 70 anos, que procuram serviços de saúde por outros motivos, sobre a possibilidade de detecção precoce do CaP por meio de TR e

dosagem de PSA, informando-os sobre as limitações, os benefícios e os riscos da detecção precoce da doença (INCA, 2002).

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda que o TR e a dosagem sérica do PSA sejam realizados periodicamente nos indivíduos acima de 45 anos sem história familiar e a partir dos 40 anos naqueles com história familiar de CaP (SBU, 2010).

1.2 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Os sistemas de estadiamento do CaP mais utilizados são o Jewett-Whitmore (Whitmore, 1984) e o TNM. O TNM sofre atualizações periódicas pela International Union Against Cancer (UICC), a última delas realizada em 2002 (Sobin, Wittekind, 2002), e é o sistema mais amplamente empregado nos últimos 10 anos (Quadro 1).

O TNM avalia o tumor primário (T) de acordo com as suas dimensões, acometimento de um ou ambos os lobos prostáticos e extensão tumoral; presença e localização de linfonodos acometidos pelo tumor (N) e presença de metástase à distância (M).

Com base nesta classificação o tumor confinado à próstata é definido como estágio T2, enquanto aquele que se estende além da cápsula prostática e/ou acomete vesículas seminais (VVSS) é classificado como T3. A diferenciação entre os estágios T2 e T3 pode ser auxiliada por exames de imagem e tem importância vital no prognóstico e na condução terapêutica do CaP.

Quadro 1: Sistema TNM para estadiamento do CaP (Sobin, Wittekind, 2002)

TX – O tumor primário não pode ser avaliado.
T0 – Não há evidência de tumor primário.
T1 – Tumor não palpável ou visível por métodos de imagem. T1a – Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado. T1b – Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado. T1c – Tumor identificado por biópsia devido à elevação do PSA.
T2 – Tumor limitado à próstata. T2a – Tumor envolve menos de 50% de um lobo. T2b – Tumor envolve mais de 50% de um lobo. T2c – Tumor envolve ambos os lobos.
T3 – Tumor que se estende através da cápsula prostática. (Obs: a invasão da cápsula prostática – mas não além desta – é classificada como T2 e não como T3). T3a – Extensão extracapsular unilateral. T3b – Extensão extracapsular bilateral. T3c – Tumor que invade vesícula(s) seminal(is).
T4 – Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e/ou parede pélvica.
NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais.
N1 – Metástase em linfonodo regional.
MX – Presença de metástase à distância não pode ser avaliada.
M0 – Ausência de metástase à distância.
M1 – Metástase à distância. M1a – Metástase em linfonodo(s) não regional(is). M1b – Metástase óssea. M1c – Metástase em outras localizações.

1.2.1 Estadiamento Clínico

Diversos métodos clínicos têm sido usados na tentativa de estadiar o CaP.

Os nomogramas de Kattan e Partin (Partin et al., 1997; Partin et al., 2001) são atualmente muito utilizados para prever o estágio patológico final do CaP clinicamente localizado e assim definir a melhor conduta terapêutica. Para isto, combinam o estadiamento clínico (TNM), valores de PSA e o escore de Gleason obtido pela biópsia.

Toque Retal

O TR é o método mais utilizado na avaliação do tamanho e consistência da próstata. O câncer costuma aparecer como área de consistência firme ou como nódulos assimétricos ao toque. O estadiamento pré-operatório do CaP baseado no toque retal não tem mostrado bons resultados, além de depender da experiência clínica do examinador e apresentar variabilidade interobservadores. A acurácia do TR na detecção de doença extraprostática varia de 49% a 74% e o valor preditivo positivo de 30% a 71%, segundo diferentes autores, como descrito por Ferreira (Ferreira, 2005).

PSA

O PSA, inicialmente isolado por Wang et al. em 1979, passou a ser utilizado na prática clínica em 1987 e constitui o principal marcador do CaP. É produzido pelas células epiteliais acinares e ductais do epitélio prostático normal, hiperplásico ou carcinomatoso, não sendo, portanto, um marcador específico do CaP. No CaP os níveis séricos do PSA dependem ainda do grau de diferenciação, tamanho e estágio tumorais.

A prevalência do CaP correlaciona-se com os níveis séricos de PSA, variando de 6,6% para níveis de PSA $\leq 0,5$ ng/ml a 26,9% para níveis de PSA entre 3,1 e 4,0 ng/ml (Fitzpatrick et al., 2009).

A utilização do PSA no estadiamento pré-operatório do CaP apresenta boa correlação com o estadiamento patológico quando seus níveis séricos são muito baixos (abaixo de 4 ng/ml) ou muito altos (acima de 20 ng/ml), correlacionando-se bem com tumores restritos à próstata ou com extensão extraprostática, respectivamente. Nos níveis intermediários de PSA, contudo, os valores preditivos positivos e negativos (VPP e VPN) são inadequados para o estadiamento do CaP, variando entre 53% e 67% para níveis de PSA entre 4 e 10 ng/ml, e entre 31% e 55,9% para níveis de PSA entre 10 e 20 ng/ml (Perotti et al., 1999; Partin et al., 1993; Narayan et al., 1995).

Escore de Gleason

O Sistema de Graduação de Gleason para o CaP foi inicialmente criado por Donald F. Gleason em 1966 e revisto pelo próprio autor em 1974 e 1977, sendo o sistema aceito em todo o mundo até os dias atuais. Gleason estabeleceu 5 padrões histológicos de diferenciação arquitetural glandular, em ordem crescente de indiferenciação glandular, isto é, indo do mais diferenciado (padrão 1, menos agressivo) para o mais indiferenciado (padrão 5, mais agressivo). O escore de Gleason consiste na soma dos dois padrões histológicos mais prevalentes na amostra analisada, sendo que o primeiro número a aparecer na soma refere-se ao padrão predominante (Gleason, 1992). Assim, um tumor cujos padrões prevalentes de diferenciação glandular sejam 3 e 4, com predomínio do “3”, deve ter como escore de Gleason 7 (3 + 4). A ordem dos

fatores desta soma tem implicações prognósticas, ou seja, com o mesmo Gleason final 7, a soma (4 + 3) é mais agressiva que (3 + 4), pois o tipo histológico predominante é também o mais indiferenciado. O consenso da International Society of Urological Pathology de 2005 determina que o grau mais elevado encontrado na biópsia do tumor, ou mais indiferenciado, deve ser incluído no escore de Gleason, independente da sua prevalência na amostra. No espécime cirúrgico, contudo, o Consenso determina que o escore de Gleason seja composto pela soma dos dois padrões mais prevalentes e, se necessário, reportado como Gleason terciário o padrão mais agressivo e menos prevalente encontrado (Epstein et al., 2005).

Alguns estudos tentaram correlacionar a graduação de Gleason com a predição do estadiamento local do CaP (Partin et al., 1993; Narayan et al., 1995). Escores de Gleason baixos (de 2 a 4) apresentaram elevados VPN na detecção de EEC, enquanto escores elevados (de 8 a 10) tiveram altos VPP. Isto é, o escore de Gleason baixo encontrado em tumores bem diferenciados foi bom preditor de doença restrita à próstata, enquanto o Gleason elevado dos CaP menos diferenciados teve boa correlação com doença extracapsular. Contudo, nos escores de Gleason 5, 6 e 7, que são os mais frequentemente encontrados nas biópsias, os valores preditivos na detecção de EEC são baixos (Epstein et al., 1996; Kramer et al., 1980; Oesterling et al., 1987).

Outra tentativa de estimar o estadiamento local do CaP é feita através do volume tumoral obtido da biópsia. Os principais parâmetros utilizados como preditores do estadiamento patológico são a porcentagem de fragmentos e o número de sextantes positivos na biópsia. Sebo et al. observaram que pacientes com mais de 17%, 33%, 50% e 67% fragmentos positivos à biópsia têm risco de 36%, 45,7%, 46,8% e 48,3%, respectivamente, de apresentar doença extraprostática (Sebo et al., 2000).

1.3 TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

A definição terapêutica do CaP deve se basear no contexto da idade e comorbidades do paciente, estágio da doença e preferências individuais do paciente e do médico. O CaP pode ser tratado de diferentes maneiras, desde a prostatectomia radical (pelas vias suprapúbica, perineal, laparoscópica e robótica), radioterapia (externa convencional, tridimensional conformacional, modulação de intensidade de feixe e braquiterapia), crioterapia e hormonioterapia, incluindo até a conduta expectante. A conduta cirúrgica ainda apresenta variações técnicas, tais como ampliação de margens, preservação ou não dos feixes vâsculo-nervosos (FVN) e/ou das VVSS (ACS, 2009; Hricak et al., 2007).

De maneira geral, a doença confinada à próstata ou com mínima extensão extracapsular (EEC) pode ser tratada por prostatectomia radical, terapias ablativas, braquiterapia ou conduta expectante. Quando há evidência de EEC, contudo, existe uma preferência para hormonioterapia e radioterapia externa. Portanto, o adequado estadiamento do tumor é fundamental para a escolha e a individualização da melhor opção terapêutica (Hricak et al., 2007).

1.4 CÂNCER DE PRÓSTATA DE BAIXO RISCO

A maior disseminação dos programas de rastreamento com dosagem de PSA, associada ao aumento do número de fragmentos retirados por biópsia transretal possibilitaram a detecção de tumores de próstata em estágios precoces da

sua história natural, ainda pequenos e pouco agressivos, acarretando importante impacto para a saúde pública.

A despeito da incidência crescente do CaP descrita nas últimas décadas, não houve mudanças da mesma magnitude nos índices de mortalidade, que têm se mantido estáveis ou até decrescido em alguns países. Esta disparidade entre as taxas de incidência e mortalidade sugere que uma grande proporção dos CaP não progride de forma ameaçadora à vida e, assim, que muitos pacientes não se beneficiam da terapia definitiva para o tumor localizado (Damberg; Aus, 2008).

Desta forma, surgiu a necessidade de classificar o CaP conforme o seu risco como baixo, intermediário e alto, permitindo estratificar o tratamento destes pacientes de acordo com a sua real necessidade e assim estabelecer diretrizes terapêuticas (Gardiner; Hamdy, 2008).

A definição de tumor de baixo risco foi inicialmente proposta por D'Amico há mais de uma década e, embora controversa, é a mais utilizada atualmente nos diferentes trabalhos (D'Amico et al., 1998). Baseando-se nos critérios propostos por D'Amico de $PSA \leq 10$ ng/ml, escore de Gleason ≤ 6 e não ser palpável no toque retal ou, caso seja, não acometer mais de um lobo prostático, estudos revelam que entre 40 e 50% dos CaP diagnosticados nestes programas de rastreamento são de baixo risco (Gardiner; Hamdy, 2008). De maneira semelhante, ao avaliar dados do “CaPSURE registry” (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor), um banco de dados longitudinal e observacional do CaP nos Estados Unidos com mais de 8000 homens diagnosticados entre 1989 e 2001, Cooperberg encontrou um aumento na proporção de tumores de baixo grau, de 28% entre os anos de 1989 e 1992 para 45,3% entre 1999 e 2001 (Cooperberg et al., 2004; O'Donnell; Parker, 2008).

Quadro 2: Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet*. 2008;371:1710-21

Classificação do CaP localizado em grupos de risco:

- baixo risco: estadiamento T1c ou T2a e PSA ≤ 10 ng/ml e escore de Gleason ≤ 6 ;
- risco intermediário: estadiamento T2b ou PSA entre 10 e 20 ng/ml e escore de Gleason 7; e
- alto risco: estadiamento T2c ou PSA ≥ 20 ng/ml e escore de Gleason ≥ 8 .

Aqueles pacientes com CaP de graus intermediário e alto (Quadro 2) têm maior benefício com o tratamento radical imediato, enquanto para aqueles de baixo risco persiste a dúvida, sendo os casos passíveis de conduta expectante. Duas terminologias têm sido muito usadas nestas situações: “watchful waiting”, com uma possível tradução para acompanhamento vigilante, e “active surveillance/monitoring”, ou monitoramento ativo. A primeira consiste numa terminologia antiga, que não objetiva curar, mas retardar a intervenção até que a progressão da doença seja evidente, quando, então, a indicação é apenas de uma terapêutica paliativa. O segundo termo é mais atual e baseia-se no acompanhamento atento da cinética do PSA e em repetições da biópsia, selecionando assim pacientes para terapêutica radical (Gardiner; Hamdy, 2008).

No entanto, esta classificação em CaP de baixo risco consiste em uma definição clínica pré-tratamento, podendo representar um tumor significativo ou não à patologia cirúrgica. Na prática, os achados anatomopatológicos (AP) destes tumores não são uniformemente favoráveis, sendo importante a identificação de marcadores de comportamento individual dentro desta categoria. O desafio consiste em reconhecer quais os pacientes sob maior risco de progressão da doença, o quanto antes na sua história natural, permitindo assim maior benefício do tratamento radical imediato. De modo similar, é necessário identificar aqueles tumores com pequena chance de progressão, aptos à observação, evitando tratamentos desnecessários e suas

consequentes morbidade e redução de qualidade de vida (Gardiner; Hamdy, 2008; O'Donnell; Parker, 2008).

Parâmetros adicionais para o diagnóstico de CaP de baixo risco têm sido estudados, como a inclusão da porcentagem de fragmentos positivos e a presença de invasão perineural na biópsia, por exemplo, mas o seu valor ainda carece de validação (Gardiner; Hamdy, 2008).

Como demonstrado por Sukla-Dave et al. (2008), até o momento poucos artigos foram publicados sobre o papel dos métodos de imagem na avaliação de pacientes com CaP de baixo risco.

1.5 ANATOMIA PROSTÁTICA À ULTRASSONOGRAFIA TRANSRETAL E À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

O conhecimento da anatomia prostática é de grande importância para a compreensão do que será abordado a seguir.

A próstata tem a forma de um cone invertido, com base superior, adjacente ao assoalho vesical, e ápice póstero-inferior à sínfise púbica, sendo o modelo tridimensional da anatomia prostática proposto por McNeal o que melhor se correlaciona com os achados radiológicos e anatomopatológicos (McNeal, 1981). Divide-se em 4 zonas glandulares: periférica, transicional, central e periuretral, sendo estas três últimas dificilmente diferenciadas por métodos de imagem e por isso conjuntamente denominadas glândula central. O limite entre a zona periférica (ZP) e a glândula central é dado por uma interface fibromuscular denominada cápsula

cirúrgica, e a camada fibromuscular descontínua que recobre a glândula externamente, cápsula prostática, como detalhado adiante (Figura 1). Possui ainda elementos não glandulares, que consistem no estroma fibromuscular e na uretra prostática (Cerri et al., 1996).

ZONA PERIFÉRICA (ZP): é o maior componente glandular da próstata, correspondendo a 70-75% do seu volume em indivíduos jovens (McNeal, 1990). Compreende a região periférica póstero-lateral e praticamente toda a região apical. Apesar de possuir espaços glandulares idênticos aos da zona transicional, apresenta estroma menos compacto e maior conteúdo de mucina, com implicações na sua intensidade de sinal à RM (McNeal et al., 1988; Schiebler et al., 1993). Cerca de 70% dos CaP origina-se na ZP; no entanto, outras entidades como prostatite e atrofia cística ou pós-inflamatória também acometem preferencialmente esta zona. O aspecto da ZP normal à USTR e à ressonância magnética (RM) é descrito a seguir (Cerri et al., 1996; Baroni, 2004):

- à USTR: apresenta-se homogênea, discretamente hiperecogênica em relação às demais porções glandulares. Ao Doppler de amplitude (USDA), também conhecido como “power” Doppler, seu fluxo é indetectável ou discreto, com vasos de contornos regulares.
- à RM: exhibe hipersinal homogêneo nas seqüências ponderadas em T2, intensificando-se com o avançar da idade (Philips et al., 1987). Nas seqüências ponderadas em T1 todas as regiões glandulares apresentam sinal intermediário homogêneo, sendo de pouco valor na avaliação anatômica.

ZONA TRANSICIONAL (ZT): corresponde a 5-10% do volume prostático em indivíduos jovens e envolve as porções anterior e posterior da uretra proximal. A ZT aumenta progressivamente com a idade por ser a localização preferencial da hiperplasia prostática benigna (HPB). Aproximadamente 15% dos CaP origina-se nesta região.

Figura 1: Imagens de RM ponderada em T2 (A) e USTR (B) no terço médio prostático demonstram anatomia normal: zona periférica (seta vermelha), glândula central (seta amarela), cápsula prostática (seta azul) e feixe vâsculo-nervoso (seta laranja)

ZONA CENTRAL (ZC): corresponde a 20-25% do volume glandular, apresenta forma cônica ocupando grande parte da base prostática, relaciona-se com a uretra proximal, com a ZT e com a emergência dos ductos ejaculatórios. Cerca de 15% dos CaP tem sua origem nesta zona.

ZONA PERIURETRAL (ZU): corresponde a menos de 1% do volume prostático, compreendendo as glândulas mucosas periuretrais.

Como anteriormente descrito, a diferenciação entre ZT, ZC e ZU é difícil por métodos de imagem, sendo denominadas em conjunto de glândula central (GC).

- à USTR: a GC apresenta-se homogênea e discretamente hipoeecogênica em jovens, passando a heterogênea com o envelhecimento devido à presença de nódulos de HPB e de áreas hipereecogênicas relacionadas a depósitos de cálcio, conhecidos como corpos amiláceos (Figura 2). À USDA exibe vascularização aumentada em relação à ZP (Figura 3).
- à RM: a GC apresenta hipossinal homogêneo em T2 nos indivíduos jovens e com o envelhecimento aspecto heterogêneo multinodular com áreas císticas de permeio, devido aos nódulos de HPB.

Outras estruturas anatômicas importantes no estudo da próstata são:

ESTROMA FIBROMUSCULAR (EFM): elemento não glandular localizado anteriormente à ZT e em contiguidade com os ligamentos puboprostáticos, correspondendo ao limite anterior da próstata. Apresenta-se hipoeecogênico à USTR e com marcado hipossinal em T2 à RM.

Figura 2: Imagem de USTR no terço médio prostático demonstra focos hipereecogênicos na GC e ZP à esquerda (seta), caracterizando calcificações (corpos amiláceos)

Figura 3: Imagem de USDA no terço médio prostático demonstra vascularização aumentada na GC (seta vermelha) em comparação com a ZP (seta amarela)

CÁPSULA PROSTÁTICA (CP): consiste em camada fibromuscular descontínua circundando a próstata, ausente nas regiões apical e anterior. A CP continua-se lateralmente com a fáscia endopélvica e posteriormente com a fáscia retal (ou fáscia de Denonvillier). Apresenta-se como fina linha que circunda o contorno prostático póstero-lateral, hipocogênica à USTR e com hipossinal em T2 à RM.

FEIXES VÁSCULO-NERVOSOS (FVN): compreendem os nervos cavernosos relacionados à ereção e as artérias e veias capsulares da próstata. Apresentam-se como estruturas simétricas localizadas na gordura periprostática, póstero-laterais à CP e anteriores ao reto. À USTR aparecem como estruturas alongadas hipocogênicas em meio à gordura hiperecogênica, e à RM apresentam-se com hipossinal nas seqüências ponderadas em T1 e T2.

VESÍCULAS SEMINAIS (VVSS): estruturas tubuliformes pareadas situadas súpero-posteriormente à próstata, entre a parede posterior da base vesical e a anterior do reto. À USTR apresentam aspecto hipocogênico homogêneo; à RM, nas seqüências ponderadas em T1 exibem sinal baixo ou intermediário homogêneo, enquanto em T2 apresentam padrão ductal, com hipersinal do componente fluido intraluminal e hipossinal nas finas paredes (Figura 4).

Figura 4: Imagens de RM ponderada em T2 das VVSS nos planos axial (A) e coronal (B)

DUCTOS DEFERENTES (DD): estruturas tubulares anteriores e mediais às VVSS; juntam-se aos ductos das VVSS formando os ductos ejaculatórios. A região da ampola dos DD frequentemente apresenta paredes espessadas, sem que isto represente achado patológico. Apresentam ecogenicidade semelhante à das VVSS na USTR e hipossinal à RM nas sequências ponderadas em T2.

Para melhor localização de lesões e orientação de biópsias, convencionou-se dividir a próstata em 3 regiões por linhas imaginárias transversais equidistantes (em sentido crânio-caudal: base, terço médio e ápice) e em 2 lados por linha longitudinal mediana (direito e esquerdo), configurando assim os sextantes prostáticos (Figura 5).

Figura 5: Imagem de RM ponderada em T2 no plano coronal demonstra divisão da próstata em lobos direito e esquerdo e em sextantes (em sentido crânio-caudal: base, terço médio e ápice)

1.6 MÉTODOS DE IMAGEM NO ESTADIAMENTO LOCAL DO CaP

1.6.1 Ultrassonografia Transretal

A USTR vem sendo amplamente utilizada na detecção do CaP ao guiar biópsias prostáticas, de forma randômica e direcionada para eventuais áreas suspeitas. Sua utilização sem biópsia, como teste diagnóstico, apresenta acurácia semelhante à do TR, tendo valor limitado na detecção tumoral.

O CaP usualmente apresenta-se hipoecogênico em relação à ZP prostática normal, na dependência do seu tamanho, grau de diferenciação e localização. Cerca de 20 a 27% dos tumores, no entanto, não são caracterizados à USTR por se apresentarem isoecogênicos à ZP normal ou em virtude das suas pequenas dimensões, reduzindo a sensibilidade do método (Shigeno et al., 2000). Além disso, muitas das áreas hipoecogênicas identificadas na ZP não representam tumor à biópsia, já que alterações como prostatite, nódulos periféricos de hiperplasia e cicatrizes pós-biópsia, por exemplo, podem ter aspecto semelhante ao CaP, reduzindo também a sua especificidade. Aproximadamente 1% dos CaP pode também apresentar-se hiperecogênico à USTR (Cerri et al., 1996).

A USTR é utilizada para mensurar o volume prostático, importante no cálculo da densidade do PSA e nos nomogramas de estadiamento e, mais recentemente, teve importância ampliada com a crioterapia e ao posicionar implantes de braquiterapia. Novas possibilidades terapêuticas como hipertermia, terapia fotodinâmica, injeção direta de vírus oncolíticos, vacinas tumorais e terapia genética também dependem da USTR, em virtude de sua disponibilidade e relativo baixo custo (Hricak et al., 2007).

A USTR pode ainda auxiliar no estadiamento local do CaP, ao sugerir EEC do tumor e IVS. O principal critério para detecção de EEC à USTR consiste em abaulamento ou irregularidade da cápsula adjacente a uma lesão hipoecogênica. A IVS é definida ecograficamente por extensão direta de lesão hipoecogênica na base prostática ou presença de tumor hipoecogênico nas VVSS (Lorentzen et al., 1992). Entretanto, como a interpretação destes critérios é operador-dependente, os resultados obtidos nos diferentes estudos são bastante variáveis, com sensibilidade, especificidade e acurácia oscilando entre 50% e 90%, 46% e 91% e 58% e 96%, respectivamente, em relação à EEC do tumor. Em relação à IVS, estes resultados foram de 22% a 60% para sensibilidade, e de aproximadamente 78% e 80%, respectivamente, para especificidade e acurácia (Hardeman et al., 1989; Lorentzen et al., 1992).

O acréscimo do Doppler colorido à escala de cinza (modo B) aumenta a eficácia da USTR na identificação de tumores prostáticos em virtude da hipervascularização dos mesmos, com diversos estudos demonstrando um acréscimo na detecção do CaP de 10 a 20% (Kelly et al., 1993; Alexander, 1995; Newman et al., 1995; Kuligowska et al., 2001). O estudo de Lavoipierre et al., em 1998, sugere que 16% dos CaP encontrados em sua casuística não seriam diagnosticados sem o Doppler colorido. Kuligowska et al. (2001) avaliaram 544 próstatas sem e com Doppler colorido antes de biopsiá-las. O Doppler aumentou a sensibilidade da biópsia de 41% para 56,8%, embora tenha reduzido o VPP de 52,7% para 44% em virtude da baixa especificidade do método.

A USDA é mais sensível na detecção de fluxos de baixa velocidade e em pequenos vasos, e menos vulnerável às variações no ângulo de detecção (Rubin et

al., 1995). Sauvain et al., em 2003, compararam a USDA e a USTR modo B no diagnóstico do CaP e avaliaram o valor da USDA na detecção de EEC, estudando 282 pacientes. A sensibilidade e a especificidade da USDA no diagnóstico do CaP foram de 92,4% e 72%, respectivamente, em comparação com 87,9% e 57,6% da USTR modo B. A presença de vasos atravessando a cápsula prostática demonstrou ser um sinal preditivo de EEC, com sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de 59,3%; 94,4%; 88,9%; 75,6% e 79,3%, respectivamente (Sauvain et al., 2003).

Observa-se, contudo, grande variabilidade nos resultados obtidos para detecção e estadiamento do CaP por USTR, sem ou com o acréscimo do Doppler. Isto se deve, em parte, à isoecogenicidade de alguns tumores, à diversidade técnica dos aparelhos e dos observadores, segundo Ferreira (2005).

1.6.3 Ressonância Magnética

O advento da RM abriu um novo e promissor campo para o estudo da próstata. A melhor caracterização da anatomia zonal da próstata pela RM e a sua distinção dos tecidos circunjacentes vem sendo estudada desde a década de 80 (Hricak, 1988).

A anatomia zonal da próstata é mais bem avaliada em imagens ponderadas em T2, onde o CaP, mais frequentemente encontrado na ZP, aparece como área de hipossinal. Contudo, o hipossinal na ZP não é um achado específico do CaP, também podendo ser visto em diversas condições benignas, como prostatite, nódulos de hiperplasia, hemorragia, ou ainda sequela de radioterapia ou terapia hormonal pregressas.

A RM no estadiamento local do CaP era inicialmente realizada com a própria bobina interna do magneto (também chamada bobina de corpo), com reduzida resolução espacial para os pequenos tumores, como descrito por Tempany et al. (1989). O primeiro estudo para estadiamento local do CaP com bobina de corpo em aparelho de 1,5 Tesla (T) foi de Bezzi et al., em 1988, que realizaram seqüências “spin-echo” (SE) em 81 pacientes com tumor confirmado, dos quais 37 foram submetidos a prostatectomia radical. Na avaliação de EEC foi encontrada sensibilidade de 44%, especificidade de 81% e acurácia de 65%, enquanto na predição de IVS os valores foram de 83%, 88% e 86%, respectivamente (Bezzi et al., 1988).

A melhor resolução espacial das imagens da próstata começou a ser obtida com o advento da bobina de superfície posicionada na região pélvica (conhecida como torso “phased-array”) e da bobina endorretal, ao possibilitar um aumento do sinal proveniente das estruturas pélvicas (Schnall et al., 1991).

Hricak et al., em 1994, avaliaram a EEC do CaP por RM com bobinas pélvica “phased-array” e endorretal em 71 pacientes, posteriormente submetidos à prostatectomia radical. Os resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia obtidos quando avaliadas somente as imagens com bobina “phased-array” foram de 74%, 67% e 69%, respectivamente. As imagens obtidas com as bobinas “phased-array” e endorretal combinadas resultaram em sensibilidade de 84%, especificidade de 80% e acurácia de 81% no estadiamento local do CaP (Hricak et al., 1994).

Milestone e Seidman, em 1995, demonstraram uma grande heterogeneidade nos resultados dos estudos iniciais sobre a eficácia da RM com bobina endorretal, em grande parte devido à variabilidade metodológica dos estudos (Milestone; Seidman, 1995). Como descrito por Baroni em 2004, a partir de meados da década

de 90 buscou-se uma maior padronização no desenho dos estudos quanto à utilização das bobinas pélvica e endorretal combinadas, com realização de seqüências multiplanares mais rápidas (FSE, ou “fast spin echo”) – reduzindo o tempo de exame e os consequentes artefatos de movimentação, com espessura e espaçamento dos cortes reduzidos, e uma melhor definição dos critérios diagnósticos de EEC e IVS (Baroni, 2004).

Atualmente, o protocolo de RM para obter resolução adequada na detecção de EEC nas seqüências ponderadas em T2 baseia-se no uso combinado das bobinas pélvica e endorretal, em campo magnético moderado a alto, com espessura de corte de 3 mm e FOV (“field of view”) pequeno, de 14 cm (Hricak et al., 2007).

Os critérios definidos para detecção de EEC à RM consistem em abaulamento irregular da cápsula prostática, obliteração do ângulo retoprostático e extensão tumoral direta para a gordura periprostática (Figura 6). Achados menos específicos são espessamento, retração, descontinuidade e abaulamento regular da cápsula prostática, contato entre o tumor e a cápsula prostática > 1cm e assimetria dos FVN (Yu et al., 1997; Hricak et al., 2007).

Figura 6: Imagens de RM ponderadas em T2 no plano axial demonstram abaulamento irregular da cápsula prostática à direita (A), obliteração do ângulo retoprostático (B) e tecido sólido na gordura periprostática à esquerda (C)

A IVS pode ocorrer por extensão direta de tumor localizado na base prostática, pelo ducto ejaculatório ou, ainda, por disseminação hematogênica. Os principais critérios para IVS incluem perda ou descontinuidade do padrão ductal habitual, hipointensidade de sinal difusa ou focal nas seqüências ponderadas em T2 e a demonstração da extensão direta do tumor na base da próstata para as VVSS (Sala et al., 2006) (Figura 7).

Figura 7: Imagens de RM ponderadas em T2 nos planos coronal (A) e axial (B) demonstram IVS caracterizada por hipossinal e perda do padrão ductal (setas)

Espectroscopia de Prótons por RM

A espectroscopia de prótons por RM (RMS) tem sido amplamente utilizada no estudo da próstata, ao oferecer informação metabólica/bioquímica sobre o parênquima glandular e os processos patológicos. Permite assim uma avaliação não-invasiva da concentração relativa dos diferentes metabólitos prostáticos em pequenos volumes contíguos de interesse, ou voxels, com importância na detecção, localização e estadiamento tumorais, bem como na predição da agressividade do CaP (Claus et al., 2004) (Figura 8).

Figura 8: Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial e espectroscopia tridimensional de prótons (“multivoxel”), com os gráficos de amplitude x frequência correspondentes

Os metabólitos avaliados na espectroscopia de próstata são citrato, colina, creatina e, de forma menos importante, poliamina, observados em gráficos de amplitude *versus* frequência, sendo as frequências específicas para cada metabólito (Claus et al., 2004) (Figura 9).

Figura 9: Gráfico espectral de amplitude x frequência demonstra os principais metabólitos avaliados na próstata

- O citrato (cit), cujo pico situa-se na frequência de 2,6 ppm (partes por milhão), é sintetizado pela próstata normal, notadamente na ZP. Os níveis de cit apresentam-se elevados nos nódulos de hiperplasia prostática e reduzidos ou indetectáveis no CaP. Níveis de cit reduzidos também podem ser encontrados na prostatite e nas áreas de hemorragia pós-biópsia.
- A colina (col), cujo pico está em 3,22 ppm, é um marcador do metabolismo celular, presente em níveis elevados nos tumores devido à proliferação de membrana celular no tecido em crescimento (Figura 10). O tecido prostático normal nas regiões transicional e periuretral pode apresentar valores elevados de col + crea / cit.
- A creatina (creat), com pico em 3,03 ppm, constitui um reservatório energético com concentração relativamente constante. Os picos de creat e col podem ser indistinguíveis na linha espectral em virtude da sua proximidade, sendo portanto considerada a sua soma na análise espectral (col + creat / cit).
- A poliamina (pa), pico em 3,1 ppm, apresenta-se reduzida nas áreas suspeitas, sendo identificada como uma curva decrescente aguda entre os picos de col e creat.

Figura 10: Análise qualitativa dos gráficos espectrais demonstra padrões de curva normal (A) e tumoral (B) de col e de cit

Até os dias atuais não existe consenso sobre a interpretação da espectroscopia, de maneira qualitativa ou quantitativa. A classificação quantitativa mais comumente usada, baseada em diferenças nos tecidos prostáticos normal e tumoral previamente descritas, considera suspeitos para CaP voxels com relação col + crea / cit pelo menos 2 desvios-padrão acima do normal, o que equivale a valores superiores a 0,7 (Kurhanewicz et al., 1996).

Estudos mais recentes não utilizaram critério quantitativo fixo na análise espectral do CaP, sendo os voxels suspeitos definidos apenas pela elevação da col ou redução do cit, de tal forma que os picos tenham alturas semelhantes, ou que o pico de col seja mais alto que o de cit (Cabrera et al., 2008).

Estudos multicêntricos como o “American College of Radiology Imaging Network trial” e o europeu “International Multi-Centre Assessment of Prostate MR Spectroscopy” para detecção do CaP com RM e espectroscopia ainda não tiveram seus resultados divulgados na íntegra para fornecer diretrizes mais precisas.

RM Dinâmica com contraste Endovenoso

O crescimento do CaP associa-se ao desenvolvimento de rico suprimento vascular, com vasos neoformados imaturos e fenestrados. A RM dinâmica (RMD) com contraste endovenoso (EV) consiste em realizar sequências 3D ponderadas em T1 antes, durante e após a infusão de gadolínio, para avaliar as alterações de intensidade de sinal tecidual quantitativas e tempo-dependentes. Diversos estudos comprovaram que o CaP apresenta realce mais precoce e intenso do que o tecido prostático normal, devido à sua elevada densidade microvascular (Ren et al., 2008).

Engelbrecht et al, em 2003, avaliaram diferentes parâmetros na análise da RMD, demonstrando que o pico de realce (absoluto e relativo) e o clareamento (“wash-out”) aumentam a acurácia do método na localização do CaP. Pico de realce (“wash-in”) é definido como a concentração na qual a curva exponencial está mais alta, e o “wash-out” como curva exponencial tardia decrescente. Dessa forma, a combinação de pico de realce precoce e a presença de “wash-out” são fortemente sugestivas de CaP (Figura 11). Em contraste, curvas de pequena amplitude, lentamente progressivas e sem “wash-out”, com formação de platô, não são consideradas suspeitas (Engelbrecht et al., 2003).

Figura 11: Imagem de RM no plano axial ponderada em T1 pós-contraste e respectivo gráfico perfusional demonstram lesão hipervascularizada médio-apical direita, com realce intenso e precoce seguido de “wash-out” (linha roxa), em contraste com realce minimamente progressivo na ZP normal à esquerda (linha verde)

Muitos estudos demonstraram que a RMD é superior às sequências convencionais ponderadas em T2 para localização tumoral, utilizando a análise histopatológica como padrão-ouro. Jagger et al., em 1997, avaliando 57 pacientes,

encontraram um aumento de sensibilidade na localização tumoral de 57,5% para 73,5% ao acrescentar a RMD, com acurácia indo de 72% para 77,5%, sem, contudo, afetar a especificidade do método (80,5% x 81,0%). Futterer et al. em 2006, estudando 34 pacientes, encontraram um incremento de sensibilidade, especificidade e acurácia na localização tumoral de 67% para 95%, 74% para 96% e 71% para 91%, respectivamente, com o acréscimo da RMD.

Alguns trabalhos estudaram também o papel da RMD no estadiamento local do CaP, naqueles pacientes com duvidosa penetração capsular, invasão de VVSS ou de FVN às sequências ponderadas em T2. Futterer et al., em 2005, analisando diferentes estudos de RMD realizados para estadiamento local do CaP, encontraram resultados conflitantes e de difícil comparação em virtude de variações técnicas, notadamente no que diz respeito à alta resolução temporal *versus* espacial. Neste trabalho, ao comparar a acurácia de leitores com maior e menor experiência no estadiamento local do CaP com cortes de 7 mm, concluíram que a RMD teve importante impacto somente para radiologistas menos experientes (Futterer et al., 2005).

Para Akin e Hricak (2007), o desafio da RMD consiste em encontrar um balanço ideal entre as resoluções temporal e espacial, sendo necessários mais estudos para otimizar esta técnica e definir o seu valor clínico. Ao enfatizar a alta resolução temporal, utiliza-se um aumento na espessura de corte e/ou varredura incompleta da próstata, reduzindo a resolução espacial e, assim, sacrificando a acurácia do método no estadiamento local (Bloch et al., 2007).

Contudo, é necessária uma maior padronização técnica, bem como de análise, para que estudos de diferentes instituições possam ser diretamente comparados.

Em resumo, é de extrema importância a detecção da EEC, diferenciando os estádios T2 e T3, para adequada definição prognóstica e terapêutica do CaP. Em particular, no grupo de tumores de próstata de baixo risco o desafio consiste em distinguir pacientes com doença clinicamente relevante daqueles com tumores de comportamento mais indolente, permitindo uma maior estratificação terapêutica e evitando a morbilidade de tratamentos desnecessários.

O emprego dos métodos de imagem requer valores elevados de acurácia e especificidade na detecção de EEC, assegurando assim que o paciente não será privado de uma cirurgia potencialmente curativa em virtude de resultados falso-positivos, bem como requer baixa variabilidade interobservadores. A RM provou melhorar o estadiamento clínico do CaP e a associação das técnicas de espectroscopia e estudo dinâmico aumentou a especificidade do método, apesar de ainda existir grande controvérsia nos resultados obtidos. O potencial dos métodos de imagem na avaliação específica dos tumores de baixo risco ainda não foi bem definido, sendo de grande importância em virtude do aumento da proporção deste grupo dentre os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata.

Até o momento, não há estudo avaliando a USTR, a USDA, a RM, a RMS e a RMD na localização e estadiamento do CaP de baixo risco.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo prospectivo foram:

- 2.1 Avaliar o valor da USTR, USDA, RM, RMS e da RMD na localização do CaP de baixo risco, utilizando o estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas como padrão-ouro;
- 2.2 Avaliar a eficácia da USTR e da RM no estadiamento local CaP de baixo risco, tendo como referência o estudo anatomopatológico.

3 MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Este foi um estudo prospectivo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período compreendido entre os anos de 2005 e 2009, com a participação dos Setores de Ressonância Magnética e Ultrassonografia do Instituto de Radiologia (INRAD) e das Divisões de Clínica Urológica e de Anatomia Patológica do Instituto Central (ICHC).

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP aprovou este projeto, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os exames de RM e de USTR, assinado por todos os pacientes (Anexos A e B).

Foram avaliados neste estudo 42 pacientes provenientes do Ambulatório de Urologia, que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- diagnóstico anatomopatológico de CaP, confirmado através de biópsia transretal prévia, sob orientação ultrassonográfica;
- estadiamento clínico T1c-T2a, escore de Gleason ≤ 6 e PSA ≤ 10 ng/ml, preenchendo os critérios de CaP de baixo risco;
- programação cirúrgica de prostatectomia radical;
- não submissão a qualquer tratamento prévio; e

- disposição para participar desta pesquisa, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo sujeito da pesquisa ou seu responsável legal.

Foram inicialmente excluídos deste estudo pacientes com contra-indicação ao exame de RM ou que não toleraram a introdução da bobina endorretal.

A RM foi realizada dias antes da USTR e 9 dos pacientes submetidos a RM não aceitaram retornar à Instituição para realizar a USTR, alegando já terem realizado uma USTR prévia, quando da realização da biópsia prostática.

Dos 42 pacientes que realizaram a RM, 7 foram excluídos do estudo por não terem sido submetidos a prostatectomia radical, pelos seguintes motivos: descontinuidade do tratamento no HCFMUSP (3 pacientes), óbito pré-operatório (1 paciente), opção por outra modalidade terapêutica devido ao alto risco cirúrgico (3 pacientes).

Então, o grupo de estudo final foi constituído por 35 pacientes submetidos a RM, dos quais 26 também realizaram USTR, todos eles posteriormente submetidos a prostatectomia radical. Ainda, 10 pacientes foram excluídos da análise espectroscópica por apresentarem voxels com qualidade espectral insatisfatória, como será posteriormente detalhado.

Os resultados da dosagem sérica de PSA, toque retal e da biópsia transretal foram obtidos nos prontuários dos pacientes e no banco de dados do hospital.

Os pacientes foram submetidos à RM no mínimo 21 dias após a biópsia prostática, para que artefatos decorrentes de sangramento pós-biópsia não interferissem nas imagens em estudo.

Os exames de RM e USTR foram realizados em intervalo máximo de 15 dias entre si, com tempo médio de 2 dias. O tempo máximo proposto entre a realização da RM e a cirurgia foi de 60 dias, evitando assim que quaisquer alterações decorrentes da evolução tumoral pudessem afetar a comparação entre os métodos em análise e o estadiamento final.

Quadro 3: Organograma ilustrativo do grupo de estudo final

As peças cirúrgicas provenientes das prostatectomias radicais foram encaminhadas ao Departamento de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

A média de idade desses pacientes foi de 64,94 anos, variando entre 50 e 77 anos; o PSA pré-operatório médio foi de 6,05 ng/ml, variando entre 2,6 e 10,0 ng/ml. Dois pacientes (5,7%) apresentaram escore de Gleason total pré-operatório de 5 e os demais 33 pacientes (94,3%) apresentaram escore de Gleason na biópsia de 6.

Os intervalos médios entre os exames de imagem e a cirurgia foram de 49,34 dias para a RM e de 48,35 dias para a USTR.

3.2 ULTRASSONOGRAFIA TRANSRETAL

Todos os exames de USTR foram realizados pela mesma radiologista (LMOC, com 15 anos de experiência no método), no aparelho General Eletric modelo Logiq 9 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA), com transdutor endorretal de alta frequência e utilização do Doppler de amplitude para análise da vascularização.

Os exames foram realizados com os pacientes em decúbito lateral esquerdo, com membros inferiores em semiflexão. O transdutor foi revestido por preservativo descartável, lubrificado com anestésico tópico (Xilocaina gel ®) e introduzido no canal anal. Inicialmente realizou-se o exame em escala de cinzas (modo B), ao qual foi posteriormente acrescentado o Doppler de amplitude, com interpretação das imagens em tempo real.

Interpretação das imagens de USTR

Ao realizar os exames, a radiologista tinha conhecimento apenas de que o paciente possuía diagnóstico de CaP por biópsia prévia. Os resultados de PSA e o anatomopatológico da biópsia não lhe foram fornecidos.

O modo B consistiu na varredura da próstata e vesículas seminais, procedendo-se aos seguintes passos:

- medida dos maiores diâmetros transversal, longitudinal e ântero-posterior da próstata, sendo a primeira medida realizada no corte axial e as demais no corte sagital, seguindo-se o cálculo do volume pela fórmula da elipsóide (os 3 diâmetros multiplicados entre si e pela constante 0,523);
- identificação da(s) lesão(ões) suspeita(s) ou, ainda, classificação como lesão não identificada ao modo B;
- caracterização do tipo de lesão: nódulo ou lesão mal definida;
- caracterização da ecogenicidade da lesão: hipo, iso ou hiperecogênica em relação à ZP;
- localização da lesão de acordo com a divisão da próstata em sextantes, se na base, terço médio e/ou ápice, à direita e/ou à esquerda;
- estadiamento do tumor quanto à presença de EEC por sextante, baseado na identificação e localização dos seguintes critérios: abaulamento irregular do contorno capsular, tecido sólido na gordura periprostática e/ou obliteração do ângulo retoprostático; e
- estadiamento do tumor quanto à presença de IVS por lado, baseado na assimetria das VVSS e na presença de espessamento e/ou hipoeogenicidade das mesmas.

A partir destes achados, a radiologista definiu pelo modo B a localização tumoral, presença e localização de EEC por sextante e presença e lado da IVS.

Procedeu-se, então, à USDA com varredura de toda a próstata, tentando-se caracterizar a vascularização da lesão suspeita como aumentada, similar ou reduzida em relação ao parênquima adjacente e, ainda, identificar outras áreas hipervascularizadas.

A hipervascularização foi definida como presença de fluxo sanguíneo maior do que o habitual em cada sextante prostático, com vasos irregulares, tortuosos e/ou desorganizados, assim como a presença de áreas de assimetria vascular. Com estes dados, a radiologista neste momento avaliou se a USDA acrescentou informações à USTR quanto à localização tumoral (Figura 12).

Figura 12: Imagens de USTR demonstram lesões suspeitas: (A) nódulo hipoeecogênico no terço médio direito da ZP prostática, hipervascularizado à USDA (B). ZP hipoeecogênica e heterogênea à USTR (C), com aumento difuso da vascularização à USDA (D)

3.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames de RM foram realizados no aparelho GE Horizon LX 9.0 de 1,5 Tesla com gradiente de 23 mT/m (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA), utilizando bobina de superfície torso “phased array” posicionada na região pélvica, à qual foi depois acoplada a bobina endorretal (modelo endo ATD, Medrad Industries, Pittsburgh, PA, EUA) (Figura 13).

Figura 13: Bobina endorretal (modelo endo ATD, Medrad Industries, Pittsburgh, PA, EUA)

O preparo solicitado aos pacientes foi de 4 horas de jejum. Todos eles receberam medicação endovenosa para reduzir o peristaltismo intestinal (Brometo de N-butilscopolamina – Buscopam®, 20 mg/ml, 1 ampola de 1 ml) antes de iniciar o exame.

Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, procedeu-se ao TR com utilização de anestésico tópico (Xilocaina gel ®), no intuito de identificar possíveis lesões obstrutivas, estenosantes ou sangrantes e, em seguida, introduziu-se a bobina endorretal, revestida com preservativo descartável e lubrificada com anestésico tópico. O adequado posicionamento da bobina implica acoplar a sua face anterior côncava na face posterior convexa da próstata. A bobina foi inflada com 50 ml de perfluorcarbono, a fim de mantê-la bem posicionada e diminuir artefatos de contração esfíncteriana, sendo o paciente reposicionado em decúbito dorsal. A utilização de perfluorcarbono em vez de ar para inflar a bobina objetivou reduzir artefatos de susceptibilidade magnética entre o ar e o tecido prostático, particularmente importante para a espectroscopia, com melhor caracterização de picos de baixo sinal espectral (como o da poliamina) e melhor resolução do pico de cada metabólito. O sinal recebido pela bobina endorretal combinado com o sinal da bobina torso otimizou a relação sinal-ruído das seqüências direcionadas para o estudo da próstata, como descrito abaixo.

Exame da Pelve: cortes programados desde a bifurcação aórtica até a margem inferior da sínfise púbica, com os seguintes parâmetros:

- axial T1 “fast multiplanar spoiled gradient-echo” (FMSPGR), com tempo de repetição (TR): 200ms, tempo de eco (TE): 4.2 ms, “flip angle” (FA): 90°, espessura de corte: 7 mm, espaçamento: 1 a 2 mm, matriz: 256 X 192, número de excitações (NEX): 1, “field of view” (FOV): 30 cm, sentido da frequência: direita-esquerda.

Exame da Próstata: cortes desde o fundo das vesículas seminais até o ápice prostático (Figura 16):

- axial T2 FSE, TR: 4000 ms, TE: 150 ms, espessura de corte: 3 a 4 mm, espaçamento: 0 a 1 mm, matriz: 256 X 192, NEX: 3, FOV: 12 a 14 cm, sentido da frequência: ântero-posterior, utilização de recurso “no phase wrap” (NPW) para evitar artefatos de superposição de estruturas no sentido da fase da sequência;
- coronal T2 FSE, TR: 4000 ms, TE: 150 ms, espessura de corte: 3 a 4 mm, espaçamento: 0 a 1 mm, matriz: 256 X 192, NEX: 3, FOV: 14 a 16 cm, sentido da frequência: crânio-caudal, NPW;
- sagital T2 FSE, TR: 4000 ms, TE: 150 ms, espessura de corte: 3 a 4 mm, espaçamento: 0 a 1 mm, matriz: 256 X 192, NEX: 2, FOV: 14 a 16 cm, sentido da frequência: ântero-posterior, NPW.

Espectroscopia de prótons 3D: as imagens foram adquiridas por cortes volumétricos tridimensionais PROSE (PROstate Spectroscopy and imaging Examination), uma sequência espectroscópica “double spin-echo point-resolved” com supressão de água e gordura, que utiliza pulsos de excitação otimizados para a detecção quantitativa de col, creat, pa e cit, permitindo seleção de frequência para reduzir a ressonância da água e suprimir a ressonância dos lipídios. Os cortes foram programados na sequência T2 axial, possibilitando uma adequada correlação entre as informações anatômicas e metabólicas, com espessura de corte: 2,5 mm, espaçamento: 0 mm. Utilizaram-se 5 bandas de saturação para permitir cobertura total da próstata e minimizar a inclusão de gordura periprostática e da bobina

endorretal (bandas posicionadas nas regiões ânterolaterais direita e esquerda, pósterolaterais direita e esquerda, e posterior sobre a bobina endorretal, esta posicionada em localizador sagital). A calibração automática do aparelho foi aceita quando o “shimming” resultante foi ≤ 10 , e realizada calibração manual para valores de “shimming” superiores. Foram adquiridos dados de 1024 voxels, com resolução espacial de 0,24–0,34 cm³, TR/TE 1000/130 e tempo de aquisição de 17 minutos.

Estudo dinâmico com contraste EV: foi utilizada a mesma programação da sequência axial T2, com espessura de corte de 3 a 4 mm e espaçamento de 0 a 1 mm, para permitir uma adequada correlação entre as imagens. Foram realizadas 7 aquisições dinâmicas de alta resolução espacial axial T1 SPGR com saturação de gordura, sendo 2 pré-infusão e 5 pós-infusão endovenosa do meio de contraste paramagnético gadolínio (0,1mmol/kg peso), com resolução temporal de 1 minuto e 35 segundos e duração total de 11 minutos e 8 segundos. O contraste endovenoso foi injetado em “bolus” cerca de 10 segundos antes de finalizar a segunda aquisição de imagens, imediatamente seguido por injeção rápida de 20 ml de solução salina.

Todos os pacientes submetidos a RM realizaram espectroscopia e estudo dinâmico pós-contraste.

O tempo total de exame foi de aproximadamente 90 minutos, incluindo o tempo de posicionamento do paciente e da colocação da bobina endorretal.

Todos os exames de RM foram acompanhados pela autora deste trabalho, que orientou a repetição de eventuais sequências tecnicamente inadequadas.

As imagens obtidas foram pós-processadas pelo dispositivo “Surface Coil Intensity Correction” (SCIC) para homogeneização do sinal, gravadas em disco

óptico e enviadas para uma estação de trabalho computadorizada (Advantage Workstation ADW 4.0, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA), para posterior análise.

Interpretação das imagens de RM

Todos os exames de RM foram analisados pelo mesmo radiologista (RHB, com 8 anos de experiência no método), que tinha conhecimento apenas de que o paciente possuía diagnóstico de CaP por biópsia prévia, estando cego quanto aos resultados de PSA e o anatomopatológico da biópsia.

A análise da RM foi iniciada pela sequência T1 da pelve para identificação de possível área de sangramento, seguindo-se a análise das sequências T2 nos planos axial, coronal e sagital. O estudo da RM seguiu o seguinte protocolo:

- identificação de sinais de sangramento pós-biópsia, caracterizados por focos de hipersinal nas sequências ponderadas em T1, com hipo ou hipersinal em T2, a depender da fase de degradação da hemoglobina;
- medida dos maiores diâmetros transversal, longitudinal e ântero-posterior da próstata pelo mesmo método utilizado na USTR, com a primeira medida realizada no plano axial e as demais no plano sagital, seguindo-se o cálculo do volume como anteriormente descrito (os 3 diâmetros multiplicados entre si e pela constante 0,523);
- identificação da(s) lesão(ões) suspeita(s) ou, ainda, classificação como lesão não identificada;
- caracterização do tipo de lesão: nódulo ou lesão mal definida (Figura 14);

- caracterização da intensidade de sinal da lesão nas seqüências ponderadas em T2: hipo, iso ou hipersinal em relação à ZP;
- localização da lesão de acordo com a divisão da próstata em sextantes, se na base, terço médio e/ou ápice, à direita e/ou à esquerda;
- estadiamento do tumor quanto à presença de EEC por sextante, baseado na identificação e localização dos seguintes critérios: abaulamento irregular do contorno capsular, tecido sólido na gordura periprostática e/ou obliteração do ângulo retoprostático; e
- estadiamento do tumor quanto à presença de IVS por lado, baseado na perda da arquitetura normal das VVSS, na presença de áreas focais ou difusas de hipossinal nas VVSS e/ou na extensão direta de hipossinal da base prostática para as VVSS.

Baseando-se nestes achados, o radiologista definiu a localização tumoral, presença e localização de EEC por sextante e presença e lado da IVS.

Figura 14: Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial demonstra nódulo (seta vermelha) e lesão mal definida (seta amarela) na ZP prostática

Procedeu-se então ao estudo da espectroscopia para localização tumoral, utilizando-se um programa específico para análise espectroscópica da próstata (“Functool 2”, GE Medical Systems), pelo qual os valores integrados das áreas de pico para col, creat e cit e as razões da área de pico para col/creat e col + creat /cit são automaticamente calculados para cada voxel. Os dados espectroscópicos, incluindo os gráficos espectrais e razões metabólicas associadas, são sobrepostos ao corte correspondente em T2. Como não existe uma padronização da análise espectral na literatura, os seguintes critérios foram utilizados neste estudo:

- a qualidade da espectroscopia foi definida como satisfatória ou não, na dependência dos voxels apresentarem resolução adequada dos picos de metabólitos de interesse, sem artefatos obscurecendo as suas frequências, com relação sinal-ruído ≥ 2 , sem significativa contaminação lipídica. Com base nestes parâmetros, 10 pacientes foram então excluídos da análise espectroscópica, como citado anteriormente;
- a análise espectral foi realizada separadamente por sextante e baseou-se na avaliação quantitativa e qualitativa dos espectros, identificando-se a maior relação col + crea / cit e o padrão de curva mais suspeito para cada sextante;
- definiu-se como padrão quantitativo suspeito para CaP a relação col + crea / cit $\geq 0,7$; e
- a análise qualitativa utilizada baseou-se na simples análise visual e subjetiva da magnitude das curvas de col + crea e de citrato, usando como referência os padrões gráficos descritos por Jung et al. em 2004 (Figura 15). Foram considerados suspeitos os voxels com elevação do pico de colina e redução do pico de citrato de tal forma que estes picos apresentassem alturas similares, ou o de colina fosse maior (padrões 3, 4 e 5 de Jung) (Jung et al., 2004).

Figura 15: Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial demonstra área hipointensa no ápice esquerdo (A), hipervascularizada na imagem ponderada em T1 pós-contraste (B). Voxel posicionado sobre esta imagem (C) e o respectivo gráfico espectral de amplitude x frequência evidencia níveis elevados de col e reduzidos de cit (D), suspeitos para CaP (padrão 5 de Jung). O estudo AP evidenciou CaP Gleason 7 (4 + 3) no ápice esquerdo, com Gleason terciário 5

O radiologista então avaliou se a espectroscopia 3D acrescentou informações às sequências convencionais da RM quanto à localização tumoral e, quando necessário, realocizou o tumor.

Por fim, foram analisadas as sequências dinâmicas pós-contraste para localização tumoral através do software “Functool 2” (GE Medical Systems). O protocolo utilizado é descrito a seguir:

- foram realizadas subtrações para caracterização visual e subjetiva do “wash-in” e “wash-out” em toda a próstata. Para avaliar o “wash-in”, a

terceira sequência foi subtraída da primeira sequência adquirida (ou seja, a primeira sequência pós-contraste foi subtraída da sequência pré-contraste). Para avaliar o “wash-out”, a sétima sequência foi subtraída da primeira sequência adquirida; e

- foram estudadas as curvas pós-contraste de cada sextante prostático em gráficos de intensidade *versus* tempo, posicionando ROIs (“region-of-interest”) elípticos em diferentes áreas de todos os sextantes prostáticos. Foi definido como sextante suspeito para CaP aquele que apresentou pelo menos uma curva com padrão de “wash-in” intenso e precoce seguido por “wash-out” do meio de contraste. As curvas com “wash-in” pouco intenso, lentamente progressivo, ou com formação de platô (isto é, sem “wash-out”) não foram consideradas suspeitas para CaP (Figuras 16, 17 e 18).

Figura 16: Gráfico de intensidade x tempo demonstra curva pós-contraste suspeita, com “wash-in” intenso seguido de “wash-out” (linha roxa) e curva com “wash-in” lentamente progressivo (linha verde), não considerada suspeita

Figura 17: Gráfico de intensidade x tempo demonstra curvas pós-contraste não suspeitas, sem significativo “wash-out”

Assim, o radiologista avaliou se a RMD acrescentou informações às seqüências convencionais em T2 quanto à localização tumoral e, quando necessário, realocalizou o tumor.

Figura 18: Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial demonstra hipointensidade de sinal difusa nos ápices prostáticos, mais acentuada à esquerda (A). Imagem ponderada em T1 pós-contraste (B) demonstra hipervascularização no ápice esquerdo (ROI rosa) e hipovascularização habitual da ZP à esquerda (ROI verde) (C), caracterizados nos gráficos de intensidade x tempo por “wash-in” seguido de “wash-out” e curva de realce progressivo, respectivamente (D). O estudo AP evidenciou CaP Gleason 6 no ápice direito e Gleason 7 (4 + 3) no ápice esquerdo

3.4 CIRURGIA

Todos os pacientes foram submetidos a prostatectomia radical (prostatectomia total e vesiculectomia bilateral) por via retropúbica associada a linfadenectomia das fossas obturatórias pela equipe cirúrgica do grupo dos tumores da Clínica Urológica do HC-FMUSP. Os médicos urologistas tiveram acesso a todos os exames clínicos e laboratoriais pré-operatórios, mas não tiveram acesso aos resultados da RM e da USTR, já que estes métodos não constam do protocolo de rotina pré-operatória do Departamento.

3.5 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO

O espécime cirúrgico (próstata, vesículas seminais e gordura periprostática) foi fixado por 24 a 48 horas em solução de formalina (formol 10%) e, posteriormente, pintado com tinta nanquim. Após mensuração e pesagem, a próstata foi submetida a cortes seriados com lâmina de bisturi nº 23 ou 24 em toda a sua extensão, com separação e designação como margens basal (vesical) e apical (uretral), e como sextantes (base, médio e ápice, bilateralmente). Todos os fragmentos foram desidratados em diversas soluções alcoólicas e em Xilol®, blocados em parafina e cortados em micrótomo com espessura de 3 a 4 micrômetros, quando então foram desparafinizados em estufa, reidratados e corados por hematoxilina-eosina (HE) para exame ao microscópio.

Todas as lâminas dos pacientes envolvidos neste estudo foram analisadas pelo mesmo patologista (RLM, com 4 anos de experiência em patologia urológica), avaliando os seguintes parâmetros:

- medida dos maiores diâmetros transversal, longitudinal e ântero-posterior da próstata e pesagem;
- avaliação pormenorizada da próstata, com identificação tumoral, gradação de Gleason e estimativa da porcentagem tumoral individualizadas para cada sextante. Foi descrito também se alguma outra alteração que não CaP se destacava em cada sextante, como por exemplo área de prostatite, atrofia, fibrose, hemorragia, neoplasia intra-epitelial da próstata (PIN) ou proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP);
- análise das margens cirúrgicas vesical, uretral e prostática, bem como caracterização de tumor na gordura periprostática,
- avaliação das VVSS, por lado, para identificação de acometimento tumoral; e
- definição do escore de Gleason final e estadiamento pelo critério “T” do Sistema TNM.

A definição de EEC ao estudo AP requer a identificação de tumor além dos limites da cápsula prostática, isto é, na gordura periprostática ressecada. Já a presença de margem cirúrgica positiva indica que permaneceu tumor no leito cirúrgico, seja na gordura periprostática ou em parte da próstata que não foi possível ressecar, por estar muito aderida aos demais tecidos por exemplo. Nesta última situação, ou seja, quando a margem cirúrgica é detectada ainda na próstata, não é

possível avaliar se o tumor no leito cirúrgico encontra-se restrito à porção de próstata remanescente ou se já havia extensão para a gordura periprostática. No presente estudo, para fins de correlação mais fidedigna com os métodos de imagem, foi considerada EEC positiva naqueles casos em que foi realmente caracterizado CaP na gordura periprostática (pT3) e os demais casos foram considerados restritos à próstata com margem cirúrgica positiva (pT2+).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia e os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) na localização tumoral para cada um dos métodos avaliados: USTR, USPD, RM, RMS e RMD. Os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN foram também calculados para a detecção de EEC e de IVS para USTR e RM. Todas estas análises utilizaram o estudo histopatológico da peça cirúrgica como padrão-ouro, e foram realizadas considerando-se a divisão da próstata em sextantes. Os valores de Kappa foram calculados para mensurar o grau de concordância entre cada método avaliado e o estudo AP, e a interpretação desses valores baseou-se no quadro abaixo (Quadro 3).

Quadro 3: Interpretação dos valores de concordância de Kappa utilizado - Kilem Gwet (May 2002). "Inter-Rater Reliability: Dependency on Trait Prevalence and Marginal Homogeneity". Statistical Methods For Inter-Rater Reliability Assessment

Kappa	Interpretação da concordância
< 0	Ausente
0.0 – 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Fraca
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Boa
0.81 – 1.0	Muito boa

4 RESULTADOS

4.1 ESTADIAMENTO CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO

Os 35 pacientes com tumores clinicamente definidos como de baixo risco incluídos neste estudo apresentaram média de PSA de 6,05 ng/ml, variando entre 2,6 ng/ml e 10,0 ng/ml. À biópsia prostática, 2 pacientes (5,7%) apresentaram escore de Gleason 5 e os demais 33 (94,3%) apresentaram escore de Gleason 6. O estadiamento clínico pré-operatório foi T1c para 29 pacientes (82,9%) e T2a para 6 deles (17,1%), como demonstrado na Tabela 1.

O estadiamento anatomopatológico destes pacientes submetidos a prostatectomia radical demonstrou que 16 deles (45,7%) apresentavam doença localizada (pT2), 8 (22,9%) apresentavam doença localmente avançada (pT3) e em 11 pacientes (31,4%) foi detectada margem cirúrgica positiva (pT2+). Os 8 pacientes com doença localmente avançada apresentaram EEC e 3 deles (8,6%) exibiram concomitância de EEC e IVS. Treze pacientes (37,1%) apresentaram escore de Gleason de 6 na peça cirúrgica, 21 pacientes (60%) apresentaram Gleason 7 e 1 paciente (2,9%) apresentou escore de Gleason 8 (Tabela 2). Assim, tanto o estadiamento clínico quanto o escore de Gleason à biópsia subestadiaram os tumores na avaliação pré-operatória.

Tabela 1 - Distribuição pré-operatória das variáveis clínicas

PSA - ng/ml (média $\pm$ desvio-padrão)	6,05 $\pm$ 2,16
Escore de Gleason à biópsia	
5	2 (5,7%)
6	33 (94,3%)
Estadiamento clínico	
T1c	29 (82,9%)
T2a	6 (17,1%)

Tabela 2 - Distribuição das variáveis histopatológicas

Escore de Gleason	
6 (3 + 3)	13 (37,1%)
7 (3 + 4)	18 (51,4%)*
7 (4 + 3)	03 (8,6%)**
8 (3 + 5)	01 (2,9%)
Estadiamento histopatológico	
pT2a	02 (5,7%)
pT2b	03 (8,6%)
pT2c	11 (31,4%)
pT2+ (margem cirúrgica positiva)	11 (31,4%)
pT3a (EEC)	08 (22,9%)
pT3b (IVS) – EEC + IVS	03 (8,6%)

* 4 destes com Gleason terciário 5. ** 1 destes com Gleason terciário 5.

4.2 CARACTERÍSTICAS TUMORAIS AOS MÉTODOS DE IMAGEM

Todas as lesões supostamente tumorais caracterizadas à USTR foram hipocogênicas, sendo que 1 paciente (3,9%) apresentou nódulo bem definido e nos demais 25 (96,1%) as áreas suspeitas foram caracterizadas como lesões hipocogênicas mal definidas.

À RM, 2 pacientes (5,7%) apresentaram nódulos com hipossinal em T2, 31 pacientes (88,6%) apresentaram lesões mal definidas com hipossinal em T2, e em 2 deles (5,7%) não foi caracterizada lesão suspeita com base somente nas sequências ponderadas em T2 (Figuras 19 e 20).

Figura 19: Paciente de 64 anos com diagnóstico de CaP (PSA 5,2 ng/ml). Imagem de USTR demonstra nódulo hipoeecogênico no terço médio direito da ZP prostática (A), hipervascularizado à USDA (B). Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial demonstra nódulo com hipossinal na ZP à direita (C). À RMS, com o voxel posicionado sobre este nódulo (D), o gráfico de amplitude x frequência correspondente evidencia níveis reduzidos de cit e elevados de col (E), suspeitos para CaP. Imagem de RM no plano axial ponderada em T1 pós-contraste (F) evidencia hipervascularização neste nódulo (ROI rosa) e hipovascularização habitual da ZP à esquerda (ROI verde), caracterizados nos gráficos de intensidade x tempo por “wash-in” seguido de “wash-out” e curva de realce progressivo, respectivamente (G). CaP Gleason 7 (4 + 3) no terço médio direito ao estudo AP – HE 400X (H)

Figura 20: Paciente de 68 anos com diagnóstico de CaP (PSA 2,6 ng/ml). Imagens de USTR (A) e de USDA (B) não evidenciam área suspeita na ZP prostática. Imagem de RM ponderada em T2 no plano axial (C) demonstra hipersinal habitual na ZP, exceto por áreas discretas e mal definidas de hipossinal. À RMS, com quatro voxels contíguos posicionados no terço médio/ápice esquerdo (D), o gráfico de amplitude x frequência correspondente evidencia concentrações normais de metabólitos, com níveis aumentados de cit e reduzidos de col (E). Imagem de RM no plano axial ponderada em T1 pós-contraste (F) demonstra hipovascularização normal na ZP bilateralmente (ROIs rosa e verde), caracterizados nos gráficos de intensidade x tempo por curvas sem “wash-out”, com formação de platô (G). CaP Gleason 6 (3 + 3) na base, terço médio e ápice esquerdos ao estudo AP – HE 400X (H)

4.3 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS E ACURÁCIA DOS MÉTODOS NA LOCALIZAÇÃO TUMORAL

Os valores globais de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN e o coeficiente Kappa foram calculados para USTR, USDA, RM, RMS e RMD na localização do CaP de baixo risco, como demonstrado na Tabela 3. Esta análise baseou-se na correlação entre cada sextante prostático nos diferentes métodos de imagem e o estudo AP do respectivo sextante, sendo apresentado o valor global para cada método.

Tabela 3 - Avaliação dos métodos de imagem na localização do CaP de baixo risco

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Kappa
USTR	53,1	48,3	63,4	37,8	51,3	0,01
USDA	70,4	36,2	65,1	42,0	57,7	0,07
RM	71,5	58,9	76,6	52,4	67,1	0,30
RMS	70,4	58,7	78,4	48,2	66,7	0,28
RMD	67,2	65,7	79,3	50,6	66,7	0,31

Apesar dos valores de Kappa demonstrarem uma concordância pobre tanto para a USTR como para a USDA em relação ao AP na localização tumoral, o acréscimo da USDA aumentou a sensibilidade da USTR (de 53,1% para 70,4%; $p = 0,0125$), sem significativa redução na especificidade, que foi de 48,3% para 36,2% ($p = 0,2594$).

A RM, RMS e RMD apresentaram uma concordância fraca para localização tumoral, com coeficiente Kappa variando de 0,28 a 0,31. Destaca-se, contudo, que o acréscimo da RMS e da RMD não melhorou significativamente os resultados, quando comparados com a RM baseada nas sequências ponderadas em T2, com valores de sensibilidade de 71,5% para RM; 70,4% para RMS e de 67,2% para RMD, com $p > 0,05$.

Embora a USDA tenha apresentado sensibilidade comparável à da RM, RMS e RMD, seu valor de especificidade foi significativamente inferior ($p < 0,05$).

4.4 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS E ACURÁCIA DE MÉTODOS COMBINADOS NA LOCALIZAÇÃO TUMORAL

Como na prática não avaliamos isoladamente a USTR ou a USDA, mas sim a visão global destes métodos, calculamos também os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN e o coeficiente Kappa para a análise conjunta da USTR e USDA. Esta avaliação foi feita considerando-se que seria suficiente a positividade em pelo menos um desses métodos, para cada sextante, para considerá-lo como sextante tumoral e, assim, avaliarmos a concordância com a positividade no estudo AP da região correspondente. Da mesma forma, realizamos a análise conjunta da RM e RMS, bem como da RM e RMD e da RM, RMS e RMD na localização do CaP de baixo risco, seguindo o mesmo princípio, como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Avaliação dos métodos de imagem combinados na localização do CaP de baixo risco

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Kappa
USTR + USDA	72,4	32,8	64,5	41,3	57,7	0,05
RM + RMS	85,7	41,3	75,7	57,6	71,5	0,29
RM + RMD	83,2	47,8	75,7	59,3	71,2	0,33
RM + RMS + RMD	91,3	35,0	76,4	63,6	74,2	0,30

A USTR e USDA continuaram apresentando concordância pobre com o estudo AP na localização tumoral, com discreto aumento da sensibilidade, que foi de 53,1% na USTR e 70,4% na USDA para 72,4% na avaliação conjunta dos métodos, diferença esta estatisticamente significativa apenas para a USTR isoladamente ($p = 0,0078$). A redução da especificidade para 32,8% na avaliação da USTR e USDA em conjunto não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação a estes métodos isolados ($p > 0,05$). Na avaliação da RM, houve significativo aumento dos valores de sensibilidade quando foi avaliada a combinação de quaisquer 2 ou dos 3 métodos (RM, RMS e RMD), esta última alcançando valor de 91,3%. Nesta situação, a presença de tumor em um ou mais métodos para cada sextante foi considerada como sextante tumoral, para fins de correlação com o estudo AP. Como esperado, houve uma queda de especificidade na avaliação destes métodos combinados, que foi estatisticamente significativa na avaliação da RM, RMS e RMD

em conjunto ($p < 0,05$), com valor mínimo de 35,0%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a acurácia desses métodos isolados e combinados, com $p > 0,05$ em todas as situações. Os valores de Kappa continuaram demonstrando uma concordância fraca para a avaliação dos métodos de RM combinados, em comparação com o estudo AP, com valores de concordância semelhantes aos encontrados na avaliação desses métodos isoladamente.

4.5 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS E ACURÁCIA DOS MÉTODOS NO ESTADIAMENTO LOCAL

Os valores globais de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN e o coeficiente Kappa da USTR e da RM na avaliação de EEC são demonstrados na Tabela 5. Ambos apresentaram concordância semelhante embora fraca, quando comparados com o estudo AP, com coeficientes Kappa de 0,15 e 0,12, respectivamente. Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia na detecção de EEC foram de 33,3%; 92,0%; 14,3%; 97,2% e 89,7% para a USTR, e de 50,0%; 77,6%; 13,7%; 95,6% e 75,7% para a RM, respectivamente.

Tabela 5 - Avaliação dos métodos de imagem na detecção de EEC do CaP de baixo risco

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Kappa
USTR	33,3	92,0	14,3	97,2	89,7	0,15
RM	50,0	77,6	13,7	95,6	75,7	0,12

Os valores globais de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN e os coeficientes Kappa do USTR e da RM na avaliação de IVS são demonstrados na Tabela 5. Neste grupo, apenas 3 pacientes (8,6%) apresentaram IVS, sendo a invasão unilateral em 1 deles e bilateral nos outros 2. Destaca-se ainda que nestas 5 VVSS acometidas a invasão ocorreu por extensão direta de tumor localizado na base prostática, sem comprometimento difuso das mesmas (Figura 21).

Figura 21: Imagens de RM ponderadas em T2 no plano coronal ilustram revisão das VVSS: tumor nas bases prostáticas estendendo-se à VSE, confirmado ao estudo AP (A). Resultado falso-negativo da RM, com tumor nas VVSS ao estudo AP (B). Resultado falso-positivo da RM, com VVSS normais ao estudo AP (C)

Ambos os métodos demonstraram elevados valores de especificidade, VPN e acurácia (85,7%; 97,7% e 84,6% para USTR e 83,1%; 94,7% e 80,0% para RM), e baixas sensibilidade e VPP (66,7% e 22,2% para USTR; 40,0% e 15,4% para RM, respectivamente).

Tabela 6 - Avaliação dos métodos de imagem na detecção de IVS do CaP de baixo risco

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Kappa
USTR	66,7	85,7	22,2	97,7	84,6	0,27
RM	40,0	83,1	15,4	94,7	80,0	0,13

5 DISCUSSÃO

O advento e a ampla utilização da dosagem sérica de PSA, associados à mudança nos protocolos de biópsia e à maior conscientização pública levaram a um aumento na detecção do CaP nas últimas décadas (O'Donnel; Parker, 2008). Surgiu assim o conceito de “lead time”, que se refere à antecipação do diagnóstico tumoral em decorrência dos programas de rastreamento populacional. Draisma et al., em 2003, ao analisar o *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*, detectaram que o diagnóstico do CaP tem sido antecipado em 9,9 a 13,3 anos, antes que estes tumores se tornem clinicamente evidentes (Draisma et al., 2003). Disto resulta ainda o termo epidemiológico “overdiagnosis”, definido como detecção de tumores latentes que não seriam diagnosticados clinicamente durante a vida do indivíduo, caso não fosse realizado o rastreamento populacional. Acredita-se que atualmente as taxas de “overdiagnosis” do CaP sejam tão altas quanto 56%, levando ao diagnóstico de tumores em estágios mais precoces da sua história natural, menores e menos agressivos, com potencial redução da sua mortalidade específica (Etzioni, 2002).

Portanto, um dos principais desafios atuais no manejo do CaP consiste em reconhecer quais os pacientes sob maior risco de progressão da doença, o quanto antes na sua história natural, a fim de permitir uma intervenção segura. De modo similar, é necessário identificar aqueles tumores com pequena chance de progressão, evitando tratamentos desnecessários e suas consequentes morbimortalidades, com impacto na saúde pública (Gardiner; Hamdy, 2008).

Assim surgiu a necessidade de classificar o CaP de acordo com o seu risco em baixo, intermediário e alto, numa tentativa de estratificar o tratamento dos pacientes de acordo com a sua real necessidade. Neste intuito, diversas definições clínicas de tumores insignificantes ou de baixo risco vêm sendo propostas, em sua maioria baseadas no estadiamento clínico, valores de PSA (total e/ou densidade), número e porcentagem de fragmentos positivos à biópsia, sendo as mais utilizadas as de Epstein et al. (1994) e D'Amico et al. (1998).

A definição de tumor de baixo risco utilizada neste trabalho foi proposta por D'Amico et al. há mais de uma década, ao avaliar o aumento no diagnóstico de tumores pequenos e pouco agressivos. Analisando 1.872 pacientes com doença localizada tratados com prostatectomia radical, radioterapia externa ou braquiterapia, D'Amico encontrou uma taxa de recorrência bioquímica $< 25\%$ em 5 anos naqueles pacientes com $PSA \leq 10$ ng/ml, Gleason ≤ 6 e estágio clínico T1c-T2a (D'Amico et al., 1998). Esta definição é uma das mais difundidas para tumor de baixo risco, sendo utilizada pelo comitê do câncer de próstata da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), formado por alguns dos mais renomados especialistas na área, ao estabelecer diretrizes clínicas pré-tratamento para o CaP (Mohler et al., 2007).

No presente estudo, optamos por utilizar esta classificação devido à sua ampla aceitação, mas também em virtude dos dados de PSA, escore de Gleason à biópsia e TR estarem disponíveis no prontuário médico dos pacientes. Como as biópsias muitas vezes foram realizadas em outras Instituições, não dispúnhamos de maiores informações referentes ao número e porcentagem de positividade dos fragmentos da biópsia em muitos dos casos, dados estes que são utilizados em outras classificações de baixo risco disponíveis.

O tratamento desse subgrupo de pacientes com CaP permanece controverso. As opções de tratamento ativo, por cirurgia ou radioterapia, associam-se ao risco de morbidade por disfunção urinária e/ou sexual, reduzindo a qualidade de vida do indivíduo. No entanto, sabe-se que o prognóstico destes pacientes quando tratados radicalmente tem se mostrado excelente, com mortalidade em 15 anos inferior a 2% naqueles tratados por prostatectomia, sendo ainda incerto na ausência de tratamento (Stephenson et al., 2009). Por ser uma entidade relativamente recente, a história natural destes tumores de baixo risco ainda não foi bem estudada, requerendo décadas de seguimento em pacientes não tratados para que se entenda melhor o seu comportamento biológico (O'Donnell; Parker, 2008). Mais recentemente têm ganhado espaço as opções por monitoramento ativo e por terapias focais, minimizando os efeitos colaterais relacionados ao tratamento radical. Na situação ideal, somente pacientes potencialmente curáveis, com CaP clinicamente significativo e risco real de óbito decorrente da doença deveriam ser tratados (Bastian et al., 2009). No entanto, até o momento não há um método confiável que permita a distinção entre tumores de comportamento mais indolente e aqueles com maior chance de progressão (Harnden et al., 2008).

Deve-se ressaltar ainda que esta é uma classificação clínica pré-tratamento, cujos achados AP da peça cirúrgica não são uniformemente favoráveis (O'Donnell; Parker, 2008). A classificação patológica de CaP insignificante, por sua vez, consiste em volume tumoral $< 0,5 \text{ cm}^3$, escore de Gleason da peça cirúrgica ≤ 6 e doença confinada ao órgão (O'Donnell; Parker, 2008). Com base nesta definição, todos os 35 pacientes deste estudo apresentaram achados patológicos adversos: todos apresentaram volume tumoral $\geq 0,5 \text{ cm}^3$, 8 apresentaram extensão extraprostática

(EEP) caracterizada por EEC, sendo que 3 deles exibiram concomitantemente EEC e IVS, 22 apresentaram escore de Gleason > 6 e em 11 foi constatada margem cirúrgica positiva.

Nomogramas clínicos amplamente utilizados na tentativa de prever o resultado patológico final do CaP já demonstram que uma considerável porcentagem dos pacientes clinicamente definidos como de baixo risco apresentam EEP, termo que compreende ambos EEC e IVS. De acordo com o nomograma de Partin, o risco da população do presente estudo apresentar EEP varia de 15,0% naqueles pacientes com estadiamento clínico T1c e PSA entre 2,6 e 4,0 ng/ml a 37,0% naqueles com estadiamento T2a e PSA entre 6,1 e 10,0 ng/ml, todos com Gleason 6 à biópsia (Partin et al., 2001).

Segundo Epstein, a predição clínica de CaP insignificante pode ser correta em 73% dos pacientes, sendo que nos demais 27% tumores mais agressivos são erroneamente classificados como insignificantes (Epstein et al., 1994). Já uma recente meta-análise revisou 29 artigos que avaliaram o resultado cirúrgico de pacientes com CaP de baixo risco, com datas entre 1995 e 2006, encontrando cerca de 84% de resultados adversos (Harnden et al., 2008). Não se sabe, contudo, se estas características patológicas adversas denotam efetivamente tumores clinicamente significantes, além de persistir a dificuldade em prever o comportamento individual destes tumores.

Portanto, é da maior importância o desenvolvimento de estratégias mais acuradas para identificar o potencial biológico de cada tumor, permitindo assim uma melhor individualização terapêutica e, neste campo, os exames de imagem têm importante papel. A capacidade de localizar acuradamente o CaP dentro da

próstata e de identificar o número de sextantes acometidos pelo tumor tem apresentado importância crescente em virtude da emergência de tratamentos locais, bem como do conhecimento de que o volume tumoral é um importante indicador prognóstico (Carrol et al., 1997; Stamey et al., 1999). Por exemplo, a radioterapia com intensidade modulada do feixe permite que se concentre uma alta dose de radiação em áreas tumorais, minimizando a radiação e consequente injúria a tecidos normais adjacentes (Padhani; Nutting, 2003). Assim, as técnicas de imagem capazes de mapear a localização e o volume tumorais dentro da próstata permitem a melhor utilização desta técnica. Em particular, alguns estudos têm sugerido o importante papel que o mapeamento funcional através de RM com espectroscopia e estudo perfusional pós-contraste podem desempenhar neste contexto (Ling et al., 2000).

No entanto, até o momento as diretrizes da NCCN só reconhecem um papel limitado dos métodos de imagem, sendo a TC e a RM recomendadas apenas em pacientes sintomáticos com expectativa de vida superior a 5 anos e estadiamento clínico T3 ou T4, ou estadiamento T1-T2 com nomograma indicando probabilidade de acometimento linfonodal maior que 20% (Mohler et al., 2007).

Talvez isto esteja relacionado à grande heterogeneidade existente na literatura disponível no que diz respeito à RM de próstata, muito influenciada por variações metodológicas e de população nos diferentes estudos, com taxas de sensibilidade na detecção tumoral variando entre 37% e 90%, como demonstrado em revisão de literatura (Kirkham et al., 2006).

A experiência recente tem demonstrado que os tumores grandes e mais indiferenciados podem ser razoavelmente bem caracterizados aos métodos de imagem

(Sartor et al., 2008). Estes tumores exibem maior desarranjo arquitetural histológico, provavelmente facilitando a sua diferenciação do parênquima normal aos métodos de imagem. Por outro lado, os tumores pequenos e bem diferenciados são mais dificilmente identificados ou mensurados, como demonstrado nas Figuras 19 e 20. Acreditamos que a nossa dificuldade em identificar acuradamente muitas destas lesões possa estar relacionada ao baixo escore de Gleason final, haja visto que 88,5% da nossa casuística foi formada por tumores Gleason 6 ou 7 (3 + 4), caracterizados por células mais diferenciadas e possivelmente com sinal e ecogenicidade indistintos do tecido prostático normal à RM e USTR, respectivamente. No entanto, no nosso trabalho não foi possível estratificar a sensibilidade dos métodos avaliados para cada escore de Gleason final devido ao número relativamente limitado da nossa casuística, onde apenas 3 pacientes apresentaram Gleason 7 (4 + 3) e 1 paciente exibiu escore de Gleason 8.

Os resultados de diversos estudos também sugerem que a utilização da RMS acrescenta informações úteis baseadas nas alterações metabólicas associadas à doença, que podem até mesmo preceder as alterações morfológicas, aumentando a especificidade do método (Zakian et al., 2005). Nestes estudos, a RMS melhora a capacidade de localização tumoral, de predizer a sua agressividade ao se correlacionar com o escore de Gleason, de estimar o volume tumoral e o estadiamento local de forma não-invasiva, notadamente para aqueles leitores com menos experiência (Yu et al., 1999; Futterer et al., 2006; Westphalen et al., 2007; Zakian et al., 2005).

De maneira contrária, um estudo prospectivo multicêntrico recentemente publicado avaliou 110 pacientes com RM e RMS, demonstrando que a acurácia

destes métodos combinados na localização do CaP na ZP foi igual à da RM isoladamente (Weinreb et al., 2009). Embora este estudo não tenha sido especificamente direcionado para tumores de baixo risco, a média de PSA destes pacientes foi de 5,9 ng/ml, permitindo que consideremos que esta população era predominantemente formada por tumores de baixo risco, pequeno volume, ou com maior grau de diferenciação. De forma similar, Wang et al. (2006) avaliaram a acurácia da RM em prever doença órgão confinada com e sem o incremento da RMS, concluindo que, embora a acurácia do radiologista tenha sido maior quando combinadas a RM e a RMS, esta diferença não foi estatisticamente significativa. No presente estudo, a RMS isoladamente também não aumentou a nossa habilidade em localizar o CaP, haja visto não termos encontrado diferenças estatisticamente significantes entre os métodos (sensibilidades de 71,5% e 70,4% para RM e RMS, respectivamente; $p > 0,05$). Entretanto, quando a RM e a RMS foram avaliadas em conjunto, sendo necessária a positividade em pelo menos um dos métodos por sextante para caracterizá-lo como tumoral, encontramos um incremento de sensibilidade para 85,7% ($p < 0,05$), com discreto detrimento da especificidade, este sem significância estatística.

Alguns trabalhos têm demonstrado ainda que a RM/RMS agrega valor aos parâmetros clínicos na predição de tumor confinado à próstata e ajuda em decisões terapêuticas como ressecar ou não os FVN (Wang et al., 2006; Jackson et al., 2009). Naqueles pacientes com CaP clinicamente localizado em que se opta por conduta expectante, a dosagem seriada de PSA se correlaciona com a RM/RMS seriada, demonstrando que o PSA aumenta mais rapidamente naqueles pacientes com doença radiologicamente progressiva do que naqueles com doença radiologicamente estável

(Wang et al., 2006). Entretanto, um seguimento mais longo é necessário para avaliar que método, ou que combinação de métodos, permite uma melhor predição da morbimortalidade pelo CaP.

Poucos estudos até o momento avaliaram o papel da RMD após injeção do contraste endovenoso na detecção do CaP. Um estudo recente demonstrou que a RMD foi mais sensível que a RM para localização tumoral (50,0% x 21,0%, respectivamente), com valores similares de especificidade (85,0% x 81,0%) (Jackson et al., 2009). No nosso trabalho, a RM e a RMD apresentaram valores de sensibilidade similares para localização do CaP (71,5% e 67,2%, respectivamente, $p > 0,05$) e, embora a RMD tenha acrescentado discreta especificidade ao método, indo de 58,9% na RM para 65,7% na RMD, esta diferença não foi estatisticamente significativa, com $p > 0,05$. Quando a RM e a RMD foram avaliadas conjuntamente encontramos aumento da sensibilidade e redução da especificidade, sendo de 83,2% e 47,8%, respectivamente.

Existe ainda uma grande variação na literatura no que diz respeito à capacidade da RM em estadiar localmente o CaP, como demonstrado por uma grande meta-análise, em parte devido à falta de padronização de critérios definitivos para EEC e à variabilidade entre as populações estudadas (Engelbrecht et al., 2002). Diferentes estudos que utilizaram a RM para estadiamento local e/ou predição de EEC encontraram valores de sensibilidade variando entre 51,0% e 89,0%, especificidade entre 68,0% e 87,0% e acurácia oscilando de 56,0% a 88,0%, como demonstrado por Bloch (Bloch et al., 2007). Um estudo que avaliou a capacidade da RM em detectar a EEC do CaP baseando-se em critérios de positividade similares aos nossos obteve sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 42,2%, 95,4%,

74,5%, e 83,8%, respectivamente (Wang et al., 2004). Embora o nosso estudo tenha apresentado valores mais elevados de sensibilidade e VPN (50,0% e 95,6%, respectivamente), nós tivemos especificidade e VPP significativamente mais baixos, de 77,6% e 13,7%, o que pode ser explicado pelas diferenças de populações estudadas, já que a população estudada por Wang et al. (2004) apresentou escore de Gleason à biópsia variando entre 5 e 10, incluindo assim tumores maiores e menos diferenciados.

Embora se observe um interesse crescente em estudar a RM no CaP, nós incluímos a USTR e a USDA nesta avaliação por serem métodos mais disponíveis em muitos centros e com custos mais baixos, quando comparados à RM. A USTR é considerada como tendo baixa acurácia na identificação e estadiamento do CaP na literatura, mesmo com o acréscimo do USDA (Puech et al., 2009). Baroni, em 2004, comparou a RM, a USTR e a USDA no estadiamento local do CaP, encontrando valores de especificidade elevados para todos os métodos ($> 85\%$), com sensibilidade e VPP superiores para a RM.

Diferentes estudos têm avaliado a USDA para detecção do CaP, em particular para auxiliar a guiar biópsias prostáticas, permitindo acessar a vascularização prostática sem a utilização de meios de contraste. Tem sido sugerido que a USDA deve ser utilizada rotineiramente em todas as biópsias para aumentar a acurácia do método (Franco et al., 2000; Okihara et al., 2000; Sauvain et al., 2003). Entretanto, por ser um método operador-dependente, a experiência do examinador afeta diretamente a avaliação do sinal Doppler (Halpern et al., 2000).

Em estudo de 2003, Ito et al. compararam a visualização do CaP por RMD e USDA, utilizando biópsias prostáticas guiadas por USTR como padrão-ouro. Obtiveram valores de sensibilidade, especificidade e acurácia de 87,0%; 74,0% e 82,0% para RMD

e de 69,0%; 61,0% e 66,0% para USDA, respectivamente, demonstrando superioridade da RMD em relação à USDA apenas para tumores localizados na ZP. Nesta casuística, os valores de PSA variaram de 4,1 a 302,0 ng/ml, com média de 43,7 ng/ml, com escores de Gleason variando entre 3 e 9 (Ito et al., 2003).

No presente estudo, entretanto, a USTR e, particularmente, a USDA apresentaram resultados comparáveis àqueles da RM para localização tumoral, com valores de sensibilidade de 70,4% para USDA e 71,5% para RM. Tais resultados podem ser atribuídos a uma característica específica do CaP de baixo risco, onde mesmo a RM apresentou baixa acurácia, e/ou pode estar relacionada à experiência da radiologista que realizou e avaliou os exames ultrassonográficos.

Na detecção de EEC, embora a RM tenha apresentado sensibilidade superior à USTR, com valores de 50,0% e 33,3%, respectivamente, esta diferença não foi significativa ($p = 0,4924$). Ressaltamos o baixo desempenho da RM em estadiar o CaP no nosso estudo, que pode estar relacionado ao subgrupo clínico de baixo risco estudado. Apesar dos achados patológicos adversos encontrados, 85,5% dos tumores em nossa casuística apresentaram-se bem diferenciados, com Gleason final 6 ou 7 (3 + 4), como referido acima, o que pode ter interferido negativamente na nossa capacidade de localização tumoral e, conseqüentemente, de detecção de EEC. Não podemos descartar, contudo, que tenham ocorrido eventuais vieses na leitura dos exames de RM e/ou AP que possam ter interferido neste baixo desempenho da RM no estadiamento local.

Devemos salientar também que este estudo foi realizado com um número de pacientes relativamente pequeno e, como esperado para uma população clinicamente definida como de baixo risco, nossa positividade histológica para

doença com EEP foi limitada, com considerável impacto nas estatísticas finais. Particularmente, somente 3 pacientes apresentaram IVS, representando 5 VVSS se as considerarmos individualmente. Esta baixa incidência de IVS, embora consistente com a população em análise, superestimou os resultados falso-negativos com consequente impacto nos valores de sensibilidade. Nós tivemos 3 resultados falso-negativos e 11 falso-positivos na análise da RM. A histopatologia destas 5 VVSS acometidas foi retrospectivamente revista, demonstrando que em todos os casos houve extensão de tumores localizados na base prostática para a inserção das VVSS, sem uma invasão difusa das mesmas. De maneira similar, nós revimos retrospectivamente a RM destas VVSS, reconhecendo que nenhuma delas apresentou perda da sua arquitetura normal ou hipossinal difuso, mas, ao contrário, a extensão de hipossinal da base prostática para a inserção das mesmas foi muito discreta em todas elas, inclusive nos casos verdadeiramente positivos, tendo sido erroneamente interpretada em algumas análises (Figura 21).

No nosso trabalho encontramos uma elevada taxa de subestadiamento do escore de Gleason à biópsia, já que todos os pacientes apresentaram Gleason 5 e 6 à biópsia e 22 deles (62,9%) apresentaram Gleason maior que 6 à análise da peça cirúrgica. Uma das limitações do nosso estudo é que os pacientes incluídos muitas vezes haviam realizado biópsia prostática em outras Instituições, e não dispúnhamos destas lâminas para revisão. No entanto, mesmo quando as biópsias e a peça cirúrgica são avaliadas no mesmo Serviço de Patologia essas discordâncias são comuns e podem ser explicadas por erro de amostragem, devido à multifocalidade e heterogeneidade morfológica do CaP, bem como à variabilidade intra e interobservadores. Alguns estudos encontraram valores de subestadiamento do

Gleason à biópsia oscilando entre 38% e 54%, e superestadiamento variando de 9% a 17% (Cookson et al., 1997; Djavan et al., 1998; King et al., 2000; Kvale et al., 2009). No Brasil, um estudo do ano de 1999 que avaliou os prontuários de 120 pacientes com CaP localizado encontrou concordância entre a gradação histológica das biópsias prostáticas e da peça cirúrgica em 32,5% dos casos, com subgradação histológica das biópsias em 62,5% dos pacientes (Cury et al., 1999). Outros estudos ainda concluíram que esta discrepância de gradação de Gleason é maior para tumores bem diferenciados, onde as taxas de subestadiamento à biópsia chegam a 71,7% (Cam et al., 2002; Köksal et al., 2000; Lotan; Epstein, 2010). Assim concluímos que, embora elevado, nosso índice de subestadiamento à biópsia não difere significativamente da literatura disponível.

Paralelamente ao subestadiamento do Gleason à biópsia, devemos ressaltar o elevado subestadiamento clínico observado na nossa casuística. Nossos resultados demonstraram a presença de 22,9% de tumores não confinados à próstata, além de 31,4% de margem cirúrgica positiva, maus indicadores prognósticos traduzindo comportamento mais agressivo do que esperado para uma população definida como de baixo risco. Estes dados sugerem que os critérios clínicos empregados podem subestimar o real comportamento do tumor e salientam a necessidade de melhorar os preditores do estadiamento clínico final.

Em relação à incidência de margem tumoral positiva, um estudo recente realizado na mesma Instituição avaliou 32 pacientes com CaP bem diferenciado à biópsia, encontrando 25% de margem cirúrgica positiva (Cury et al., 2008). No nosso estudo, a margem cirúrgica positiva na ausência de caracterização tumoral nos planos periprostáticos foi considerada como tumor restrito à próstata para fins de correlação

com os métodos de imagem na análise estatística, pT2+. Só consideramos EEC positiva quando foi realmente comprovada histologicamente a presença de tumor nos planos gordurosos periprostáticos, por entendermos que esta seria a maneira mais criteriosa de correlação entre os métodos de imagem e o estudo AP. Em meio a esta elevada incidência de margem cirúrgica positiva, talvez por se tratar de um hospital universitário, possivelmente em alguns casos havia concomitância de EEC, que não pode ser adequadamente caracterizada.

Neste estudo, a RMS e a RMD foram somente avaliadas na localização do CaP, sem desempenhar papel na caracterização de doença extraprostática. Embora trabalhos prévios descrevam que a probabilidade de EEC aumente quando existem mais de 4 voxels tumorais por corte de RMS, e que a utilização combinada de RM e RMD aumente a acurácia no estadiamento local, nós não avaliamos tais aspectos (Yu et al., 1999; Males et al., 2000; Bloch et al., 2007).

Ainda, a literatura demonstra que a combinação de RM e RMS diminui a variabilidade interobservadores e, para leitores menos experientes, melhora significativamente a detecção de EEC (Yu et al., 1999). No entanto, como utilizamos somente um leitor para cada método (USTR e RM), a variabilidade interobservadores não pode ser avaliada no presente estudo.

Neste trabalho não fizemos uma diferenciação entre tumores localizados na ZP e na GC ao estudo AP, apesar de diferentes trabalhos terem se dedicado a esta diferenciação. Ogura et al., em 2001, demonstraram que a acurácia da RMD foi superior para tumores localizados na ZP, em comparação com aqueles localizados na GC, obtendo valores de 80,0% e 63,0%, respectivamente (Ogura et al., 2001). Engelbrecht et al. descreveram diferenças na amplitude e padrão das curvas de realce

pós-contraste que permitem diferenciar o CaP dos nódulos de HPB na GC (Engelbrecht et al., 2003).

Shukla-Dave et al. sugeriram que o acréscimo da RM/RMS aos nomogramas clínicos pode aumentar a capacidade de predição do CaP insignificante (Shukla-Dave et al., 2007). Como a nossa proposta neste trabalho foi avaliar várias diferentes técnicas de imagem na localização e estadiamento local do CaP de baixo risco, nós definimos a localização do CaP, bem como da EEC, como presença ou ausência, baseados na literatura atualizada disponível. A análise das diferentes probabilidades de positividade, bem como a sua inserção em nomogramas clínicos, não estava no escopo deste trabalho.

Nós fomos extremamente meticolosos na localização do tumor e da EEC por sextante prostático nos diferentes métodos avaliados, bem como na análise histopatológica. Entretanto, uma limitação deste estudo, como de muitos outros, é a falta de reparos anatômicos entre base, terço médio e ápice prostáticos, que definiria os limites de cada sextante com maior consistência e reprodutibilidade. Associado a isto, não dispúnhamos de um aparelho denominado “whole mount step section” na nossa Seção de Patologia, que tem sido utilizado em diferentes estudos atuais e, eventualmente, permitiria uma correlação mais precisa entre os cortes de RM e o estudo AP. Não acreditamos, entretanto, que este fato tenha comprometido nossos resultados finais.

Por fim, o papel dos métodos de imagem na avaliação do CaP de baixo risco ainda é controverso e está apenas começando a ser avaliado. Ressaltamos que são necessários estudos adicionais para corroborar os achados do nosso trabalho.

A melhor identificação de pacientes com tumores insignificantes pode trazer benefícios à qualidade de vida dos mesmos, bem como reduzir os custos do tratamento e das possíveis morbidades a ele relacionadas. No futuro, é importante a identificação de marcadores de comportamento individual dentro desta categoria de CaP de baixo risco, diferenciando assim pacientes com doença indolente, aptos à observação, daqueles com CaP potencialmente progressivo, que se beneficiem do tratamento. Alguns marcadores prognósticos têm sido promissores, como a razão do PSA livre pelo PSA total, algoritmo com calicreína 2 humana, avaliação da cinética do PSA, marcadores moleculares, dentre outros (Fitzpatrick et al., 2009; O'Donnell; Parker, 2008). Ainda, estudos randomizados em andamento como o PIVOT e o ProtecT podem acrescentar informações sobre a história natural destes tumores. E no campo da imagem, estudos com difusão por RM, aparelhos de RM com maior campo magnético, permitindo até mesmo o estudo sem bobina endorretal, a identificação de novos picos de metabólitos à espectroscopia e a utilização de contraste superparamagnético linfotrópico, por exemplo, poderão trazer informações adicionais relevantes ao estudo do CaP (Cornfeld; Weinreb, 2007; Mazaheri et al., 2008; Shukla-Dave et al., 2008, Hricak et al., 2007).

6 CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos concluimos que os diferentes métodos avaliados, sejam eles USTR, USDA, RM, RMS e RMD, apresentaram baixa concordância na localização do CaP de baixo risco, quando comparados ao estudo AP, definido como padrão-ouro.

Ainda, a USTR e a RM também demonstraram concordância limitada no estadiamento local do CaP de baixo risco, seja na identificação de EEC ou de IVS.

Como conclusão adicional, destacamos o elevado índice de subestadiamento clínico observado na nossa casuística de tumores definidos como de baixo risco, com significativa incidência de doença localmente avançada ao estudo histológico.

7 ANEXOS

ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA EXAME DE RM

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 Nº : 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

Localização e Estadiamento Local do Adenocarcinoma Prostático por Ressonância Magnética com Estudo Perfusional e Espectroscopia: Correlação com Resultados Histopatológicos.

PESQUISADOR: **Dra. Maria Inês Novis de Oliveira**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Pesquisador** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 102.151

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

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO **X** 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 : **2 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 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, 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 1,5cm de diâmetro, que ficará bem perto da próstata, semelhante à usada durante o exame de ultra-som endorectal, porém não será realizada biópsia. 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.

Para melhor avaliação da próstata será injetado um líquido (contraste) na veia do paciente. Este contraste pode provocar algum tipo de reação, porém, o risco é mínimo e, para isso, sempre um médico estará acompanhando o exame.

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 paciente 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 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).

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.

Dra. Maria Inês Novis de Oliveira

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

Email: inesnovis@hotmail.com - Celular: (11) 8202-3868

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
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA EXAME DE USTR

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

EFICÁCIA DA ULTRA-SONOGRAFIA TRANS-RETAL COM DOPPLER NA DETECÇÃO TUMORAL EM PACIENTES ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO.

PESQUISADOR: **Dra. Maria Inês Novis de Oliveira**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Pesquisador** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 102.151

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 : 2 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 ultra-sonografia 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 ultra-sonografia, o tamanho do tumor e as estruturas que estão encostadas no tumor para planejar melhor o tratamento de cada paciente.

A ultra-sonografia, como já realizada pelo senhor, consiste na introdução pelo canal das fezes de uma haste arredondada, protegida por preservativo (camisinha) e lubrificada com gel anestésico. Não será realizada biópsia no presente exame.

A ultra-sonografia dura em média 40 minutos e o método não utiliza radiação.

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).

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.

Dra. Maria Inês Novis de Oliveira

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

Email: inesnovis@hotmail.com - Celular: (11) 82023868

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
(carimbo ou nome Legível)

**ANEXO C: REGISTRO NO HCFMUSP, IDADE, PSA TOTAL E GLEASON
TOTAL NA BIÓPSIA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NESTE ESTUDO**

NUMERO	RGHC	IDADE	PSAT	GLEASONBX
1	2790957J	63	5,5	6
2	2278509B	58	4,6	6
3	13537531A	64	7,6	6
4	3351139H	60	3,4	6
5	13560507J	68	2,6	6
6	55395053G	67	5,2	5
7	13462937D	64	4,2	6
8	3026502K	76	9,7	6
9	13674248I	74	5,8	6
10	3307017I	66	5,8	6
11	44110065I	58	4,7	6
12	2916409C	75	4,8	6
13	3222734I	76	9,0	6
14	13665699K	65	6,7	6
15	3339496H	70	9,8	6
16	55373045H	55	7,1	6
17	3329436J	77	7,0	6
18	13602986A	69	4,2	6
19	13680318F	50	10,0	6
20	13683718H	68	9,6	6
21	3289801A	66	4,5	6
22	13676496K	60	9,6	6
23	13717545C	58	7,8	6
24	3266914G	54	6,6	6
25	13683408A	57	4,2	6
26	13618517A	60	5,4	6
27	2353991H	63	2,7	6
28	5352634E	73	4,6	6
29	2485468F	62	5,9	6
30	2672940G	76	2,7	6
31	3270615I	72	4,9	6
32	5235663A	72	6,4	6
33	13736946A	64	8,3	5
34	13755533E	56	4,3	6
35	13760460K	57	6,5	6

ANEXO D: BANCO DE DADOS

NUMERO	RGHC	IDADE	PSAT	GLEASONBX	DIASUSAP	UVOL	UPTBD	UPTMD	UPTAD	UPTBE	UPTME	UPTAE	UEECBD	UEECMD	UEECAD	UEECBE	UEECME	UEECAE	UIVSD	UIVSE	UPDTBD	UPDTMD	UPDTAD	UPDTBE	UPDTME	UPDTAE
1	2790957J	63	5,5	6	17	35,39	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1
2	2278509B	58	4,6	6	10	33,04	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3	13537531A	64	7,6	6	11	96,74	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	3351139H	60	3,4	6	27	29,27	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
5	13560507J	68	2,6	6																						
6	55395053G	67	5,2	5	40	42,84	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
7	13462937D	64	4,2	6	26	56,48	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
8	3026502K	76	9,7	6	10	26,69	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1
9	13674248I	74	5,8	6	53	67,84	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1
10	3307017I	66	5,8	6	37	27,98	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
11	44110065I	58	4,7	6																						
12	2916409C	75	4,8	6																						
13	3222734I	76	9,0	6	108	30,61	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
14	13665699K	65	6,7	6	5	54,92	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
15	3339496H	70	9,8	6	60	71,65	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
16	55373045H	55	7,1	6	39	37,48	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
17	3329436J	77	7,0	6	47	28,96	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0
18	13602986A	69	4,2	6	56		1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
19	13680318F	50	10,0	6	46	20,17	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1
20	13683718H	68	9,6	6																						
21	3289801A	66	4,5	6	4	23,72	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
22	13676496K	60	9,6	6																						
23	13717545C	58	7,8	6	80	20,87	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
24	3266914G	54	6,6	6	57	57,89	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
25	13683408A	57	4,2	6	100	53,16	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
26	13618517A	60	5,4	6	31	34,41	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
27	2353991H	63	2,7	6	136	32,53	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1
28	5352634E	73	4,6	6	100	27,89	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0
29	2485468F	62	5,9	6	35	101,29	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	2672940G	76	2,7	6	48	31,16	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1
31	3270615I	72	4,9	6																						
32	5235663A	72	6,4	6	74	20,33	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1
33	13736946A	64	8,3	5																						
34	13755533E	56	4,3	6																						
35	13760460K	57	6,5	6																						

PSAT: PSA total; GLEASONBX: Gleason final à biópsia; DIASUSAP: n° de dias entre a USTR e a cirurgia; UVOL: volume prostático à USTR; UPT: presença de tumor à USTR; BD: base direita; MD: terço médio direito; AD: ápice direito; BE: base esquerda; ME: terço médio esquerdo; AD: ápice esquerdo; UEEC: presença de EEC à USTR; UIVSD: IVS direita à USTR; UIVSE: IVS esquerda à USTR; UPDT: presença de tumor à USPD.
0 = ausência; 1 = presença

NUMERO	DIASRMAP	RMVOL	RTL	RPTBD	RPTMD	RPTAD	RPTBE	RPTME	RPTAE	RSBX	REECBD	REECMD	REECAD	REECBE	REECME	REECAE	RIVSD	RIVSE
1	19	37,42	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	12	29,34	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	19	107,91	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1
4	36	24,32	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1
5	40	27,00	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
6	42	46,15	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
7	28	61,94	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	11	30,31	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1
9	54	64,61	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	30	35,69	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
11	143	27,68	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1
12	5	63,39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	79	43,88	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	6	72,71	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	61	90,23	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
16	40	43,08	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	48	31,48	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
18	57	87,39	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	54	20,69	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
20	145	29,29	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0
21	5	27,98	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
22	12	46,51	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
23	87	21,93	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	61	50,74	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	108	62,58	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0
26	40	35,62	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	142	30,27	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0
28	108	25,98	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
29	37	154,03	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	52	32,86	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
31	39	77,32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	75	20,89	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0
33	14	48,01	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	13	25,44	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0
35	5	24,66	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

DIASRMAP: n° de dias entre a RM e a cirurgia; RMVOL: volume prostático à RM; RTL: tipo de lesão à RM (0 = não visível, 1 = mal definida, 2 = nódulo); RPT: presença de tumor à RM; RSBX: presença de sangramento pós-biópsia à RM; REEC: presença de EEC à RM; RIVSD: IVS direita à RM; RIVSE: IVS esquerda à RM; QUALIDESPECTRO: qualidade da RMS (1 = satisfatória, 2 = não satisfatória); ESPECTREL: relação col+creat/cit; CURVA: padrão de curva, segundo critério de Jung et al.; ESPSUSP: RMS suspeita para CaP; DINSUSP: RMD suspeito para CaP.

0 = ausência; 1 = presença

NUMERO	SHIMMING	QUALIDESPECTRO	ESPECTRELBD	CURVABD	ESPECTRELMD	CURVAMD	ESPECTRELAD	CURVAAD	ESPECTRELBE	CURVABE	ESPECTRELME	CURVAME	ESPECTRELAE	CURVAEE
1	8	1	0,2	2	0,5	2	0,3	2	0,4	2	0,3	2	0,5	2
2	9	1	0,9	3	1,1	4	1,2	4	0,9	3	0,8	3	0,8	3
3	7	2												
4	9	1	1,2	5	1,7	5	1	4	1,2	5	1,3	5	1	4
5	8	1	0,5	2	0,5	2	0,2	1	0,4	1	1,1	3	1,8	3
6	10	2												
7	6	2												
8	10	1	2,9	5	1	4	0,6	2	1,6	5	1,3	4	1,2	4
9	6	1	0,4	2	0,4	2	0,4	2	0,4	2	0,4	2	0,4	2
10	8	1	0,4	2	0,4	2	0,4	2	0,4	2	0,4	2	0,7	3
11	10	2												
12	10	1	0,5	2	0,5	2	0,4	2	0,7	3	0,7	3	0,6	2
13	10	1	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,8	3	1	4	0,8	3
14	7	2												
15	7	2												
16	6	1	0,4	2	1,2	4	1,1	4	0,5	2	1,2	4	1,2	4
17	9	2												
18		2												
19	9	1	1,3	4	0,7	2	0,7	2	0,8	3	0,9	3	0,7	3
20	7	1	2,7	5	1,8	5	4,7	5	2,7	5	1,8	5	4,7	5
21	10	1	0,7	3	0,8	3	0,8	3	0,9	4	1,4	5	0,9	4
22	7	1	1	4	1,2	4	0,7	3	1,4	4	1,2	4	0,8	3
23	10	2												
24	9	1	0,6	2	0,9	3	0,6	2	1,1	4	1,2	4	1,1	3
25	9	1	0,9	3	1,9	4			0,9	3	0,7	3	0,7	3
26	8	1	0,8	2	0,9	2	0,8	2	1,1	3	1,2	3	0,7	2
27	8	1	0,8	3	0,8	3	0,8	3	0,6	2	0,6	2	0,6	2
28	6	1	0,6	2	0,6	2	1,1	3	2,1	3	1,9	3	1,6	3
29	5	1	0,7	3	0,9	3	0,6	2	0,6	2	1,2	3	0,6	2
30	9	1	0,4	2	0,4	2	0,5	2	0,8	3	0,5	2	0,8	3
31		1	0,7	3	1,2	4	0,7	3	0,7	3	0,7	3	0,7	3
32	8	1	2,4	4	2,3	4	1,6	3	2,8	5	3,4	5	2,8	5
33	6	1	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,6	2	0,8	3	0,8	3
34		1	0,8	2	0,4	2	0,6	2	0,5	2	0,6	2	0,6	2
35		2												

DIASRMAP: n° de dias entre a RM e a cirurgia; RMVOL: volume prostático à RM; RTL: tipo de lesão à RM (0 = não visível, 1 = mal definida, 2 = nódulo); RPT: presença de tumor à RM; RSBX: presença de sangramento pós-biópsia à RM; REEC: presença de EEC à RM; RIVSD: IVS direita à RM; RIVSE: IVS esquerda à RM; QUALIDESPECTRO: qualidade da RMS (1 = satisfatória, 2 = não satisfatória); ESPECTREL: relação col+creat/cit; CURVA: padrão de curva, segundo critério de Jung et al.; ESPSUSP: RMS suspeita para CaP; DINSUSP: RMD suspeito para CaP.
0 = ausência; 1 = presença

NUMERO	ESPSUSPBD	ESPSUSPMD	ESPSUSPAD	ESPSUSPBE	ESPSUSPME	ESPSUSPAE	DINSUSPBD	DINSUSPMD	DINSUSPAD	DINSUSPBE	DINSUSPME	DINSUSPAE
1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3							0	0	0	0	0	1
4	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1
5	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
6							0	0	0	0	0	0
7							1	1	0	0	0	0
8	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
10	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0
11							0	1	0	0	1	1
12	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
13	0	0	0	1	1	1						
14							0	0	0	1	1	0
15							0	0	0	0	1	1
16	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1
17							0	1	1	1	1	1
18							0	1	0	0	0	0
19	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0
23							0	1	1	0	1	1
24	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
27	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
28	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0
29	1	1	0	0	1	0						
30	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
33	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
35							1	0	1	1	1	1

DIASRMAP: n° de dias entre a RM e a cirurgia; RMVOL: volume prostático à RM; RTL: tipo de lesão à RM (0 = não visível, 1 = mal definida, 2 = nódulo); RPT: presença de tumor à RM; RSBX: presença de sangramento pós-biópsia à RM; REEC: presença de EEC à RM; RIVSD: IVS direita à RM; RIVSE: IVS esquerda à RM; QUALIDESPECTRO: qualidade da RMS (1 = satisfatória, 2 = não satisfatória); ESPECTREL: relação col+creat/cit; CURVA: padrão de curva, segundo critério de Jung et al.; EPSUSP: RMS suspeita para CaP; DINSUSP: RMD suspeito para CaP.
0 = ausência; 1 = presença

NUMERO	AVOL	APTBD	GLBDT	GLBD1	GLBD2	EXTENSAOBD	APTMD	GLMDT	GLMD1	GLMD2	EXTENSAOMD	APTAD	GLADT	GLAD1	GLAD2	EXTENSAOAD	APTBE	GLBET	GLBE1	GLBE2	EXTENSAOBE	APTME	GLMET	GLME1
1	18,31	0					1	6	3	3	20	0					0					1	6	3
2	32,95	0					1	6	3	3	5	1	6	3	3	5	1	6	3	3	10	1	6	3
3	102,51	0					0					0					0					0		
4	28,24	0					1	6	3	3	5	0					1	6	3	3	5	1	6	3
5	20,71	0					0					1	7	4	3	5	1	7	4	3	5	1	7	4
6		0					1	6	3	3	15	1	7	3	4	10	1	9	4	5	50	1	9	4
7	78,45	0					1	7	4	3	20	0					0					0		
8	21,96	1	7	3	4	40	1	8	3	5	30	1	6	3	3	30	1	7	3	4	10	1	7	3
9	56,38	0					1	6	3	3	5	1	6	3	3	10	0					1	7	4
10	23,53	0					1	7	3	4	10	1	6	3	3	5	1	6	3	3	10	1	7	3
11	18,83	0					0					1	7	3	4	20	1	6	3	3	5	1	6	3
12	50,34	0					1	6	3	3	5	1	7	3	4	10	0					0		
13	17,57	0					0					0					1	6	3	3	5	1	6	3
14	47,07	0					0					0					1	6	3	3	10	1	6	3
15	65,37	0					1	7	3	4	10	0					1	7	3	4	10	1	7	3
16	21,96	1	9	4	5	5	1	7	3	4	10	1	6	3	3	10	0					0		
17	39,77	0					1	7	3	4	40	1	6	3	3	20	0					0		
18	62,76	1	6	6	6	5	1	7	3	4	10	0					0					0		
19	25,10	1	7	3	4	40	1	6	3	3	20	0					1	6	3	3	20	1	7	3
20	45,34	1	7	3	4	60	1	7	3	4	50	1	7	3	4	60	1	7	3	4	50	1	7	3
21	18,83	0					1	6	3	3	5	0					1	7	3	4	60	1	7	3
22	37,66	1	6	3	3	5	1	7	3	4	30	1	7	3	4	20	1	6	3	3	5	1	7	3
23	20,32	1	6	3	3	5	1	7	3	4	30	1	7	3	4	30	0					1	6	3
24		0					0					0					0					1	6	3
25	18,83	1	7	3	4	30	1	7	3	4	30	1	7	3	4	30	1	7	3	4	30	1	7	3
26	34,41	1	7	3	4	10	1	7	3	4	10	1	6	3	3	10	1	6	3	3	5	1	6	3
27	28,83	0					0					1	6	3	3	5	0					1	6	3
28	22,09	0					0					1	6	3	3	5	1	7	3	4	40	1	7	3
29	91,78	0					1	6	3	3	10	0					0					1	6	3
30	22,69	0					1	6	3	3	30	1	6	3	3	10	0					1	6	3
31	69,04	0					0					1	6	3	3	10	0					0		
32	15,09	1	6	3	3	10	1	6	3	3	10	1	6	3	3	10	1	7	3	4	60	1	7	3
33	28,63	0					1	6	3	3	5	0					0					1	6	3
34	16,47	1	7	3	4	30	1	7	3	4	50	1	7	3	4	70	1	6	3	3	10	1	6	3
35	18,83	1	6	3	3	10	1	6	3	3	10	1	6	3	3	30	1	6	3	3	30	1	6	3

AVOL: volume da peça cirúrgica; APT: presença de tumor ao estudo AP; GLT: escore de Gleason total; GLD1: 1º número no somatório do escore de Gleason; GLD2: 2º número no somatório do escore de Gleason; EXTENSAO: porcentagem de acometimento tumoral por sextante; AEEC: presença de EEC ao estudo AP; AAVSD: IVS direita ao estudo AP; AAVSE: IVS esquerda ao estudo AP; MRGURETRAL: margem uretral positiva; MRGCIRURG: margem cirúrgica positiva; APGLEASON: escore de Gleason no AP (final + somatório); AGLT: escore de Gleason total; APESTADIAMENTO: estadiamento final ao estudo AP.
0 = ausência; 1 = presença

NUMERO	GLME2	EXTENSAOME	APTAE	GLAET	GLAE1	GLAE2	EXTENSAOAE	AEECBD	AEECMD	AEECAD	AEECBE	AEECME	AEECAE	AAVSD	AAVSE	MRGURETRAL	MRGCIRURG	APGLEASON	AGLT	APESTADIAMENTO
1	3	10	1	6	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6(3+3)	6	PT2C
2	3	10	1	6	3	3	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6(3+3)	6	PT2R+
3			1	6	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6(3+3)	6	PT2A
4	3	20	1	6	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6(3+3)	6	PT2C
5	3	10	1	7	4	3	40	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	7(4+3)GT5	7	PT3A
6	5	50	1	7	3	4	40	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	8(3+5)	8	T3A
7			0					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(4+3)	7	T2A
8	4	30	1	6	3	3	30	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	7(3+4)GT5	7	PT3B
9	3	20	0					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(4+3)	7	T2C
10	4	40	1	7	3	4	70	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7(3+4)	7	PT2R+
11	3	20	1	7	3	4	30	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7(3+4)	7	PT2R+
12			0					0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7(3+4)	7	PT2R+
13	3	5	1	6	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6(3+3)	6	T2B
14	3	10	0					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6(3+3)	6	PT2R+
15	4	5	1	7	3	4	40	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	7(3+4)	7	PT3A
16			1	6	3	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7(3+4)GT5	7	PT2R+
17			1	6	3	3	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(3+4)	7	PT2C
18			0					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(3+4)	7	PT2B
19	4	40	0					0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7(3+4)	7	PT2R+
20	4	50	1	7	3	4	40	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	7(3+4)GT5	7	PT3B
21	4	60	1	7	3	4	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(3+4)	7	PT2C
22	4	20	1	7	3	4	10	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	7(3+4)	7	PT3A
23	3	5	1	6	3	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(3+4)	7	PT2C
24	3	5	1	6	3	3	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	PT2B
25	4	30	1	7	3	4	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7(3+4)	7	PT2R+
26	3	5	1	6	3	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	7(3+4)	7	PT2R+
27	3	5	1	6	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	pT2C
28	4	40	1	6	3	3	10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	7(3+4)	7	pT3A
29	3	10	1	6	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	pT2C
30	3	30	1	6	3	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	pT2C
31			1	6	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	pT2C
32	4	90	1	7	3	4	90	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	7(3+4)GT5	7	Pt3b
33	3	10	1	6	3	3	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	pT2C
34	3	30	1	6	3	3	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7(3+4)	7	pT2R+
35	3	30	1	6	3	3	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	6	pT2R+

AVOL: volume da peça cirúrgica; APT: presença de tumor ao estudo AP; GLT: escore de Gleason total; GLD1: 1º número no somatório do escore de Gleason; GLD2: 2º número no somatório do escore de Gleason; EXTENSAO: porcentagem de acometimento tumoral por sextante; AEEC: presença de EEC ao estudo AP; AAVSD: IVS direita ao estudo AP; AAVSE: IVS esquerda ao estudo AP; MRGURETRAL: margem uretral positiva; MRGCIRURG: margem cirúrgica positiva; APLEASON: escore de Gleason no AP (final + somatório); AGLT: escore de Gleason total; APESTADIAMENTO: estadiamento final ao estudo AP.
0 = ausência; 1 = presença

8 REFERÊNCIAS

Alexander AA. To color Doppler image the prostate or not: that is the question. *Radiology*. 1995;195:11-3.

Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007;45:207-22.

American Cancer Society [cited 2009 March 20]. Available from: <http://www.cancer.org>

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

Baroni RH, Novis MI, Caiado AHM, Cerri LMO, Leite CC, Cerri GG. Ressonância magnética da próstata: uma visão geral para o radiologista. *Radiol Bras*. 2009; 42: 185-92.

Bastian PJ, Ballentine HC, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG, Schroder F. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol*. 2009;55:1321-32.

Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, Pollack HM. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1988;169:339-46.

Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE, Degani H, Kratzik C, Susani M, Haitel A, Jaromi S, Ngo L, Rofsky NM. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging-initial results. *Radiology*. 2007;245:176-85.

Cabrera AR, Coakley FV, Westphalen AC, Lu Y, Zhao S, Shinohara K, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: is inapparent tumor at endorectal MR and MR spectroscopic imaging a favorable prognostic finding in patients who select active surveillance? *Radiology*. 2008;247:444-50.

Cam K, Yucel S, Turkeri L, Akdas A. Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. *Int J Urol*. 2002;9:257-60.

Carroll PR, Coakley FV, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of prostate cancer. *Rev Urol*. 2006;8:S4-S10.

Carroll PR, Presti JC Jr, Small E, Roach M. Focal therapy for prostate cancer 1996: maximizing outcome. *Urology*. 1997;49:84-94.

Cerri LMO, Ajzen S, Arap S, Cerri GG. Ultra-sonografia da próstata. São Paulo: Sarvier;1996.

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

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;157:559-62.

Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carrol PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol*. 2004;22:2141-9.

Cornfeld DM, Weinreb JC. MR imaging of the prostate: 1.5T versus 3T. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2007;15:433-48.

Cury J, Srougi M, Leite KRM, Lopes LHC, Carneiro PC. Correlação entre a graduação histológica de biópsias e do espécimen cirúrgico em câncer da próstata. *Rev Col Bras Cir*. 1999;26:21-6.

Cury J, Coelho RF, Srougi M. Well-differentiated prostate cancer in core biopsy specimens may be associated with extraprostatic disease. *Sao Paulo Med J*. 2008;126:119-22.

Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet*. 2008;371:1710-21.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-74.

Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*. 1998;33:261-70.

Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:868-78.

Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJF, Jager GJ, van Leenders GJLH, van De Kaa CA, de la Rosette JJMCH, Blickman JG, Barentsz JO. Discrimination of prostate cancer from peripheral zone and central gland tissue using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003;229:248-54.

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

Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL, and the ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228-42.

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;20:286-92.

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271:368-74.

Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:981-90.

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.

Fitzpatrick JM, Banu E, Oudard S. Prostate-specific antigen kinetics in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2009;103:578-87.

Franco OE, Arima K, Yanagawa M, Kawamura J. The usefulness of power Doppler ultrasonography for diagnosing prostate cancer: histological correlation of each biopsy site. *BJU Int.* 2000;85:1049-52.

Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, van De Kaa CA, Witjes JA, Barentsz JO. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology.* 2005;237:541-9.

Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TWJ, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, van de Kaa CA, Witjes JA, Krabbe PFM, Heerschap A, Barentsz JO. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 2006;241:449-58.

Gardiner RA, Hamdy FC. Management of low-risk prostate cancer. *World J Urol.* 2008;26:411-4.

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

Gwet K. Inter-Rater Reliability: Dependency on Trait Prevalence and Marginal Homogeneity. *Statistical Methods For Inter-Rater Reliability Assessment.* No.2, May 2002.

Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *Am J Roentgenol.* 2000;174:623-7.

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

Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2008;112:971-81.

Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective. *Radiology.* 2007;243:28-53.

Hricak H. Imaging prostate carcinoma. *Radiology*. 1988;169:569-71.

Hricak H. MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer. *Br J Radiol*. 2005;78:103-11.

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;193:703-9.

Instituto Nacional de Câncer (INCA) [citado em 16 jan 2010]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância - Conprev. Câncer da próstata: consenso - Rio de Janeiro; 2002.

Ito H, Kamoi K, Yokoyama K, Yamada K, Nishimura T. Visualization of prostate cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison with transrectal power Doppler ultrasound. *Br J Radiol*. 2003;76:617-24.

Jackson ASN, Reinsberg SA, Sohaib SA, Charles-Edward EM, Jhavar S, Christmas TJ. Dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer localization. *Br J Radiol*. 2009;82:148-56.

Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, Rujis SH, Barentsz JO. Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology*. 1997;203:645-52.

Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, Swanson MG, Qayyum A, Weinberg V, Jones KD, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology*. 2004;233:701-8.

Kelly IM, Lees WR, Rickards D. Prostate cancer and the role of color Doppler US. *Radiology*. 1993;189:153-6.

King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: trends and clinical implications. *Int J Cancer*. 2000;90:305-11.

Kirkham AP, Emberton M, Allen C: How good is MRI at detecting and characterizing cancer within the prostate? *Eur Urol*. 2006;50:1163-74.

Klein EA. What is 'insignificant' prostate carcinoma? *Cancer*. 2004;101:1923-5.

Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kiliçaslan I, Tunç M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*. 2000; 37:670-4.

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

Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001;220:757-64.

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;198:795-805.

Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, and Vigneron DB. A combined Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopic Imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:451-63.

Kvale R, Moller B, Wahlqvist R, Fossa SD, Berner A, Busch C, Kyrdaalen AE, Svindland A, Viset T, Halvorsen OJ. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int*. 2009;103:1647-54.

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

Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, Koutcher JA. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:551-60.

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 TL, Epstein JI. Clinical implications of changing definitions within the Gleason grading system. *Nat Rev Urol*. 2010;7:136-142.

Males RG, Vigneron DB, Star-Lack J, Falbo SC, Nelson SJ, Hricak H, Kurhanewicz J. Clinical application of BASING and spectral/spatial water and lipid suppression pulses for prostate cancer staging and localization by in vivo 3D 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*. 2000;43:17-22.

Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, Fine SW, Zhang J, Inurrigarro G, Moskowitz CS, Ishill NM, Reuter VE, Touijer K, Zakian KL, Koutcher JA. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D 1H MR spectroscopic imaging-correlation with pathologic findings. *Radiology*. 2008;246:480-8.

McNeal JE. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *Urol Clin North Am*. 1990;17:477-86.

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

McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:897-906.

Milestone BN, Seidman EJ. Endorectal coil magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Semin Urol*. 1995;13:113-21.

Mohler J, Babaian RJ, Bahnson RR. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. Jenkintown: NCC;2007.v.2: The NCCN clinical practice guidelines in oncology outline the standard practice for managing different cancers.

Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol*. 2005;174:2158-63.

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;46:205-12.

Newman JS, Bree RL, Rubin JM. Prostate cancer: diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. *Radiology*. 1995;195:86-90.

O'Donnell H, Parker C. What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? *World J Urol*. 2008;26:415-22.

Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW, 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;138:92-8.

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;57:721-6.

Okihara K, Kojima M, Nakanouchi T, Okada K, Miki T. Transrectal power Doppler imaging in the detection of prostate cancer. *BJU Int*. 2000;85:1053-7.

Padhani AR, Nutting CM. Why do we need more accurate intraprostatic localization of cancer? *Br J Radiol*. 2003;76:585-6.

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;277:1445-51.

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;58:843-8.

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*. 1993;150:110-4.

Perroti M, Pantuck A, Rabbani F, Israeli RS, Weiss RE. Review of staging modalities in clinically localized prostate cancer. *Urology*. 1999;54:208-14.

Philips ME, Kressel HY, Spritzer CE, Arger PH, Wein AJ, Axel L, Geftter WB, Pollack HM. Normal prostate and adjacent structures: MR imaging at 1.5T. *Radiology*. 1987;164:381-5.

Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Curr Opin Urol*. 2009;19:168-76.

Ren J, Huan Y, Wang H, Chang YJ, Zhao HT, Ge YL, Liu Y, Yang Y. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. *Clin Radiol*. 2008;63:153-9.

Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt SS, Pallister JE, Chen JF, Carson PL. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology*. 1995;197:183-90.

Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, Rajashanker B, Scardino PT, Hricak H. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology*. 2006;238:929-37.

Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, Coleman J, Penson DF, Carroll PR, Rubin MA, Scardino PT. Evaluating localized prostate cancer and identifying candidates for focal therapy. *Urology*. 2008; 72:12-24.

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

Schiebler ML, Schnall MD, Pollack HM, Lenkinski RE, Tomaszewski JE, Wein AJ, Whittington R, Rauschnig W, Kressel HY. Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. *Radiology*. 1993;189:339-52.

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

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;163:174-8.

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

Shukla-Dave A, Hricak H, Kattan MW, Pucar D, Kuroiwa K, Chen HN, Spector J, Koutcher JA, Zakian KL, Scardino PT. The utility of magnetic resonance imaging and spectroscopy for predicting insignificant prostate cancer: an initial analysis. *BJU Int*. 2007;99:786-93.

Shukla-Dave A, Hricak H, Scardino P. Imaging low-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2008;18:78-86.

Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer – UICC. New York: Willey-Liss;2002.

Sociedade Brasileira de Urologia [citado em 16 jan. 2010]. Disponível em: <http://www.sbu.org.br>.

Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA*. 1999;281:1395-400.

Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy in the prostatic-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2009;27:4300-5.

Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schroder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol*. 2007;177:107-12.

Tempany C, Rahmouni A, Zerhouni E, Epstein J, Walsh P. Evaluation of the role of MRI in predicting invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer. In: Proceedings of the Eighth Annual Society of Magnetic Resonance in Medicine Meeting. Amsterdam: Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1989. p.129.

Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K: Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology*. 2006;238:597-603.

Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, Hricak H. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*. 2004;232:133-9.

Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotto CK, Cho H, Kawashima A, Tempany-Afdhal CM, Macura KJ, Rosen M, Gerst SR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy - results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009;251:122-33.

Westphalen AC, Coakley FV, Qayyum A, Swanson M, Simko JP, Lu Y, Zhao S, Carroll PR, Yeh BM, Kurhanewicz J. Peripheral zone prostate cancer: accuracy of different interpretative approaches with MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2007;246:177-84.

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

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;202:697-702.

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;213:481-8.

Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, Muruganandham M, Eboru L, Kattan MW, Reuter VE, Scardino PT, Koutcher JA. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology*. 2005;234:804-14.

APÊNDICES

APÊNDICE A: ARTIGO SUBMETIDO

TITLE:

**CLINICALLY LOW-RISK PROSTATE CANCER: EVALUATION WITH
TRANSRECTAL DOPPLER ULTRASOUND AND FUNCTIONAL
MAGNETIC RESONANCE IMAGING**

RUNNING TITLE:

ULTRASOUND AND MAGNETIC RESONANCE IN PROSTATE CANCER

SCIENTIFIC ADDRESS:

Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

AUTHORS:

Maria Inês Novis - Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Contribution: patients recruitment, accompaniment of MRI and TRUS examinations and analysis, article writing.

Ronaldo Hueb Baroni - Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Contribution: MRI analysis, article review.

Luciana Mendes de Oliveira Cerri - Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Contribution: TRUS performance and analysis.

Romulo Loss Mattedi - Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Contribution: Histopathological analysis.

Carlos Alberto Buchpiguel - Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Contribution: article review.

CORRESPONDENT AUTHOR:

Maria Inês Novis

Address: Rua Cubatão, 726, Setor de Tomografia Computadorizada, Paraíso, São Paulo, SP, Brazil. CEP: 04013002

Telephone numbers: (11) 82023868

(11) 26493868

Email: inesnovis@hotmail.com

CLINICALLY LOW-RISK PROSTATE CANCER: EVALUATION WITH TRANSRECTAL DOPPLER ULTRASOUND AND FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

RUNNING TITLE:

ULTRASOUND AND MAGNETIC RESONANCE IN PROSTATE CANCER

ORIGINAL RESEARCH – ABSTRACT

OBJECTIVES

To evaluate transrectal ultrasound (TRUS), amplitude Doppler ultrasound (ADUS), conventional T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI), spectroscopy (MRS) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in localizing and locally staging clinically low-risk prostate cancer, in comparison with surgical histopathology.

INTRODUCTION

Prostate cancer has been diagnosed at earlier stages and the most accepted classification for low-risk prostate cancer is based on clinical stage T1c or T2a, Gleason score ≤ 6 , and PSA ≤ 10 ng/ml.

METHODS

MRI was performed in 42 patients and TRUS in 26 of them from 2005 to 2006. Seven of these patients were excluded from the study. Mean patient age was 64.94 years and mean serum PSA was 6.05 ng/ml. The examinations were analyzed for tumor identification and location in prostate sextants, detection of extracapsular extension (ECE) and seminal vesicle invasion (SVI).

RESULTS

Sixteen patients (45.7%) had pathologically proved organ confined disease, 11 (31.4%) had positive surgical margin, 8 (28.9%) had ECE and 3 (8.6%) presented ECE and SVI.

Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values for localizing low risk prostate cancer were: 53.1%, 48.3%, 63.4%, 37.8% and 51.3% for TRUS; 70.4%, 36.2%, 65.1%, 42.0% and 57.7% for ADUS; 71.5%, 58.9%, 76.6%, 52.4% and 67.1% for MRI; 70.4%, 58.7%, 78.4%, 48.2% and 66.7% for MRS; 67.2%, 65.7%, 79.3%, 50.6% and 66.7% for DCE-MRI, respectively.

Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values for detecting ECE were: 33.3%, 92%, 14.3%, 97.2% and 89.7% for TRUS and 50.0%, 77.6%, 13.7%, 95.6% and 75.7% for MRI, respectively. For detecting SVI, these values were of 66.7%, 85.7%, 22.2%, 97.7% and 84.6% for TRUS and 40.0%, 83.1%, 15.4%, 94.7% and 80.0% for MRI.

CONCLUSION

Although preliminary, our results suggest that imaging modalities have limited usefulness in localizing and locally staging clinically low-risk prostate cancer.

KEY WORDS: Prostatic neoplasm, cancer staging, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Ultrasonography, Doppler Ultrasound.

INTRODUCTION

The widespread use of prostate-specific antigen (PSA) testing, associated both with improved biopsy techniques for diagnosis and public awareness, led to an increase in prostate cancer detection over the recent decades,¹. Moreover, this phenomenon has been accompanied by a decrease in the mortality rate related to the prostate cancer in many countries, probably due the fact that it has been detected at earlier stages, where tumors are often of small size and low aggressiveness,².

One of the most important current challenges in prostate cancer is to distinguish patients with clinically relevant disease, who may benefit from early radical treatment, from those with more indolent disease, avoiding overtreatment and consequent morbidity. The classification of prostate cancer in high, intermediate and low-risk disease is an attempt to stratify patients' management focusing on their individual needs,³.

A recent published study clearly demonstrated this downward stage migration, analyzing data from over 8,000 men diagnosed with prostate cancer, which showed an increased proportion rate of low-risk prostate cancer detection in the last two decades, ranging from 28% to 45.3%,⁴.

One of the most accepted classifications for low-risk prostate cancer was proposed by D'Amico more than ten years ago, and is based on prognostic factors that reduce the probability of post-therapy PSA failure (<25% at 5 years). Low-risk prostate cancer was defined as clinical T-stage T1c or T2a (undetected or limited to one lobe on digital rectal exam), Gleason score ≤ 6 , and PSA ≤ 10 ng/ml,⁵.

Nevertheless, this definition of low-risk cancer is based on pretreatment clinical assessment and can represent a significant or insignificant tumor on surgical

pathology, with widely different prognosis. The pathological definition of insignificant tumor consists in an organ-confined cancer with a total volume $\leq 0.5 \text{ cm}^3$, and no poorly differentiated components (Gleason ≥ 4) on surgical histopathology,⁶. Still there is no reliable non-invasive marker to predict individual profiles into the low-risk category of prostate cancer. Imaging is gaining widespread acceptance, especially magnetic resonance imaging (MRI), which provides an excellent zonal anatomy resolution, besides functional and metabolic information. Although the importance of these methods for tumor diagnosis and location, assessment of tumor aggressiveness, treatment planning and follow-up have been well studied, the potential of imaging in the evaluation of low-risk prostate cancer still needs further investigation,⁷.

The aim of this study was to evaluate transrectal ultrasound (TRUS), amplitude Doppler ultrasound (ADUS), conventional magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance spectroscopy (MRS) and dynamic contrast-enhanced imaging (DCE-MRI) in localizing and locally staging low-risk prostate cancer, in comparison to surgical histopathology.

MATERIALS AND METHODS

Patient Characteristics and Demographics

IRB approval and written informed consent from all patients were obtained for this prospective study. Patient data were collected from January 2005 to December 2006. Forty-two patients referred from the Urology Department met the following inclusion criteria: (a) ultrasound guided biopsy proved prostate cancer, (b) no prior history of hormonal blockade, (c) candidate to retropubic prostatectomy, (d) clinical T-stage T1c-T2a, (e) biopsy Gleason score ≤ 6 and (f) PSA ≤ 10 ng/ml. MRI examination was performed with a minimal interval of 21 days after prostate biopsy, to minimize hemorrhagic artifacts. Serum level of PSA, Gleason grade at biopsy and digital rectal exam results were collected from the medical records.

Among these 42 patients, 7 were excluded from the study because prostatectomy was performed at other institutions (3 patients), were referred to other therapy due to high surgical risk (3 patients), and died before surgery from non-related causes (1 patient). The final group consisted of 35 patients who underwent MRI examination before surgery, from which 26 were also submitted to TRUS. The other 9 patients declined to undergo ultrasound after their initial enrollment.

Mean patient age was 64.94 years (range, 50 - 77 years), mean serum level of PSA was 6.05 ng/ml (range, 2.6 - 10.0 ng/ml). Two patients (5.7%) had total Gleason biopsy score 5, and the remaining 33 (94.3%) had total Gleason biopsy score 6. The mean intervals between imaging examinations and surgery were 49.34 days for MRI and 48.35 for TRUS (range, 4 - 145 days).

Conventional MRI Technique

Endorectal MRI was performed with a 1.5-T MRI system (Signa; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis), using a pelvic phased-array coil (Torso PA; GE Medical Systems) in combination with a commercially available balloon-covered expandable endorectal coil (Endo ATD; Medrad, Pittsburgh, Pa) for signal reception. The endorectal coil was inflated with 60 mL of liquid perfluorocarbon to reduce the high magnetic field susceptibility at the air-tissue interface and improve the quality of MR spectroscopic imaging data.

T1-weighted (T1W) axial fast multiplanar spoiled gradient-echo (FMSPGR) images from the pelvis were obtained from the aortic bifurcation to the symphysis pubis with the following parameters: TR/TE, 200/4.2; flip angle, 90°; slice thickness, 7 mm; interslice gap, 1 mm; field of view (FOV), 30 cm; matrix, 256 x 192; frequency direction, transverse (right to left); and number of excitations (NEX), one. Thin-section, high spatial resolution axial, sagittal and coronal T2-weighted (T2W) fast spin-echo images from below the prostate apex to above the seminal vesicles (SSVV) were obtained with the following parameters: TR/TE, 4,000/150; slice thickness, 3 mm; interslice gap, 0-1 mm; FOV, 14 cm; matrix, 256 x 192; frequency direction, AP (for sagittal and axial images), no-phase-wrap (to avoid phase oversampling); and NEX, 3.

MRI Spectroscopic Technique

After reviewing the transverse T2W images, a spectroscopic imaging volume was selected to maximize coverage of the whole prostate. Three-dimensional MRS data were acquired by using point-resolved spatially localized spectroscopy (PRESS),

which was optimized for quantitative detection of both choline and citrate. Water and lipid suppression was achieved by using the spectral-spatial pulses capable of both volume selection and frequency selection. Outer voxel saturation pulses were also used to eliminate signals from adjacent tissues. Data sets were acquired as $16 \times 8 \times 8$ phase-encoded spectral arrays (1024 voxels; nominal spatial resolution, 0.34 cm^3 ; 1000/130; acquisition time, 17 minutes).

Dynamic Contrast-enhanced MRI Technique

High-spatial-resolution DCE-MRI was performed with application of a fast three-dimensional T1W spoiled gradient-echo sequence with a voxel size of 1.79 mm^3 ($0.95 \times 0.63 \times 3 \text{ mm}$), as described in a recent study,⁸. Seven three-dimensional data sets, two before and five after contrast agent administration, were acquired under a 1 minute and 35 seconds temporal resolution and a total duration of 11 minutes and 8 seconds. The MR contrast agent, gadopentetate dimeglumine (Magnevist; Schering), was injected as a bolus at a dose of 0.1 mmol per kilogram of body weight at 2 cc/sec starting 5-7 seconds before the end of the second acquisition, followed by a 20 mL saline flush.

MRI interpretation

All MRI data were analyzed by the same radiologist (___), with 8 years experience in prostate MRI. The reader was not complete blinded since he was aware that the patient had biopsy-proved prostate cancer, but unaware of any other clinical or laboratory data. Tumor identification was defined by a conspicuous hypointense

nodule or an ill defined low-signal area on T2W images, with tumor location being determined within prostate sextants. The diagnostic criteria used to determine the extracapsular extension (ECE) included at least one of the following: irregular capsular bulge, direct extension of low-signal intensity tumor into periprostatic fat and/or obliteration of the rectoprostatic angle,⁹. Seminal vesicle invasion (SVI) was defined as loss of the normal SSVV architecture, focal or diffuse areas of low signal intensity within the SSVV and/or direct extension of the low signal intensity of tumor from the base of the prostate to the SSVV,¹⁰.

MRS data were digitally processed by using Functool software (Advantage workstation, GE Healthcare), overlaid on the corresponding transverse T2W images. Signal-to-noise ratios were automatically calculated as the ratio between Cit or Cho peak amplitude and the standard deviation of the noise over the 0.53–0.96 ppm range. Voxels considered suitable had signal-to-noise ratio ≥ 2 (ranging from 2 to 8). Ten patients were excluded of spectral analysis because they presented voxels of insufficient spectral quality, signal-to-noise < 2 , or spectroscopically contaminated by insufficient water or fat suppression. Suitable spectroscopic voxels were analyzed by a quantitative and qualitative approach: positivity was determined by choline-plus-creatine-to-citrate ratio ≥ 0.7 and by an elevation of the choline and reduction of the citrate peaks, such that these peaks were of similar height or the choline one was higher,¹¹. One positive voxel defined tumor presence within its sextant, independently of coexisting abnormal T2W findings.

DCE-MRI was processed by using the three-time-point model to analyze the time evolution of contrast enhancement,⁸. Positive pattern was defined as increased wash-in followed by a decreasing curve characterizing washout, and at least one positive

region-of-interest (ROI) within the sextant was sufficient to define its positivity. Dynamic analysis was performed independently of the T2W images. Steady state and continuous enhancement patterns were considered negative for cancer. Post-biopsy hemorrhage signs within the prostate on T1W images were identified in 3 patients, without significant implications for MRI analysis.

Transrectal Ultrasound Technique and Interpretation

All the TRUS examinations were performed and interpreted by the same radiologist (___), with 15 years experience in prostate ultrasound, who was blinded to all patient information but biopsy-proved prostate cancer. All the examinations were performed in a General Electric Logiq 9 equipment (GE Medical Systems, Milwaukee, Wis) with a probe frequency of 7.5 MHz. TRUS gray-scale findings for tumor identification were defined as presence of a definite hypoechoic nodule or an area of heterogeneous echotexture, and tumor location was determined within the prostate sextants. The assessment of ECE depended on identification of irregular bulge of prostate contour, direct extension of solid tissue in the periprostatic fat and/or rectoprostatic angle obliteration. SVI was characterized by thickening and hypoechogenicity of the SSVV. ADUS was then performed, independently of gray-scale findings. Doppler gain was set as high as possible without background noise. The amount of flow within each sextant was determined on the basis of visual inspection of the pixel density, and the hypervascularity was defined as the presence of higher than normal blood flow in each distinct sextant of the prostate, with irregular, tortuous and/or disorganized vessels, as well as areas of vascular asymmetry, being interpreted as suspicious for cancer.

Histopathological Results

After preparation, axial step sections were obtained at 3-4 mm intervals, in planes closely paralleling the MR images, and stained with hematoxylin-eosin (HE). Tumor presence and its Gleason grade were recorded for each sextant, as well as the presence of ECE and surgical positive margins. SVI was recorded by side of involvement. The final classification was performed by using TNM staging classification and the Gleason score, and used as the reference standard.

Statistical Analysis

The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values (PPV and NPV) were calculated for tumor identification in the different techniques evaluated: TRUS, ADUS, MRI, MRS and DCE-MRI. Sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV were also calculated for ECE and SVI detection by TRUS and MRI. The kappa index of agreement was calculated for each technique. All these analyses utilized histopathological results as the gold standard, according to the sextants localization.

RESULTS

From the 35 patients with clinically defined low-risk prostate cancer who underwent radical prostatectomy, only 16 (45.7%) had pathologically proved organ-confined disease, with clinical and histopathological variables demonstrated in tables 1 and 2, respectively. Both clinical stage and biopsy Gleason grade underestimated the surgical findings. Positive surgical margins were found in 11 patients (31.4%), ECE was detected in 8 patients (28.9%), 3 of them (8.6%) also presenting SVI.

Table 1. Distribution of preoperative clinical variables

PSA level – ng/ml (mean $\pm$ SD)	6.05 $\pm$ 2.16
Biopsy Gleason grade	
5	2 (5.7%)
6	33 (94.3%)
Clinical stage	
T1c	29 (82.9%)
T2a	6 (17.1%)

Table 2. Distribution of histopathological variables

Gleason grade	
6 (3 + 3)	13 (37.1%)
7 (3 + 4)	18 (51.4%)*
7 (4 + 3)	03 (8.6%)**
8 (3 + 5)	01 (2.9%)
Histopathological stage	
pT2a	02 (5.7%)
pT2b	03 (8.6%)
pT2c	11 (31.4%)
pT2+ (positive surgical margins)	11 (31.4%)
pT3a (extracapsular extension)	08 (28.9%)
pT3b (seminal vesicle invasion)	03 (8.6%)

* 4 of which had tertiary Gleason 5. ** 1 of which had tertiary Gleason 5.

The performance of the different imaging methods evaluated in localizing low-risk prostate cancer is demonstrated in table 3. Although TRUS presented slight agreement with histopathology based on kappa index, the use of ADUS has proved to increase the method sensitivity (from 53.1% to 70.4%; $p = 0.0187$), with a discrete decrease in specificity (from 48.3% to 36.2%). MRI presented a fair kappa index agreement, and the inclusion of MRS or DCE-MRI did not produce a significant improvement in the performance, when compared with MRI sequency analysis (sensitivity values of 71.5% for MRI, 70.4% for MRS and 67.2% for DCE-MRI, $p > 0.05$).

Table 3. Evaluation of different imaging methods in localizing low-risk prostate cancer

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	kappa
TRUS	53.1	48.3	63.4	37.8	51.3	0.01
ADUS	70.4	36.2	65.1	42.0	57.7	0.07
MRI	71.5	58.9	76.6	52.4	67.1	0.30
MRS	70.4	58.7	78.4	48.2	66.7	0.28
DCE-MRI	67.2	65.7	79.3	50.6	66.7	0.31

TRUS and MRI were also evaluated for detecting ECE, both demonstrating similar accuracies as compared to the surgical pathology (kappa 0.15 and 0.12; respectively).

The sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy values for detecting ECE were: 33.3%, 92.0%, 14.3%, 97.2% and 89.7% for TRUS, and 50.0%, 77.6%, 13.7%, 95.6% and 75.7% for MRI, respectively (Table 4).

Table 4. Evaluation of TRUS and MRI in detecting ECE of low-risk prostate cancer

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	kappa
TRUS	33.3	92.0	14.3	97.2	89.7	0.15
MRI	50.0	77.6	13.7	95.6	75.7	0.12

In the group under evaluation, only 3 patients (8.6%) presented SVI, being unilateral in 1 patient and bilateral in the other 2 (Table 5). Although both methods showed high specificity, NPV and accuracy values (85.7%, 97.7% and 84.6% for TRUS and 83.1%, 94.7% and 80.0% for MRI), they lacked sensitivity and PPV.

Table 5. Evaluation of TRUS and MRI in detecting SVI of low-risk prostate cancer

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	kappa
TRUS	66.7	85.7	22.2	97.7	84.6	0.27
MRI	40.0	83.1	15.4	94.7	80.0	0.13

DISCUSSION

There has been an increasing incidence of clinically defined low-risk prostate cancers in PSA screened populations, for whom disease management remains controversial. There is no reliable method to distinguish patients who have indolent disease from those with progressive and life threatening tumors within this low-risk group,¹².

Adverse pathologic features at surgery are defined as any of these criteria: tumor volume $\geq 0.5 \text{ cm}^3$, extraprostatic extension (EPE), positive surgical margins or the presence of Gleason score > 6 .¹ Based on this definition, all of our 35 patients with clinically defined low-risk prostate cancer had adverse pathologic findings: all of them presented tumor volume $\geq 0.5 \text{ cm}^3$, 8 patients had EPE (all of them with ECE and 3 also with SVI), 22 presented Gleason score > 6 and 11 had positive surgical margins. A recent meta-analysis reviewed 29 articles (1995-2006) that retrospectively examined outcomes in men with microfocal prostate cancer on biopsy, almost all of whom had low-risk disease according to D'Amico classification, and up to 84% of them had adverse pathological findings at radical prostatectomy,¹². However, not all patients with adverse pathologic results have clinically significant disease.

The ability to determine the correct cancer location within the prostate and the number of sextants involved bears important clinical value since the recognition that tumor volume is a relevant prognostic factor and also considering the actual role of the local therapies. A huge heterogeneity exists in the available MRI literature, strongly affected by methodological and population variables, with cancer detection sensitivity varying between 37 - 90%,¹³. Although large-volume cancers can be reasonably well detected

by imaging, small lesions have been difficult to be identified or measured accurately,³. Also, aggressive tumors with higher Gleason scores present more evident architectural disarrange on histology, probably improving their differentiation from the normal gland in imaging studies. In the opposite way, our difficulty in identifying many lesions in this study may be explained by the lower Gleason grades, represented by more differentiated cells that may be indistinguishable from the normal gland on imaging methods (figures 1 and 2).

The results of several studies have suggested that MRS may provide additional useful information based on the metabolic changes associated with the disease, which might even precede morphological changes, improving assessment of tumor location, volume, staging and aggressiveness estimation,¹⁴. However, a recently published prospective multicenter study which evaluated 110 patients with MRI and MRS demonstrated that the accuracy of combined MRI–MRS for sextant localization of prostate cancer in peripheral zone is equal to that obtained by MRI alone,¹⁵. Although not directly focused in low-risk group, the mean PSA level of 5.9 ng/dL found in that study allows considering that their population was skewed toward low risk and low-volume cancers. Other study evaluated the accuracy of MRI in predicting organ-confined prostate cancer with and without MRS and found that, although the radiologists' performance was slightly higher with combined MRS, this difference was not considered statistically significant,¹⁶. Similarly, the addition of MRS did not improve the ability to localize cancers in our study.

Limited studies have been performed for evaluating the role of MRI contrast agents in prostate cancer detection. A recent one showed that DCE-MRI was more sensitive than MRI for tumor localization (50% x 21%) without lacking specificity (85% x

81%),¹⁷. In our study, MRI and DCE-MRI showed similar sensitivities (71.5% and 67.2%, respectively), and DCE-MRI allowed an increment in specificity from 58.9% to 65.7%. Once again, the low-volume, low-aggressive tumors in our study group might have impaired the imaging results.

A large literature variation also exists in the local staging performance of prostate MRI, as demonstrated by a large meta-analysis, in part due to the lack of definitive criteria standardization for ECE and to the variability among the studied populations,¹⁸. Different studies in which MRI was used for prostate cancer staging and/or prediction of ECE have yielded a range of values for sensitivity (51% - 89%), specificity (68% - 87%) and accuracy (56% - 88%),⁸. One study that evaluated MRI for ECE based on positivity criteria similar to ours obtained sensitivity, specificity, PPV and NPV of 42.2%, 95.4%, 74.5%, and 83.8%, respectively,¹⁹. However, that study included patients with presurgical Gleason score ranging from 5 to 10. Although our study presented higher sensitivity and NPV (50% and 95.6%, respectively), we had significantly lower specificity and PPV, which may be explained by the differences in the selected patient group (presurgical Gleason score ≤ 6).

We included TRUS and ADUS in this evaluation due to their higher availability in many centers, associated to lower costs compared to MRI. TRUS is considered to have poor accuracy for prostate cancer identification and staging in the literature, even with ADUS technical improvements,²⁰. In spite of that, TRUS and specially ADUS presented results comparable with those of MRI in the present study. Such results may be attributed to specific imaging characteristic of this low-risk cancer population, in which MRI has poor accuracy.

Our study has some limitations. First, we don't have data about the number of biopsy cores or its positive percentual score, as we only had assess to the biopsy Gleason score in the patients medical records. Although our Gleason biopsy understaging rate of 62.9% was slightly high, it doesn't differ substantially from the available literature. Some studies compared the correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen, with a biopsy Gleason understaging varying from 38% to 71.7%,²¹⁻²⁵. This relatively low level of agreement was predominantly due to the undergrading of low- grade carcinoma in needle biopsies, while the agreement was more exact in high- grade carcinoma, as described by Epstein,²⁶.

Also, we included a relatively small number of patients and, as expected for a clinically defined low-risk group, our histology positive rate for EPE was small, with considerable impact in our final statistic results. Moreover, only 3 patients presented SVI, with a consequent overestimation of the false-negative results and an important repercussion in the sensitivity value. Additionally, as only one reader evaluated each method (TRUS and MRI), we could not assess interobserver variability.

CONCLUSION

Our preliminary results suggest that MRI using different functional sequences and techniques, TRUS and ADUS have limited usefulness in evaluating low-risk prostate cancer.

REFERENCES

- 1) O'Donnell H, Parker C.
What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? *World J Urol.* 2008; 26:415-22.
- 2) Damber JE, Aus G.
Prostate cancer. *Lancet.* 2008; 371:1710-21.
- 3) Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, Coleman J, Penson DF, Carroll PR, et al.
Evaluating localized prostate cancer and identifying candidates for focal therapy. *Urology.* 2008; 72(6 Suppl):12-24.
- 4) Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carrol PR.
The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2141-9.
- 5) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al.
Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998; 280:969-74.
- 6) Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, Koning HJ, Schröder FH.
Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol.* 2007; 177:107-12.
- 7) Shukla-Dave A, Hricak H and Scardino PT.
Imaging low-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2008; 18:78-86.
- 8) Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE, Degani H, Kratzik C, et al.
Prostate Cancer: Accurate Determination of Extracapsular Extension with High-Spatial-Resolution Dynamic Contrast-enhanced and T2-weighted MR Imaging-Initial Results. *Radiology.* 2007; 245:176-85.
- 9) 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; 202:697-702.
- 10) Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, et al.
Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology.* 2006; 238:929-37.
- 11) Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, Swanson MG, Qayyum A, Weinberg V, et al.
Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology.* 2004; 233:701-8.

- 12) Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD.
The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2008; 112:971- 81.
- 13) Kirkham AP, Emberton M, Allen C.
How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol*. 2006; 50:1163–74.
- 14) Westphalen AC, Coakley FV, Qayyum A, Swanson M, Simko JP, Lu Y, et al.
Peripheral zone prostate cancer: accuracy of different interpretative approaches with MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2008; 246:177–84.
- 15) Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, et al.
Prostate Cancer: Sextant Localization at MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging before Prostatectomy - Results of ACRIN Prospective Multi-institutional Clinicopathologic Study. *Radiology*. 2009; 251:122–33.
- 16) Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K.
Prediction of Organ-confined Prostate Cancer: Incremental Value of MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging to Staging Nomograms. *Radiology*. 2006; 238:597-603.
- 17) Jackson ASN, Reinsberg SA, Sohaib SA, Charles-Edward EM, Jhavar S, Christmas TJ.
Dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer localization. *Br J Radiol*. 2009; 82:148-56.
- 18) Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek ALM, van Lier HJ, Barentsz JO.
Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2002; 12:2294–2302.
- 19) Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT et al:
Prostate Cancer: Incremental Value of Endorectal MR Imaging Findings for Prediction of Extracapsular Extension. *Radiology*. 2004; 232:133-9.
- 20) Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A.
Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Curr Opin Urol*. 2009; 19:168–76.
- 21) 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.
- 22) Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG.
Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*. 1998; 33(3):261-70.

23) Kvale R, Moller B, Wahlqvist R, Fossa SD, Berner A, Busch C, Kyrдалen AE, Svindland A, Viset T, Halvorsen OJ.

Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int.* 2009 Jun;103(12):1647-54.

24) Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kiliçaslan I, Tunç M.

Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2000; 37(6):670-4.

25) Cam K, Yucel S, Turkeri L, Akdas A.

Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. *Int J Urol.* 2002;9(5):257-60.

26) Lotan TL, Epstein JI.

Clinical implications of changing definitions within the Gleason grading system. *Nat. Rev. Urol.* 2010;7:136-42.

APÊNDICE B: CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO

CLINICS - Manuscript ID CLINICS-Aug-2010-OA-0322

From: **onbehalfof+mauricio.silva+pobox.com@manuscriptcentral.com** on behalf of **mauricio.silva@pobox.com**

Sent: Sunday, August 22, 2010 10:52:02 PM

To: inesnovis@hotmail.com

22-Aug-2010

Dear Dr. Novis:

CLINICS HAS AN ISI IMPACT FACTOR: 1.591

Your manuscript entitled "CLINICALLY LOW-RISK PROSTATE CANCER: EVALUATION WITH TRANSRECTAL DOPPLER ULTRASOUND AND FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in CLINICS.

Your manuscript ID is CLINICS-Aug-2010-OA-0322.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/clinics> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/clinics> .

Thank you for submitting your manuscript to CLINICS.

Sincerely,
CLINICS Editorial Office
editorial.office@hcnet.usp.br