ARMANDO JOSÉ GABRIEL

**Alterações do antígeno prostático específico
após prostatectomia aberta**

Tese apresentada ao Departamento de
Cirurgia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo de Campos Freire

**SÃO PAULO
2004**

Dedico a:

Meus pais, I vone e Nelson, que com amor e dedicação iluminaram os meus caminhos.

Minhas amigas irmãs, I vana e A mélia Regina, que sempre torceram por mim.

Minha avó, A mélia Cury Mussi, pela sabedoria das palavras e lição de vida.

Minha esposa, Luciana, pela companhia e inspiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela saúde, disposição e companhia.

Ao Professor Doutor Sami Arap e ao Professor Doutor Antônio Marmo Lucon, pela oportunidade.

Ao Professor Doutor Geraldo de Campos Freire, meu orientador, pelo incentivo e oportunidade.

Ao Professor Doutor William Carlos Nahas e ao Doutor Cristiano Mendes Gomes, responsáveis pela pós-graduação, pela oportunidade.

Aos Doutores Fábio Baracat, Paulo Cordeiro e José Luís Borges de Mesquita, membros da banca do exame de qualificação, pela oportunidade e pelas sábias orientações.

Ao Doutor Affonso Celso Piovesan, pela amizade e colaboração.

À Elisa de Arruda Cruz da Silva, secretária da pós-graduação, pelo esforço, atenção e eficiência.

À equipe de funcionários do Ambulatório de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela amizade e competência.

À equipe de funcionários da Enfermaria de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela amizade e competência.

Ao Professor Walter Veriano Valério Filho, professor de estatística dos cursos de matemática e engenharia da UNESP de Ilha Solteira – SP, pela capacidade, competência, dedicação e amizade.

À Maria Helena Vargas, pelo apoio e eficiência.

Aos Doutores Aer José Trindade e Sandro Rogério Serafim, urologistas em Fernandópolis – SP, pelo apoio e amizade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pelo apoio.

Aos Pacientes, que entenderam a mensagem e colaboraram voluntariamente.

Esta dissertação está de acordo com:

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Considerações sobre a hiperplasia prostática benigna	02
1.2	Considerações sobre o antígeno prostático específico	05
1.3	Considerações sobre PSA em HPB	07
1.4	Considerações sobre PSA após ressecção transuretral da próstata ..	10
1.5	Considerações sobre PSA após prostatectomia aberta	11
2	OBJETIVOS	14
3	MÉTODOS	16
3.1	Seleção dos pacientes.....	17
3.2	Prostatectomia aberta	19
3.3	Seguimento dos pacientes.....	20
3.4	Análise dos dados	21
3.5	Análise estatística.....	22
4	RESULTADOS	23
4.1	Achados gerais	24
4.2	Achados por grupo de estudo	25
4.3	Câncer de próstata incidental.....	26
4.4	Alterações do PSA total após prostatectomia aberta	27
4.5	Correlações entre variáveis	29
4.6	Câncer de próstata após prostatectomia aberta	29
5	DISCUSSÃO	31
5.1	PSA em pacientes com indicação de prostatectomia aberta	32
5.2	PSA e Idade	34
5.3	PSA e sonda vesical	35
5.4	PSA e prostatite crônica	36
5.5	PSA e tamanho de próstata	37
5.6	PSA e tamanho do adenoma	39
5.7	Câncer de próstata incidental.....	41
5.8	PSA total após prostatectomia aberta	42
5.9	Câncer de próstata após prostatectomia aberta	44
5.10	Considerações finais.....	47
6	CONCLUSÕES.....	49
7	ANEXOS	51
8	REFERÊNCIAS	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUA	Sociedade Americana de Urologia
cm ³	centímetros cúbicos
g	grama
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IPSS	Escala Internacional de Sintomas Prostáticos (<i>International Prostate Symptom Score</i>)
KDa	quilodalton
ml/s	mililitros por segundo
n	número de paciente
ng/ml	nanograma por mililitro
p	nível de significância
pPSA	forma precursora do PSA
PSA	Antígeno Prostático Específico
r	coeficiente de correlação
USTR	Ultra-som Trans-retal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição dos dados contínuos (n=130)	24
Tabela 2 - Descrição dos dados nominais (n=130)	25
Tabela 3 - Características dos grupos caso e controle	26
Tabela 4 - Distribuição dos valores do PSA total após prostatectomia aberta	28
Tabela 5 - Correlações entre variáveis	29

RESUMO

Gabriel AJ. *Alterações do antígeno prostático específico após prostatectomia aberta*. [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2004. 77p.

Introdução: A hiperplasia prostática benigna (HPB), uma das doenças mais comuns do homem idoso, pode estar associada com sintomas do trato urinário inferior que afetam sua qualidade de vida. A prostatectomia aberta é uma das opções de tratamento. O antígeno prostático específico (PSA) pode estar aumentado em pacientes com HPB, reduzindo sua especificidade diagnóstica para câncer de próstata. O objetivo do estudo é avaliar o comportamento do PSA após a prostatectomia aberta, particularmente, em pacientes com o exame aumentado no pré-operatório. **Método:** Foi realizado um estudo prospectivo com 130 pacientes submetidos à prostatectomia aberta no HCFMUSP de julho de 2000 a setembro de 2003. Os pacientes foram divididos em dois grupos de estudo. O grupo caso foi composto por pacientes com $\text{PSA} \geq 4,0\text{ng/ml}$ e o grupo controle formado por pacientes com $\text{PSA} < 4,0\text{ng/ml}$. Após seis a doze meses das operações foram realizados exame digital retal e PSA. Os pacientes com exame digital retal anormal ou PSA após a prostatectomia $\geq 4,0\text{ng/ml}$ ou queda percentual do $\text{PSA} < 70\%$ do valor inicial foram biopsiados. **Resultados:** Em média, os pacientes apresentaram 71,18 anos e 10,81ng/ml de nível sérico de PSA total. O tamanho da próstata e o peso do adenoma foram, em média, de 122,91cm³ e 76,54g, respectivamente. A necessidade da sonda vesical foi vista em 42,31% (55/130) dos pacientes. O exame digital retal foi anormal em 11,54% (15/130) dos pacientes. A presença de prostatite crônica ocorreu em 49,23% (64/130) das análises histológicas dos espécimes cirúrgicos. Apresentaram PSA aumentado 76,15% (99/130) dos pacientes, formando o grupo caso. Não se encontrou variável que apresentasse diferença estatisticamente significativa entre os grupos para justificar o aumento do PSA. Câncer de próstata incidental foi verificado em 6,51% (8/130) dos

pacientes. Em média, a queda percentual do PSA foi de 81,13% do valor inicial após 10,1 meses da operação. Pacientes do grupo caso apresentaram queda de 85,16% e pacientes do grupo controle queda de 67,01% ($p = 0,004$). Em média, o PSA após a prostatectomia aberta foi de 1,38ng/ml. Pacientes do grupo caso apresentaram média de 1,56ng/ml enquanto que os pacientes do grupo controle tiveram média de 0,73ng/ml ($p = 0,001$). Observou-se PSA $\geq 4,0$ ng/ml após a prostatectomia aberta em 6,56% (8/122) dos pacientes. Houve correlação positiva entre a variação do PSA e o peso do adenoma ($r = 0,262$, $p = 0,004$). Foi diagnosticado câncer de próstata em 4,1% (5/122) dos pacientes. Todos pacientes pertenciam ao grupo caso e tiveram PSA $\geq 4,0$ ng/ml após a operação. **Conclusão:** A maioria dos pacientes apresentou PSA pré-operatório aumentado. O comportamento do PSA se caracterizou por queda percentual acentuada após 10,1 meses da prostatectomia aberta. Os pacientes com PSA pré-operatório aumentado apresentaram queda mais expressiva, porém com valores mais elevados de PSA após a prostatectomia aberta em relação aos pacientes com PSA pré-operatório normal.

Descritores: antígenos, hiperplasia prostática, prostatectomia, estudos prospectivos, seguimentos.

ABSTRACT

Gabriel AJ. *Prostate-specific antigen alterations after open prostatectomy*. [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2004. 77p.

INTRODUCTION: Benign prostatic hyperplasia (BPH), a common aging male disease, is associated with lower urinary tract symptoms that may affect overall quality of life. Open prostatectomy is one of the treatment options. Prostate-specific antigen (PSA) specificity for prostate cancer is impaired because patients with BPH may have elevated PSA. The PSA evolution after open prostatectomy is the objective of this study, particularly, in patients with elevated PSA before operation. **Methods:** A prospective study was made with 130 patients undergoing open prostatectomy for BPH from July 2000 to September 2003 at HCFMUSP. Patients were divided into two study groups by PSA cut-off value. Patients with PSA $\geq 4,0$ ng/ml integrated case group. Patients with PSA $< 4,0$ ng/ml integrated control group. Digital rectal examination and PSA were repeated after six to 12 months after operation. Biopsy was performed in patients with altered digital rectal examination, PSA $\geq 4,0$ ng/ml or PSA reduction less than 70%. **Results:** Mean patient age was 71,18 years. Total PSA average value was 10,81 ng/ml. The mean prostatic volume and adenoma weight was 122,91 cm³ and 76,54 g, respectively. 42,31% (55/130) of patients had an indwelling catheter. Digital rectal examination was altered in 11,54% (15/130) of patients. Pathologic examinations of the prostatic specimens showed chronic prostatitis in 49,23% (64/130) of them. PSA was elevated in 76,15% (99/130) of patients. They composed the case group. It was not found any factor between study groups that showed significant difference to justify the elevated PSA. Incidental prostate cancer was detected in 6,15% (8/130) of patients. The mean PSA reduction was 81,13% 10,1 months after open prostatectomy. The mean PSA reduction was 85,16% and 67,01% for case group and control group patients, respectively ($p = 0,004$). PSA average value was

1,38ng/ml 10,1 months after open prostatectomy. PSA average value was 1,56ng/ml and 0,73ng/ml for case group and control group patients, respectively ($p = 0,001$). Only 6,56% (8/122) of patients had $PSA \geq 4,0$ ng/ml after open prostatectomy. It was observed statistical correlation between adenoma weight and PSA change ($r = 0,262$, $p = 0,004$). Prostate cancer was detected in 4,1% (5/122) of patients. All of them had elevated PSA after operation and belonged to case group. **Conclusions:** Most of patients had preoperative elevated PSA. It was observed an important PSA reduction 10,1 months after open prostatectomy. Patients with preoperative elevated PSA had more important reduction but higher postoperative PSA values than patients with preoperative normal PSA.

Keywords: prostate-specific antigen, prostatic hyperplasia, prostatectomy, prospective studies, follow-up studies.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações sobre a Hiperplasia Prostática Benigna

A hiperplasia prostática benigna (HPB), uma das doenças mais comuns do homem idoso, pode estar associada com sintomas do trato urinário inferior que afetam substancialmente sua qualidade de vida¹. A prevalência da HPB histológica aumenta com a idade, com seu início de desenvolvimento por volta dos 40 anos. Em torno de 60 anos de idade a prevalência é maior que 50%. Com 85 anos aproxima-se de 90%. Não há diferença conforme a etnia². Ao lado da evidência histológica, a prevalência dos sintomas também aumenta com a idade. Aproximadamente metade dos homens com diagnóstico histológico de HPB têm moderados a severos sintomas do trato urinário inferior³. A fisiopatologia da HPB envolve complexas interações entre obstrução uretral, função do detrusor e produção de urina. A causa da HPB é desconhecida, mas idade e presença de andrógenos são fatores de risco conhecidos⁴.

McNeal descreveu a área de formação de HPB. Origina-se exclusivamente das glândulas péri-uretrais, principalmente na área designada de zona de transição da próstata, localizada entre a base do verumontano e o colo vesical⁵. A HPB tem arranjo nodular com participação dos componentes epitelial, fibromuscular e estromal, sem envolvimento de

fibras elásticas. Esta hiperplasia nodular da próstata também é conhecida como hiperplasia mioadenomatosa da próstata, adenoma ou hiperplasia adenomatosa da próstata. Caracteriza-se pela proliferação do estroma e do epitélio das glândulas prostáticas na zona de transição e, menos freqüentemente, no tecido péri-uretral do colo vesical, com epitélio colunar alto apresentando invaginações e formações papilíferas sem atipias celulares ou figuras de mitose⁶.

Para quantificar os sintomas foram criadas escalas de pontuação validadas como, por exemplo, o índice de sintomas da Sociedade Americana de Urologia (*AUA Symptom Index*), semelhante à Escala Internacional de Sintomas Prostáticos (*International Prostate Symptom Score* - IPSS), com sete questões relacionadas com sete diferentes sintomas, cinco pontos para cada sintoma e uma questão de qualidade de vida⁷. A história natural de uma doença corresponde ao seu prognóstico ao longo do tempo. Estudos populacionais longitudinais, embora caros e de difícil realização, trazem as melhores informações neste sentido. Um estudo significativo foi o *Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status among men*⁸. A atualização deste estudo trouxe recentes informações com relação à evolução dos sinais e sintomas da HPB. Como exemplo, Roberts *et al.*⁹ mostraram redução do fluxo urinário máximo de 2,1% ao ano, num seguimento de seis anos.

Uma das principais complicações da HPB é a retenção urinária aguda. A incidência por 1000 pessoas-ano aumentou de 2,6 em homens com 40 anos de idade para 9,3 naqueles com 70 anos e sintomas leves. Os

homens que apresentavam pico de fluxo urinário inferior a 12ml/s aumentaram o risco em 3,9 vezes e aqueles com volume de próstata acima de 30cm³ aumentaram o risco em três vezes¹⁰. Um estudo para avaliação da eficácia e segurança com finasterida mostrou que a incidência de retenção urinária aguda foi de 18/1000 pessoas-ano no grupo placebo, constituído por homens com volume de próstata aumentado e sintomas moderados¹¹.

O tratamento para HPB pode ser realizado com medicamentos ou por meio de operações. Sabe-se que 10% dos pacientes sintomáticos acabam necessitando de tratamento cirúrgico para HPB¹². A cirurgia se destina aos pacientes sintomáticos com resposta insatisfatória ao tratamento medicamentoso, retenção urinária, insuficiência renal, infecções urinárias repetidas ou persistentes, hematúria recidivante de origem prostática e cálculo vesical secundário à obstrução infravesical¹³. Barry *et al.*¹⁴ mostraram que a probabilidade de um paciente necessitar de cirurgia em quatro anos aumentou de 10% naqueles com sintomas leves para 24% naqueles com sintomas moderados e 39% se os sintomas fossem severos. De 1500 pacientes acompanhados por quatro anos no grupo placebo do estudo de eficácia e segurança com finasterida, 10% necessitaram de operação¹¹. As operações podem ser realizadas por via endoscópica ou por via aberta. O objetivo comum é a desobstrução urinária através da remoção cirúrgica (enucleação) do adenoma prostático.

As prostatectomias abertas são indicadas para pacientes portadores de próstatas volumosas (em geral, acima de 80cm³), pacientes com próstatas menores e que apresentam afecção vesical concomitante como

divertículos e cálculos, pacientes com anquilose grave de quadril que impede um adequado posicionamento para se realizar a cirurgia endoscópica e os pacientes que se apresentam com extensa estenose uretral¹⁵. Duas técnicas são mais empregadas. A prostatectomia suprapúbica ou transvesical consiste na enucleação do adenoma através da bexiga. Tem a vantagem de permitir boa visão do colo vesical e da mucosa da bexiga. Deve-se a Eugene Fuller a primeira prostatectomia suprapúbica¹⁶. Porém, a técnica foi popularizada por Peter Freyer quando descreveu a primeira grande série de pacientes operados em 1912¹⁷. A prostatectomia retropúbica consiste na enucleação do adenoma por uma incisão direta na cápsula prostática anterior. Tem a vantagem de oferecer boa exposição da próstata, visualização direta do adenoma durante a enucleação, boa inspeção da loja prostática, precisa secção da uretra e mínimo trauma cirúrgico à bexiga. Esta técnica foi popularizada por Terence Millin quando registrou resultados de 20 pacientes operados em 1945¹⁸.

1.2 Considerações sobre o Antígeno Prostático Específico

O antígeno prostático específico (PSA, do inglês *prostate-specific antigen*) foi inicialmente descoberto no sêmen por Hara *et al.*¹⁹ no Japão, em 1971. Em 1979, Wang *et al.*²⁰ isolaram um antígeno do tecido prostático, demonstraram sua especificidade tecidual e o denominaram de antígeno prostático específico. Logo em seguida, demonstraram que o PSA encontrado no líquido seminal era imunologicamente idêntico e bioquimicamente

semelhante ao isolado no tecido prostático. Em 1980, Papsidero *et al.*²¹ conseguiram identificar o PSA no sangue humano e verificar que a molécula era a mesma que havia sido isolada diretamente do tecido prostático. A partir de 1988 o PSA já se encontrava disponível para uso clínico.

Trata-se de uma glicoproteína de cadeia simples com uma seqüência de 240 aminoácidos e quatro cadeias laterais de carboidratos associadas, peso molecular de 34KDa, pertencente à família das calicreínas. O PSA é secretado a partir das células epiteliais colunares prostáticas e sua função é clivar as principais proteínas formadoras do coágulo seminal (semenogelina I, II e fibronectina) em peptídeos menores, resultando em aumento da motilidade espermática e liquefação do coágulo seminal²². Christensson *et al.*²³ mostraram que o PSA é capaz de formar complexos moleculares com certos inibidores de proteases séricas como anti-quimotripsina e macroglobulina. Lilja *et al.*²⁴ descreveram duas formas séricas distintas de PSA. O PSA conjugado (covalentemente ligado a um inibidor de protease sérica, particularmente, a anti-quimotripsina) e o PSA livre. Somente a forma livre e o PSA conjugado com anti-quimotripsina são imunodetectáveis. O PSA conjugado com anti-quimotripsina (PSA complexado) é a forma predominante do PSA imunodetectável no sangue²⁵. Mais recentemente foram conhecidas três diferentes formas moleculares inativas do PSA livre²⁶.

1.3 Considerações sobre PSA em HPB

O antígeno prostático específico é órgão-específico. Encontra-se tanto no tecido prostático normal, como no hiperplásico e neoplásico. Vários estudos demonstraram associação da HPB com concentrações elevadas de PSA. Os mecanismos fisiopatológicos que levam a este aumento não foram completamente elucidados. Contudo existe a necessidade de se quantificar o efeito da HPB no PSA já que este é usado no diagnóstico do câncer de próstata²⁷. O PSA também é um dado prognóstico para a história natural de homens com HPB²⁸. Pacientes com PSA elevado têm maior probabilidade de crescimento futuro da glândula, piora de sintomas e de fluxometria, risco de retenção urinária e cirurgias²⁹. Stamey *et al.*³⁰ definiram uma relação direta e linear entre HPB e PSA. No entanto, Weber *et al.*³¹, apesar de correlacionarem PSA com volume epitelial de HPB, concluíram que o volume global da glândula não poderia dar a estimativa da produção de PSA uma vez que a relação entre estroma e epitélio glandular poderia variar até três vezes em próstatas de mesmo tamanho. Partin *et al.*³² não conseguiram correlação entre quantidade de tecido hiperplásico e valor de PSA pré-operatório quando analisaram o tecido de HPB presente em espécimes de prostatectomia radical e concluíram que seria improvável estabelecer determinado valor de PSA para determinado tamanho de próstata. Observaram, ainda, que o PSA pré-operatório não conseguiu determinar o estágio patológico em função, principalmente, da presença de HPB. Sershon *et al.*³³ mostraram que o PSA teve baixa especificidade para distinguir pacientes com diagnóstico histológico confirmado de HPB de pacientes com

câncer de próstata localizado. Hudson *et al.*³⁴ mostraram que 28% dos pacientes com HPB tiveram PSA acima de 4,0ng/ml. Por outro lado, 21% dos pacientes com câncer de próstata localizado tiveram valor de PSA dentro da faixa normal³⁵. Foram descritas, ainda, outras condições benignas como a retenção urinária aguda³⁶, o infarto prostático³⁷, a prostatite aguda³⁸, a prostatite crônica como fatores relacionados com aumento de PSA³⁹.

Em função da baixa especificidade do PSA, particularmente em pacientes que se encontram na faixa intermediária, ou seja, PSA entre 4,0 e 10ng/ml, os pesquisadores desenvolveram vários conceitos. A densidade de PSA foi definida como a relação entre o valor do PSA total e o tamanho da próstata medido por ultra-som trans-retal (USTR)⁴⁰. O conceito velocidade do PSA envolveu o acompanhamento do PSA total ao longo do tempo. Os autores mostraram que um aumento no valor do PSA total acima de 0,75ng/ml/ano foi sugestivo de câncer de próstata⁴¹. Oesterling *et al.*⁸ propuseram o ajuste do PSA para a idade. O objetivo seria ganho de sensibilidade ao detectar mais casos de tumores em pacientes mais jovens e ganho de especificidade ao evitar biópsia desnecessária nos pacientes mais idosos, quando ao invés de utilizar um valor de corte único se estabelecessem diferentes valores de corte por década de idade. O conceito de densidade do PSA ajustado para a zona de transição foi desenvolvido partindo-se das observações de Hammerer *et al.*⁴² que mostraram que o PSA dos pacientes com HPB tem origem na zona de transição. Kalish *et al.*⁴³ introduziram o conceito que se fundamentou em dividir o valor do PSA total pelo volume do adenoma medido pelo USTR. Stenman *et al.*⁴⁴

mostraram que a concentração de PSA conjugado com anti-quimotripsina foi superior em portadores de câncer de próstata do que em pacientes com HPB. Este conceito foi corroborado por Christensson *et al.*²³ que descreveram que a concentração do PSA livre era significativamente inferior em pacientes com câncer de próstata em relação aos pacientes com HPB. Esta investigação foi a primeira a mostrar o papel da relação PSA livre/PSA total no ganho de especificidade do PSA. Quanto menor fosse o valor da relação, maior seria a probabilidade de se encontrar o câncer de próstata. Catalona *et al.*⁴⁵ mostraram que a aplicação da relação do PSA livre/PSA total com valor de corte 25% poderia reduzir 20% de biópsias de próstata em pacientes com PSA total entre 4,0 e 10ng/ml. Em 1998, um novo ensaio para detecção do PSA complexado foi desenvolvido⁴⁶. Partin *et al.*⁴⁷ mostraram ganho de especificidade no diagnóstico de câncer de próstata com a dosagem do PSA complexado, comparado ao PSA total, num estudo prospectivo e multicêntrico. Mais recentemente, Catalona *et al.*⁴⁸ mostraram ganho de especificidade no diagnóstico de câncer de próstata estudando a relação entre a forma precursora do PSA (pPSA) e o PSA livre em pacientes com PSA total entre 2,0 e 10ng/ml.

1.4 Considerações sobre PSA após Ressecção Transuretral da Próstata

O comportamento do PSA após a realização de cirurgias para pacientes com HPB também trouxe informações adicionais para melhor compreensão deste exame. A maioria dos trabalhos foi feita com pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata, já que esta é a principal técnica cirúrgica para tratamento da HPB nos dias atuais. Conhecendo-se a meia-vida do PSA que varia de 2,2 a 3,2 dias, a análise do PSA após procedimentos cirúrgicos na próstata deve aguardar de seis a oito semanas²².

Stamey *et al.*³⁰ mostraram que a média do PSA total caiu de 7,9ng/ml para 1,3ng/ml três meses após a ressecção transuretral da próstata em 66 pacientes. A quantidade de tecido retirado variou de seis a 104g. Com base nestes pesos e nas variações do PSA, conseguiram estabelecer uma relação direta e linear entre PSA e HPB, apresentando o cálculo de $0,31 \pm 0,25$ ng/ml por grama de tecido de HPB.

Aus *et al.*⁴⁹ publicaram estudo descrevendo a queda do PSA total em 190 pacientes quatro meses após a operação. Observaram, em média, queda do PSA de 6,9ng/ml para 1,9ng/ml, resultando em 69,7% de queda percentual. Verificaram, em média, redução no volume da próstata de 63,3cm³ para 26,5cm³, resultando em 58% de variação. Concluíram que, após a ressecção transuretral da próstata, o valor do PSA e o volume da próstata se corresponderam bem com os valores de homens sem HPB e recomendaram, portanto, que o parâmetro de normalidade do PSA total para pacientes operados fosse o mesmo da população sem HPB, ou seja, inferior a 4,0ng/ml.

Marks *et al.*⁵⁰ estudaram 82 pacientes prospectivamente. O primeiro PSA foi dosado seis meses após a ressecção transuretral da próstata. O seguimento se prolongou por cinco anos com medida do PSA total e exame digital retal semestralmente. Em média, o PSA se reduziu de 4,6ng/ml para 0,7ng/ml nos primeiros seis meses e manteve-se sem variação estatisticamente significativa por todo o acompanhamento.

Özden *et al.*⁵¹ estudaram somente pacientes com PSA elevado no pré-operatório. O PSA total se reduziu, em média, de 14,38ng/ml para 3,71ng/ml. A queda percentual do PSA foi de 71,34%. Concluíram que, apesar do PSA pré-operatório aumentado, o seguimento devesse ser realizado de modo semelhante aos demais pacientes operados, mas ressaltaram a importância da realização de estudos com maior tempo de seguimento.

1.5 Considerações sobre PSA após Prostatectomia Aberta

São poucos os estudos publicados com o objetivo de avaliar o comportamento do PSA após prostatectomia aberta. Existem algumas justificativas. São operações que têm indicação bem estabelecida no tratamento dos pacientes com HPB¹⁵. Não obstante, a procura mais precoce por consulta urológica, a evolução do tratamento medicamentoso e a melhoria dos equipamentos endoscópicos contribuíram para a redução do número de prostatectomias abertas⁵². Tornou-se difícil, assim, reunir casuística suficiente para uma adequada interpretação de dados. Somente hospitais com grande movimento de pacientes, exames, internações e operações podem oferecer tal oportunidade de estudo.

Scattoni *et al.*⁵³ estudaram 44 pacientes submetidos à prostatectomia aberta por HPB. Dosaram o PSA três meses após as operações. O PSA total pré-operatório estava aumentado em 55% dos pacientes. Observaram redução do PSA, em média, de 6,11ng/ml para 1,14ng/ml.

Alguns autores acreditam que a prostatectomia aberta tenha a melhor capacidade de remover o adenoma em próstatas volumosas⁵⁴. Isto sugere que a informação de peso do adenoma seja mais precisa, valorizando os dados relacionados com as alterações do PSA total após estas operações.

Os pacientes que apresentam indicação de prostatectomia aberta para o tratamento da HPB têm algumas características diferentes daqueles habitualmente submetidos à ressecção transuretral da próstata. Com freqüência são encontrados pacientes com próstatas volumosas e exame do PSA total pré-operatório aumentado, apesar de biópsia negativa para câncer de próstata. Questiona-se o risco destes pacientes apresentarem câncer de próstata não diagnosticado⁵⁵. Apesar da biópsia pré-operatória não revelar câncer de próstata nestes pacientes, são conhecidas as limitações diagnósticas do exame em função de se trabalhar com fragmentos retirados por amostragem⁵⁶. Porém, Ung *et al.*⁵⁷ estudaram o efeito do aumento do número de fragmentos obtidos por biópsia no diagnóstico do câncer de próstata em pacientes com próstatas volumosas e PSA aumentado e concluíram que a limitação de amostragem não foi o fator determinante da dificuldade para a detecção do câncer de próstata nestes pacientes. Justificaram que o aumento do PSA em pacientes com próstatas volumosas ocorreu pela HPB. No entanto, estudos mostraram que em torno de 10% dos

pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de HPB tiveram diagnóstico de câncer de próstata incidental na peça⁵⁸. Além disso, em torno de 2,9%⁵⁹ a 7,8%⁶⁰ dos pacientes operados para tratamento de HPB apresentaram câncer de próstata no seguimento tardio destas operações.

Portanto, o estudo das alterações do PSA após prostatectomia aberta pode ser um instrumento adicional importante para se construir uma adequada conduta de seguimento pós-operatório destes pacientes. Os poucos estudos existentes são insuficientes para tal. Trata-se de uma situação clínica habitual que merece resposta. Em se mantendo a tendência observada nos estudos com ressecção transuretral da próstata, conhecer a queda esperada do PSA após uma prostatectomia aberta, em especial nos pacientes com PSA aumentado e biópsia negativa no pré-operatório, pode identificar os casos que envolvam maior risco de câncer de próstata não diagnosticado, estabelecendo-se uma segura relação médico-paciente.

2 OBJETIVOS

Em pacientes que foram submetidos à prostatectomia aberta para tratamento da hiperplasia prostática benigna, buscou-se avaliar:

- a) - A alteração do PSA total após seis a 12 meses da operação.
- b) - A diferença de evolução do PSA total após a prostatectomia aberta entre pacientes com níveis séricos aumentados no pré-operatório ($\geq 4,0\text{ng/ml}$) daqueles com níveis séricos normais ($< 4,0\text{ng/ml}$).

3. MÉTODOS

3.1 Seleção dos Pacientes

A pesquisa foi realizada com pacientes do Grupo de Próstata da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Foram entrevistados 225 pacientes com indicação de prostatectomia aberta e cirurgia agendada para o período de julho de 2000 a setembro de 2003 para aplicação do protocolo de pesquisa e apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (Anexos A e B).

A prostatectomia aberta foi indicada para pacientes com diagnóstico de HPB e necessidade de tratamento cirúrgico que apresentassem próstatas volumosas (tamanho estimado por ultra-som trans-retal acima de 80cm³) ou próstatas menores, mas com alguma afecção concomitante como divertículos e cálculos vesicais.

Os dados pré-operatórios de interesse foram:

a) - Idade.

b) - Presença ou ausência de sonda vesical: A sondagem vesical por retenção urinária foi considerada desde que o PSA total pré-operatório fosse colhido antes da mesma ou, no mínimo, seis semanas

após. O exame de cultura de urina era negativo para infecção do trato urinário.

c) - Exame digital retal: O exame foi reproduzido pelo pesquisador. Foram utilizados dois critérios. Foi descrito como normal o exame compatível com HPB e caracterizado por um aumento difuso e homogêneo da glândula, de consistência fibro-elástica. Foi descrito como anormal o exame caracterizado pela alteração de consistência ou assimetria dos lobos ou presença de nódulo na superfície prostática.

d) - Dosagem sérica do PSA total: O PSA total dosado no HCFMUSP é realizado no serviço de Medicina Nuclear pelo método de imuno-ensaio quimioluminescente com anticorpos marcados com európio e samário. O valor de corte respeitado é 4,0ng/ml. Foram excluídos do estudo pacientes que usaram finasterida.

e) - Biópsia da próstata: Pacientes com exame digital retal anormal ou dosagem sérica do PSA total acima de 4,0ng/ml foram biopsiados. A técnica de biópsia prostática guiada por ultra-som trans-retal realizada foi a sextante estendida, compreendendo a retirada de 12 fragmentos (dois basais, dois medianos e dois apicais de cada lado)⁶¹. O número de fragmentos foi ampliado na dependência da presença de nódulo ou área de hiperfluxo ao doppler de cores. Somente foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico histológico de hiperplasia nodular da próstata com ou sem prostatite crônica inespecífica. Pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma, neoplasia intra-epitelial prostática, atrofia da próstata, hiperplasia adenomatosa atípica ou proliferação atípica de pequenos ácinos foram excluídos do estudo.

f) - Estimativa do tamanho da próstata. Realizada através da medida feita por ultra-som trans-retal de próstata. Calculou-se o volume de uma elipse usando-se a fórmula: largura x altura x comprimento x $\pi/6$. As medidas de largura e altura foram obtidas em corte transversal. A medida de comprimento foi realizada em corte longitudinal⁶².

Os dados estavam incompletos em 50 casos e 23 pacientes não concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Desta forma, 152 pacientes foram acompanhados na internação hospitalar para prostatectomia aberta.

3.2 Prostatectomia Aberta

Nas operações foram aplicadas duas técnicas: a prostatectomia transvesical e a prostatectomia retropúbica. A prostatectomia retropúbica foi realizada com a adição dos procedimentos de ligadura dos pedículos laterais da próstata⁶³ e controle do complexo da veia dorsal do pênis⁶⁴ em função de protocolo paralelo comparativo de técnicas cirúrgicas. O estudo não objetivou comparações de técnicas de prostatectomias abertas.

A informação do peso do adenoma foi obtida durante a prostatectomia aberta pela medida do peso da peça cirúrgica na sala operatória com balança de capacidade máxima para 500g (*Hanson Inc., Northbrook, Illinois, USA*).

3.3 Seguimento dos Pacientes

Analisaram-se os exames histológicos das peças cirúrgicas. Foi de interesse do estudo os pacientes com diagnóstico histológico de hiperplasia nodular da próstata com ou sem prostatite crônica inespecífica bem como o resultado de adenocarcinoma, ou seja, câncer de próstata incidental (estádios T1a ou T1b da classificação TNM⁶⁵). Foram excluídos pacientes com diagnóstico histológico de neoplasia intra-epitelial prostática, atrofia da próstata, hiperplasia adenomatosa atípica ou proliferação atípica de pequenos ácinos. Foi utilizada a classificação de Gleason para informação do grau histológico do tumor⁶⁶.

Exceto os pacientes que apresentaram câncer de próstata incidental, todos os demais foram convocados para realização de exame digital retal e dosagem sérica do PSA total entre seis a doze meses da operação.

Em função de critérios éticos, houve necessidade de seleção dos pacientes para biópsia de próstata no pós-operatório. Foram biopsiados somente os pacientes que apresentassem dosagem sérica do PSA total $\geq 4,0\text{ng/ml}$ após a prostatectomia aberta ou queda percentual do PSA total inferior a 70% do seu valor inicial ou exame digital retal anormal caracterizado por alteração de consistência ou assimetria de lobos ou presença de nódulo na superfície prostática.

Não completaram o seguimento pós-operatório proposto 20 pacientes. Ocorreram dois óbitos não relacionados com o período de internação ou o tratamento efetuado. Finalizaram o estudo 130 pacientes que entraram, assim, na análise dos dados (Anexo C).

3.4 Análise dos Dados

Inicialmente foi realizada uma descrição global dos dados pré-operatórios, intra-operatórios e dos exames histológicos das peças cirúrgicas dos pacientes que finalizaram o estudo com interesse para idade, presença de sonda vesical, alteração do exame digital retal, dosagem sérica do PSA total, presença de prostatite crônica inespecífica na biópsia, tamanho estimado da próstata, peso do adenoma, achado de câncer de próstata incidental e presença de prostatite crônica inespecífica na peça cirúrgica.

Em seguida, os pacientes foram divididos em dois grupos de estudo conforme o valor de corte do PSA. Ficaram no grupo caso os pacientes com PSA total pré-operatório aumentado ($\geq 4,0\text{ng/ml}$). No grupo controle, aqueles com o exame normal ($< 4,0\text{ng/ml}$). Os dados acima descritos foram analisados por grupo de estudo e feita a comparação dos grupos por variável.

Foi calculada a queda percentual do PSA total em relação ao seu valor inicial para todos os pacientes que completaram o seguimento e por grupo de estudo. Usou-se a seguinte fórmula:

$$\% \downarrow \text{ de PSA} = \frac{\text{PSA total} - \text{PSA após prostatectomia}}{\text{PSA total}} \times 100$$

Foi calculada, ainda, a média dos valores de PSA total após a prostatectomia aberta para todos os pacientes que completaram o seguimento proposto e por grupo de estudo.

Foram feitas as correlações entre as seguintes variáveis:

- a) - Peso do adenoma e valor do PSA total.
- b) - Peso do adenoma e tamanho da próstata estimado por USTR.
- c) - Peso do adenoma e variação do valor do PSA total (PSA total pré-operatório – PSA após prostatectomia aberta).
- d) - PSA após prostatectomia aberta e volume estimado de próstata residual (tamanho da próstata medido por USTR – peso do adenoma).

3.5 Análise Estatística

Na análise estatística foi utilizada a versão oito do *software* SAS*.

A análise da distribuição normal dos dados foi feita com o teste de Shapiro-Wilk. A comparação estatística dos grupos de estudo foi realizada com o teste não-paramétrico de *Wilcoxon Signed Rank Sum* para as variáveis com dados contínuos. A comparação estatística dos dados nominais foi realizada com a aplicação do teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Para quantificar a associação entre duas variáveis de dados contínuos foi aplicado o teste de Spearman. Para os dados contínuos com correlação linear determinou-se o valor do coeficiente de correlação “r”. Estabeleceu-se como correlação perfeita ($r = 1$), forte ($r > 0,75$), média ($r > 0,5$), fraca ($r < 0,5$) e inexistente ($r = 0$).

Estabeleceu-se como nível de significância estatística o valor de $p < 0,05$.

* *Statistical Analysis System*

4. RESULTADOS

4.1 Achados Gerais

A retenção urinária com necessidade de sonda vesical foi indicação do tratamento cirúrgico em 42,31% (55/130) dos pacientes. Demais pacientes tiveram indicação de operação em função da intensidade dos sintomas e resultados de exames subsidiários coerentes com obstrução infravesical por HPB.

A Tabela 1 apresenta os dados contínuos dos 130 pacientes que finalizaram o estudo. A Tabela 2 mostra os dados nominais.

Tabela 1 - Descrição dos dados contínuos (n=130)

Variável	Média ± Desvio Padrão	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Idade (anos)	71,18 ± 7,66	71	49	90
PSA total (ng/ml)	10,81 ± 9,11	8,6	0,1	44,7
Tamanho da próstata (cm³)	122,91 ± 54,73	108,5	52	386
Peso do adenoma (g)	76,54 ± 47,17	65	20	300

Tabela 2 - Descrição dos dados nominais (n=130)

Variável	%
Presença de sonda vesical	42,31 (55/130)
Exame digital retal anormal	11,54 (15/130)
Prostatite crônica na biópsia	20 (26/130)
Prostatite crônica na peça cirúrgica	49,23 (64/130)
Câncer de próstata na peça cirúrgica	6,15 (8/130)

4.2 Achados por Grupo de Estudo

Observou-se que 76,15% (99/130) dos pacientes apresentaram PSA total pré-operatório aumentado. A Tabela 3 mostra as características dos pacientes por grupo de estudo e a comparação estatística por variável. O grupo caso corresponde aos pacientes com PSA total aumentado ($\geq 4,0\text{ng/ml}$) enquanto que o grupo controle se refere aos pacientes com PSA normal ($< 4,0\text{ng/ml}$). Todos os pacientes do grupo caso foram biopsiados em função do PSA aumentado e exame digital retal anormal em 11,11% (11/99) dos pacientes. Somente quatro pacientes do grupo controle foram biopsiados em função do exame digital retal anormal. Não houve variável que apresentasse diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo. A diferença estatisticamente significativa verificada para PSA total se justificou em função do critério de formação dos grupos de estudo.

Tabela 3 - Características dos grupos caso e controle

Variável	Caso n = 99	Controle n = 31	Valor do p
Idade	70,89 ± 7,49	72,13 ± 8,24	0,434
Presença de sonda vesical	46,46% (46/99)	29% (9/31)	0,099
PSA total (ng/ml)	13,39 ± 8,98	2,56 ± 1,05	< 0,001
Presença de prostatite crônica na biópsia	25,25% (25/99)	25% (1/4)	0,955
Tamanho da próstata (cm³)	126,79 ± 56,40	110,48 ± 47,74	0,148
Peso do adenoma (g)	79,14 ± 45,94	68,22 ± 50,77	0,262
Presença de prostatite crônica na peça	51,5% (51/99)	41,9% (13/31)	0,352
Presença de câncer de próstata na peça	4% (4/99)	12,9% (4/31)	0,092

4.3 Câncer de Próstata Incidental

Na Tabela 2 se verificou que 6,15% (8/130) dos pacientes analisados tiveram diagnóstico de adenocarcinoma de próstata após o exame histológico da peça cirúrgica. Na Tabela 3 se observou que foram quatro pacientes do grupo caso e quatro pacientes do grupo controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo. Seis pacientes apresentaram soma de Gleason 6 (3+3), um paciente apresentou soma de Gleason 4 (2+2) e um paciente soma de Gleason 5 (3+2).

4.4 Alterações do PSA Total após Prostatectomia Aberta

Excluindo-se oito pacientes com diagnóstico de câncer de próstata incidental, 122 pacientes completaram o seguimento, ficando 95 pacientes no grupo caso e 27 pacientes no grupo controle. Estes pacientes foram convocados para realização de exame digital retal e dosagem sérica de PSA total entre seis a doze meses da operação em função de características operacionais do ambulatório. Compareceram, em média, 10,1 meses após a prostatectomia aberta.

Observou-se queda no valor do PSA total dosado, em média, 10,1 meses após a prostatectomia aberta. A queda percentual do PSA total em relação ao seu valor inicial foi, em média, de 81,13%. Os pacientes do grupo caso tiveram queda percentual, em média, de 85,16% enquanto que os pacientes do grupo controle apresentaram queda percentual, em média, de 67,01%. Esta diferença entre os grupos de estudo foi estatisticamente significativa ($p = 0,004$).

A média dos valores do PSA total após a prostatectomia aberta foi 1,38ng/ml. Para os pacientes do grupo caso, em média, 1,56ng/ml enquanto que para os pacientes do grupo controle, em média, 0,73ng/ml. Esta diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

Observou-se que 6,56% (8/122) dos pacientes apresentaram PSA total após prostatectomia aberta $\geq 4,0$ ng/ml. Todos estes pacientes tinham PSA total inicial $\geq 4,0$ ng/ml.

A Tabela 4 mostra a distribuição dos valores do PSA total após a prostatectomia aberta para todos os pacientes analisados e conforme grupo

de estudo. O Gráfico1 ilustra a distribuição dos valores do PSA total após a prostatectomia aberta.

Tabela 4 - Distribuição dos valores do PSA total após prostatectomia aberta

PSA (ng/ml)	Caso	Controle	Total
0 – 1,0	47 (49,47%)	21 (77,78%)	68 (55,74%)
1,1 – 2,0	30 (31,58%)	4 (14,81%)	34 (27,87%)
2,1 – 3,0	7 (7,37%)	2 (7,41%)	9 (7,38%)
3,1 – 4,0	3 (3,16%)	-	3 (2,46%)
4,1 – 10	8 (8,42%)	-	8 (6,56%)
> 10	-	-	-
TOTAL (n)	95	27	122

Gráfico 1 -Distribuição dos valores do PSA total após a prostatectomia aberta

4.5 Correlações entre Variáveis

Verificaram-se correlações estatisticamente significativas entre o peso do adenoma e a variação do valor do PSA total após a prostatectomia aberta, entre o peso do adenoma e o valor do PSA total pré-operatório e entre o peso do adenoma e o tamanho da próstata. Não se verificou correlação estatisticamente significativa entre a estimativa de volume de próstata residual e o valor do PSA total após a prostatectomia aberta. A Tabela 5 mostra os valores de “r” e “p” para as correlações descritas.

Tabela 5 - Correlações entre variáveis

Correlação entre variáveis	Valor do r	Valor do p
PSA total e peso do adenoma	0,210	0,016
Volume da próstata e peso do adenoma	0,755	< 0,001
Variação do PSA total e peso do adenoma	0,262	0,004
Variação do volume da próstata e PSA após prostatectomia aberta	0,108	0,236

4.6 Câncer de Próstata no Seguimento Pós-Operatório

Dos pacientes que completaram o seguimento proposto, 13,11% (16/122) apresentaram critérios para biópsia de próstata após a prostatectomia aberta. Foram biopsiados 15 pacientes do grupo caso. Nove pacientes apresentavam exame digital retal anormal. Doze pacientes apresentavam queda do PSA < 70%. Oito pacientes apresentavam PSA após prostatectomia $\geq 4,0$ ng/ml. Foi biopsiado um paciente do grupo controle por exame digital retal anormal.

Cinco pacientes apresentaram adenocarcinoma de próstata como resultado da biópsia, ou seja, 4,1% (5/122) dos pacientes que completaram o seguimento proposto. Todos estes pacientes apresentavam PSA total inicial aumentado, média de 11,8ng/ml e tiveram PSA total após a prostatectomia aberta $\geq 4,0$ ng/ml, média de 6,64ng/ml. Todos apresentavam exame digital retal anormal após a operação e mostravam queda percentual de PSA total inferior a 70% do valor inicial, média de 40,69%. Quatro pacientes tiveram soma de Gleason 6 (3+3) e um paciente apresentou soma de Gleason 7 (3+4).

5. DISCUSSÃO

5.1 PSA em Pacientes com Indicação de Prostatectomia Aberta

A HPB pode cursar com sintomas do trato urinário inferior e perda de qualidade de vida. Existem, ainda, as complicações como, por exemplo, a retenção urinária aguda. Muitas vezes o tratamento cirúrgico é a melhor opção. Em pacientes com próstatas volumosas (acima de 80cm³) ou próstatas menores, mas com alguma alteração vesical concomitante como divertículos ou cálculos, a prostatectomia aberta está indicada.

Demonstrou-se que o aumento do tamanho da próstata teve condição de prever a procura por tratamento dos sintomas⁶⁷ e o risco de retenção urinária aguda com necessidade de intervenção cirúrgica¹⁰. Além disso, foi demonstrado em estudo prospectivo com tempo de acompanhamento dos pacientes por quatro anos, que o aumento do nível sérico do PSA total também teve condição de prever o aumento no tamanho da próstata⁶⁸, os episódios de retenção urinária aguda e a necessidade de tratamento cirúrgico²⁹. Em longo estudo prospectivo, Wright *et al.*⁶⁹ ratificaram a relação entre o nível sérico do PSA total e o risco de aumento do tamanho da próstata.

Desta forma, a avaliação do nível sérico do PSA total em homens adultos não se limitou ao diagnóstico do câncer de próstata, mas também

encontrou seu papel no acompanhamento dos pacientes com HPB. É possível se verificar tais aplicações do PSA nas recomendações da Sociedade Americana de Urologia para o diagnóstico de HPB. Pacientes que tenham, no mínimo, expectativa de vida de dez anos para os quais o diagnóstico do câncer de próstata mudaria a conduta e pacientes cuja medida do PSA possa modificar o tratamento de seus sintomas do trato urinário inferior⁷⁰.

Em nosso estudo que envolveu pacientes com diagnóstico de HPB e que foram submetidos à prostatectomia aberta, técnica usualmente indicada para próstatas volumosas, a tendência descrita acima foi observada. Observou-se que 76,15% dos pacientes apresentaram valor do nível sérico do PSA total aumentado, com média de 10,81ng/ml. Além disso, a média do tamanho da próstata estimado por ultra-som trans-retal foi de 122,91cm³. Verificou-se, ainda, que a retenção urinária com necessidade de sonda vesical foi indicação do tratamento cirúrgico em 42,31% dos pacientes. Dos pacientes com PSA aumentado, 46,46% encontravam-se sondados.

Em trabalho realizado com 44 pacientes submetidos à prostatectomia aberta, Scattoni *et al.*⁵³ observaram que 55% dos pacientes apresentavam PSA aumentado com média de 6,1ng/ml e tamanho de próstata de 83,9cm³, em média.

O PSA também tem importância no diagnóstico do câncer da próstata. A baixa especificidade se faz em função, principalmente, do aumento dos níveis séricos pela HPB⁷¹. Vários conceitos foram introduzidos com o intuito de se ganhar especificidade. Destacaram-se PSA ajustado para a idade,

densidade do PSA, velocidade do PSA, densidade do PSA ajustado para a zona de transição e relação do PSA livre com o PSA total. Outros estudos buscaram entender fatores relacionados com o aumento do nível sérico do PSA em pacientes com HPB, em especial, o uso da sonda vesical e a presença da prostatite crônica.

5.2 PSA e Idade

O fator idade tem sido relacionado com aumento do PSA. Oesterling *et al.*⁸ introduziram o conceito de PSA ajustado para idade. Encontraram correlação positiva entre idade e PSA num estudo populacional com homens saudáveis ($r = 0,43$ e $p < 0,001$). Neste mesmo estudo, os autores verificaram que o fator idade foi responsável por 5% do valor do PSA total. Em nosso estudo que incluiu pacientes com HPB, foi possível verificar que a média de idade tanto no grupo caso como no grupo controle foram próximas (70,89 e 72,13 anos, respectivamente) e sem significativa diferença estatística. Scattoni *et al.*⁵³ avaliaram 44 pacientes submetidos à prostatectomia aberta por HPB prospectivamente e também não observaram correlação positiva entre PSA e idade ($r = 0,15$ e $p = 0,3$).

5.3 PSA e Sonda Vesical

Em nosso estudo, os pacientes do grupo caso tiveram maior indicação de cirurgia por retenção urinária e uso de sonda vesical de demora quando comparados com o grupo controle (46,46% e 29%, respectivamente), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,099$). Morote Robles *et al.*³⁶ registraram uma nítida diferença entre o valor do PSA total em pacientes portadores de HPB com e sem sonda vesical, em especial se o tamanho da próstata fosse maior que 40cm³. Batislam *et al.*⁷² mostraram aumento de 2,2 a 2,6 vezes nos valores de PSA total em pacientes portadores de HPB com sonda vesical. Armitage *et al.*⁵⁵ apontaram que pacientes com HPB e retenção urinária poderiam ter PSA total acima de 10ng/ml, mas que valores acima de 10ng/ml sem retenção urinária seriam sugestivos de adenocarcinoma. Matzkin *et al.*⁷³ estudaram prospectivamente pacientes em pós-operatório de cirurgia de grande porte no abdome superior para determinar o efeito da sondagem vesical no PSA total. Os pacientes não apresentavam aumento do volume prostático ao exame digital retal. O PSA total foi dosado antes da sondagem e diariamente por 16 dias após a mesma. Concluíram que em pacientes sem HPB, a sondagem vesical não resultou em aumento estatisticamente significativo de PSA total.

5.4 PSA e Prostatite Crônica

Observou-se que 20% dos pacientes estudados apresentaram prostatite crônica inespecífica na análise histológica dos fragmentos obtidos por biópsia prostática. Porém, 49,23% dos mesmos apresentaram tal achado na análise histológica das peças cirúrgicas. A diferença pode ser atribuída à limitação de tamanho do fragmento obtido por biópsia bem como sua localização objetivando a zona periférica da glândula prostática. A presença de prostatite crônica inespecífica na análise histológica das peças cirúrgicas foi semelhante nos grupos caso e controle (51,5% e 41,9%, respectivamente e $p = 0,352$). Anjun *et al.*⁷⁴ mostraram evidência histológica de inflamação crônica em 50% dos pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata por HPB, resultado semelhante ao obtido em nosso estudo. Em estudo retrospectivo com 3942 pacientes submetidos a cirurgias de próstata por HPB, Di Silverio *et al.*⁷⁵ encontraram a inflamação em 43,1% dos casos, predominantemente crônica e leve. Não observaram correlação com a idade, mas sim com o tamanho da próstata. Irani *et al.*⁷⁶ mostraram que a presença de infiltrado celular crônico não se correlacionou com níveis de PSA ao menos quando houvesse ruptura do epitélio glandular. No entanto, a inflamação foi freqüentemente vista com ruptura de epitélio glandular, provável responsável pela passagem do PSA dos ácinos e ductos para a corrente sangüínea, aumentando o valor do PSA total sérico. O mesmo foi observado por Kiehl *et al.*⁷⁷ ao estudarem o efeito da prostatite crônica no valor do PSA. Mostraram que quando o processo inflamatório atingiu as células epiteliais glandulares e ductais, os níveis séricos de PSA total se elevaram para acima do valor de corte. Também observaram que o aumento

do PSA foi diretamente proporcional ao aumento da intensidade da inflamação. Scattoni *et al.*⁵³ não encontraram correlação entre PSA total e prostatite crônica. Gromatzky *et al.*⁷⁸ estudaram retrospectivamente 76 pacientes com diagnóstico de HPB sendo que 21 deles apresentavam prostatite crônica associada. O volume da próstata foi semelhante nos dois grupos. A média do PSA foi 5,6ng/ml no grupo com HPB. No grupo com HPB e prostatite crônica, a média foi 5,1ng/ml. Concluíram que prostatite crônica não interferiu significativamente no valor do PSA em pacientes com HPB.

5.5 PSA e Tamanho de Próstata

Os trabalhos de Lloyd *et al.*⁷⁹ e Stamey *et al.*³⁰ mostraram relação direta e linear entre tamanho de próstata e valor do PSA, descrevendo decréscimo de 0,1ng/ml para cada grama de tecido prostático removido cirurgicamente.

No entanto, alguns autores não confirmaram esta associação. Oesterling *et al.*⁸ concluíram que o volume da próstata foi responsável por somente 30% do valor do PSA total. Weber *et al.*³¹ se posicionaram a favor do componente epitelial como determinante do PSA, pois observaram que a relação epitélio-estroma poderia variar até três vezes em próstatas de mesmo tamanho. Partin *et al.*³² não conseguiram satisfatória correlação entre quantidade de tecido hiperplásico e valor do PSA pré-operatório ($r = 0,11$ e $p > 0,05$) quando analisaram o tecido de HPB presente em espécimes de prostatectomia radical e concluíram que seria improvável prever determinado valor de PSA para certo tamanho de próstata.

Em nosso estudo não se observou relação entre tamanho de próstata e valor do PSA total, uma vez que os grupos de estudo foram divididos conforme valor de corte do PSA e apresentaram semelhantes tamanhos de próstata. As médias obtidas para volume estimado de próstata medido por USTR foram 126,79cm³ e 110,48cm³ para os grupos caso e controle, respectivamente ($p = 0,148$).

O conceito de densidade do PSA se inseriu na valorização do tamanho da próstata no valor do PSA total. Benson *et al.*⁴⁰ introduziram o conceito na tentativa de melhorar a especificidade do PSA total para pacientes com níveis séricos na zona intermediária (4,0 – 10ng/ml) e estabeleceram o valor de corte de 0,15ng/ml/cm³. Valores abaixo do nível de corte apontariam para HPB. No entanto, a densidade do PSA como instrumento para ganho de especificidade recebeu críticas, fundamentadas na dificuldade de se obter o correto valor do tamanho da próstata por métodos de imagem e pela variação observada na relação estroma-epitélio de próstatas com tamanhos iguais. Cookson *et al.*⁸⁰ mostraram que a densidade do PSA não diferenciou biópsia negativa de positiva num estudo prospectivo com 44 pacientes consecutivos apresentando exame digital retal normal e PSA entre 4,0 e 10ng/ml. Quando utilizado o valor de corte de 0,15ng/ml/cm³, obtiveram especificidade de 61,1% e sensibilidade de 12,5%. Brawer *et al.*⁸¹ também concluíram que a densidade de PSA não aprimorou a habilidade do PSA total para diagnosticar o câncer de próstata.

5.6 PSA e Tamanho do Adenoma

Zlotta *et al.*⁸² mostraram que a estimativa de tamanho do adenoma feita pelo USTR foi 10% menor em relação ao valor do mesmo recuperado cirurgicamente, mas que a diferença não teve significado estatístico. Este achado foi coerente com aquele visto por Aus *et al.*⁸³ que encontraram, em média, 31g de peso de adenoma enquanto que o volume averiguado por USTR fora 32cm³. Sendo a densidade específica do tecido prostático 1050, cada centímetro cúbico de volume da próstata obtido por método de imagem pôde ser comparado com cada grama de tecido prostático⁸⁴. Conforme dados de literatura que relacionaram o desenvolvimento da HPB com a zona de transição descrita por McNea⁵, foi utilizado na pesquisa o peso do adenoma obtido em sala operatória como medida de volume do adenoma e, por conseguinte, da zona de transição.

As técnicas de prostatectomia aberta permitem completa remoção do adenoma sob visão direta em próstatas volumosas, com baixos índices de re-operações e evitam a hiponatremia dilucional¹³. Os bons resultados clínicos e urodinâmicos observados no pós-operatório de pacientes submetidos a prostatectomias abertas suportam evidência para a completa remoção do adenoma⁸⁵. Ruud Bosch⁸⁶ mostrou, ainda, que a prostatectomia aberta foi mais efetiva do que a ressecção transuretral da próstata na desobstrução infravesical avaliada por estudo urodinâmico. Em amplo estudo retrospectivo, Koff *et al.*⁸⁷ não apontaram diferenças com relação à capacidade técnica de remoção do adenoma aplicando-se prostatectomia transvesical ou prostatectomia retropúbica. Tubaro *et al.*⁸⁸ mostraram segurança e eficiência com prostatectomia transvesical em estudo

prospectivo. Em nosso estudo foram analisados somente pacientes que foram submetidos à prostatectomia aberta, com o intuito de se obter adequada informação do tamanho do adenoma.

Hammerer *et al.*⁴² mostraram que o PSA em pacientes com HPB foi determinado pela zona de transição. De forma semelhante, Zuo e Hiraoka⁸⁹ também concluíram que o PSA aumentado em pacientes com HPB se relacionou com o aumento da secreção de PSA pela glândula interna. Porém, Scattoni *et al.*⁵³ observaram que o volume da zona de transição foi responsável por somente 27% do valor do PSA total em pacientes submetidos à prostatectomia aberta. Em nosso trabalho não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo com relação ao valor do peso do adenoma. As médias nos grupos caso e controle foram 79,14g e 68,22g, respectivamente ($p = 0,262$).

Quando se fez a correlação entre o valor do PSA total e o peso do adenoma, obteve-se resultado estatisticamente significativo ($r = 0,210$ e $p < 0,05$). Também houve correlação estatisticamente significativa entre o tamanho da próstata e o peso do adenoma ($r = 0,755$ e $p < 0,01$). Maeda *et al.*⁸⁴ observaram achados semelhantes. Encontraram correlação estatisticamente significativa entre PSA total e volume do adenoma ($r = 0,323$ e $p < 0,01$). O mesmo foi visto entre tamanho da próstata e volume do adenoma ($r = 0,942$ e $p < 0,01$).

A presença de correlação estatisticamente significativa entre tamanho de próstata e peso do adenoma sugere que quanto maior for o tamanho da próstata, maior será o peso do adenoma. A mesma observação verificada

entre PSA total e peso do adenoma sugere que quanto maior for o peso do adenoma, maior será o valor do PSA total. Porém, o fato de não se ter mostrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo com relação ao peso do adenoma, sugere que este não seja o fator principal ou isolado na composição do valor do PSA total.

O conceito da densidade de PSA ajustado para a zona de transição se fundamentou na importância do volume do adenoma no valor do PSA total. Kalish *et al.*⁴³ introduziram o conceito e descreveram o valor de corte de 0,25ng/ml/cm³. Zlotta *et al.*⁹⁰ reproduziram os achados com o mesmo valor de corte e mostraram ganho em especificidade através de uma análise de curvas de características operacionais desde que o tamanho da próstata fosse superior a 30cm³.

5.7 Câncer de Próstata Incidental

Observou-se diagnóstico de câncer de próstata incidental, estágio T1a ou T1b da classificação TNM, em 6,1% (8/130) dos pacientes. Foram quatro pacientes do grupo caso e quatro pacientes do grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,09$). Di Silverio *et al.*⁷⁵ mostraram resultado próximo ao obtido em nosso estudo após ampla revisão retrospectiva de pacientes operados por HPB e encontraram 5,5% de câncer de próstata incidental. Estudo prospectivo realizado por Deliveliotis *et al.*⁹¹ mostrou que a biópsia de zona de transição resultou em diagnóstico de câncer de próstata em somente 2,1% dos pacientes,

desaconselhando-a como procedimento obrigatório na primeira biópsia prostática do paciente. Epstein *et al.*⁹² observaram que 16% (8/50) dos pacientes com estágio T1a tiveram progressão da doença num seguimento de oito anos. Blute *et al.*⁹³ registraram que 27% (4/15) dos pacientes com estágio T1a tiveram progressão da doença num seguimento de 10 anos, mostrando a importância de tal achado, particularmente quando se indica cirurgia para HPB em pacientes jovens e com boa condição clínica.

5.8 PSA total após Prostatectomia Aberta

A variação do PSA total após a prostatectomia aberta se caracterizou por queda acentuada do nível sérico. Em média, queda percentual de 81,13% em relação ao valor do PSA total inicial. A redução foi mais acentuada nos pacientes com PSA pré-operatório acima de 4,0ng/ml (85,16%). Houve diferença estatisticamente significativa em relação aos pacientes que apresentavam PSA total inicial normal (67,01%, $p = 0,004$).

A maioria dos estudos relacionados com PSA após tratamento cirúrgico por HPB envolve pacientes tratados com a ressecção transuretral da próstata. Aus *et al.*⁴⁹ observaram redução de 69,7% e PSA dosado três meses após a operação. Özden *et al.*⁵¹ registraram redução de 71,34%, seis meses depois da ressecção transuretral da próstata. Em estudo com 44 pacientes submetidos à prostatectomia aberta, Scattoni *et al.*⁵³ apresentaram 81,34% de redução no valor do PSA total três meses após a operação, resultado semelhante ao obtido em nosso estudo. Observou-se,

portanto, que a queda percentual verificada após prostatectomia aberta foi superior na comparação destas séries, sugerindo a remoção mais completa do adenoma com esta cirurgia.

A média dos valores do PSA total após a prostatectomia aberta foi 1,38ng/ml. Para os pacientes do grupo caso, em média, 1,56ng/ml enquanto que para os pacientes do grupo controle, em média, 0,73ng/ml, diferença estatisticamente significativa. Assim, apesar da queda percentual mais acentuada observada em pacientes com PSA total pré-operatório aumentado, estes registraram níveis séricos mais elevados de PSA total após a prostatectomia aberta, o que sugere maior atenção no seguimento pós-operatório dos mesmos.

Observou-se, ainda, que 6,56% (8/122) dos pacientes tiveram o PSA total após prostatectomia aberta acima de 4,0ng/ml, sendo todos pertencentes ao grupo de pacientes com PSA total inicial aumentado. Aus *et al.*⁴⁹ tiveram 10% (19/190) dos pacientes com PSA pós-operatório acima de 4,0ng/ml. Özden *et al.*⁵¹ mostraram 21,8% (7/32) dos pacientes, devendo-se considerar que todos pacientes deste estudo tinham PSA aumentado no pré-operatório, média de 14,38ng/ml. Estes dados reforçam a necessidade de maior atenção no seguimento pós-operatório dos pacientes com PSA total inicial aumentado.

Houve correlação estatisticamente significativa entre o peso do adenoma e a variação do PSA. O mesmo não se verificou com a correlação realizada entre o valor do PSA total após a prostatectomia aberta com a estimativa de tamanho de próstata residual. Estes dados mostraram que

quanto maior foi o peso do adenoma, maior foi a queda percentual do PSA total. Porém, o valor do PSA após a prostatectomia aberta não pôde ser previsto a partir da estimativa de tamanho de próstata residual. Estas observações ratificaram as informações dos estudos de Hammerer *et al.*⁴² que valorizaram a importância da zona de transição na composição do valor do PSA total em pacientes com HPB e de Zuo e Hiraoka⁸⁹ que analisaram a produção do PSA pelas glândulas interna e externa, em separado. Estes autores observaram que o valor do PSA aumentado em pacientes com HPB se relacionou com a produção de PSA pela glândula interna removida cirurgicamente e mostraram que o valor esperado de PSA para a glândula externa residual foi próximo de 0,8ng/ml, independente do valor inicial do PSA.

5.9 Câncer de Próstata após Prostatectomia Aberta

O seguimento pós-operatório proposto buscou explorar a tendência de evolução dos pacientes com queda insatisfatória de PSA bem como estudar os pacientes que tiveram PSA total superior a 4,0ng/ml após a operação. Dados obtidos de séries de pacientes submetidos à ressecção transuretral de próstata apontaram para uma expectativa de redução de PSA superior a 70% do valor inicial. Em nosso estudo foram colocados critérios de seleção para biópsia após a prostatectomia aberta. Foram biopsiados os pacientes com exame digital retal anormal, dosagem sérica do PSA total após a prostatectomia aberta $\geq 4,0\text{ng/ml}$ e pacientes com queda percentual do PSA inferior a 70% do seu valor inicial.

Somente 13,11% (16/122) dos pacientes que completaram o seguimento preencheram tais critérios. Dos pacientes com PSA total aumentado no pré-operatório e que completaram o seguimento, somente 15,79% (15/95) apresentaram critérios para biópsia. Estes dados sugerem que a HPB foi a principal causa do aumento do nível sérico do PSA total nos pacientes estudados.

Diagnosticou-se câncer de próstata após a prostatectomia aberta em 4,1% (5/122) dos pacientes. Todos tinham queda percentual do PSA inferior a 70%, PSA total após a prostatectomia aberta acima de 4,0ng/ml, PSA total pré-operatório aumentado e exame digital retal anormal no pós-operatório. A maioria dos pacientes apresentou soma de Gleason 6 (3+3), revelando um tumor moderadamente diferenciado. Os diagnósticos foram obtidos 10,1 meses após a operação. Presume-se, em função do curto tempo pós-operatório, que os tumores passaram despercebidos nas análises histológicas de biópsias pré-operatórias e espécimes cirúrgicos. Djavan *et al.*⁹⁴ mostraram 10% de câncer de próstata numa segunda biópsia feita seis semanas após a primeira em pacientes com HPB e PSA entre 4,0 e 10ng/ml. Fowler Jr. *et al.*⁹⁵ biopsiaram pacientes com indicação de prostatectomia aberta e PSA entre 4,0 e 10ng/ml e também encontraram 10% de câncer de próstata.

Os principais trabalhos que registraram a incidência do câncer de próstata no seguimento tardio dos pacientes que se submeteram ao tratamento cirúrgico por HPB se situaram numa fase anterior à utilização do PSA na prática clínica do urologista, sendo o diagnóstico feito a partir da

alteração do exame digital retal. Em 1974, Greenwald *et al.*⁵⁸ observaram aparecimento de câncer de próstata em 2,9% dos pacientes num seguimento médio de 10,2 anos. Em 1986, Schwartz *et al.*⁹⁶ mostraram estudo retrospectivo onde 5% dos pacientes admitidos no hospital com diagnóstico de câncer de próstata tinham antecedente de cirurgia para tratamento da HPB, com média de oito anos entre a operação e a ocasião do diagnóstico. Em 1993, Kearse Jr. *et al.*⁵⁹ observaram diagnóstico de câncer de próstata em 7,8% dos pacientes num seguimento de 9,4 anos. Marks *et al.*⁵⁰ realizaram estudo para avaliar a redução do PSA após ressecção transuretral da próstata e acompanharam os pacientes por cinco anos. O PSA pré-operatório se reduziu, em média, de 4,6ng/ml para 0,7ng/ml em seis meses e manteve-se estável durante o seguimento. Mesmo assim, registraram câncer de próstata em 7,32% (6/82) dos pacientes.

A incidência de 4,1% obtida em nosso estudo se insere no intervalo verificado das séries acima. Deve-se considerar que foi um dado obtido com critérios de seleção para biópsia e num curto tempo de seguimento dos pacientes. De qualquer forma, é um valor próximo, mas superior ao obtido em dados de programas de rastreamento de câncer de próstata para homens saudáveis realizados no Brasil, citando-se o resultado de 2,8% obtido no HCFMUSP⁹⁷. Esta observação mostra a importância do acompanhamento dos pacientes operados e dos estudos que trazem instrumentos adicionais para um adequado seguimento, citando-se a evolução esperada do PSA total após a prostatectomia aberta.

5.10 Considerações Finais

Verificou-se que a prostatectomia aberta resultou em queda acentuada do valor do PSA total pré-operatório. Quanto maior foi o peso do adenoma, maior a queda do PSA. A redução foi mais expressiva nos pacientes que apresentavam o PSA total inicial aumentado. Porém, este grupo de pacientes também mostrou níveis mais elevados do PSA total após a operação, sendo que 8,42% (8/95) apresentaram PSA total acima do valor de corte (4,0ng/ml). O câncer de próstata incidental ocorreu em 6,1% (8/130) e não houve diferença entre os grupos de estudo. Diagnosticou-se câncer de próstata em 4,1% (5/122) dos pacientes 10,1 meses após a operação. Todos os pacientes apresentavam PSA total inicial aumentado, PSA total aumentado após a prostatectomia aberta e queda insatisfatória do PSA.

O estudo procurou explorar uma situação clínica real para o urologista. Estes dados visam auxiliar o especialista no tratamento de pacientes com indicação de prostatectomia aberta por HPB, em especial pelo fato de que muitos se apresentam com PSA total aumentado e biópsia prostática negativa no pré-operatório. A HPB foi a principal causa do aumento do nível sérico do PSA total nestes pacientes estudados. Porém, houve uma percentagem de pacientes que apresentaram o câncer de próstata incidental e o câncer de próstata não diagnosticado na glândula residual. Apreende-se que o seguimento se faz necessário. A realização do exame digital retal e a dosagem sérica do PSA total com seis a doze meses da operação foram medidas importantes para entender melhor a evolução dos pacientes

operados. O conhecimento da queda percentual do PSA total bem como as diferenças apontadas nos grupos de estudo foram instrumentos adicionais para se realizar um seguimento cirúrgico mais seguro e transparente.

Com os dados obtidos em nosso estudo, sugere-se que os pacientes submetidos à prostatectomia aberta para tratamento da HPB devam ter seguimento pós-operatório com exame digital retal e dosagem sérica do PSA total seriadamente e maior atenção nos casos com PSA total inicial aumentado ($\geq 4,0\text{ng/ml}$), PSA total aumentado após a prostatectomia aberta ($\geq 4,0\text{ng/ml}$), exame digital retal anormal após a operação e queda do PSA total inferior a 81,13% do valor inicial.

Estudos com seguimento mais prolongado serão necessários para se conhecer a evolução tardia do PSA após a prostatectomia aberta e o diagnóstico do câncer de próstata após estas operações, em especial nos pacientes com PSA aumentado após a prostatectomia aberta e que apresentem biópsia pós-operatória negativa.

6. CONCLUSÕES

Em 130 pacientes estudados após prostatectomia aberta para tratamento da hiperplasia prostática benigna, concluiu-se que:

a) - A alteração do PSA total após 10,1 meses da operação se caracterizou por uma redução de 81,13% do valor inicial. Em média, o PSA total se reduziu de 10,81ng/ml para 1,38ng/ml.

b) - Os pacientes que apresentavam valor do PSA total pré-operatório aumentado tiveram queda de 85,16% em relação ao valor inicial. A média do PSA total após a prostatectomia aberta foi de 1,56ng/ml. Os pacientes que apresentavam valor do PSA total pré-operatório normal tiveram queda de 67,01% em relação ao valor inicial. A média do PSA total após a prostatectomia aberta foi de 0,73ng/ml.

7. ANEXOS

Anexo A - Protocolo utilizado**PROTOCOLO**

1. Identificação:

Caso nº:

Nome:

Registro:

Idade: anos

2. Pré-operatório

Indicação: () sintomas () retenção urinária

Exame digital retal: () normal () anormal

PSA total =

Exame histológico da biópsia:

() Hiperplasia nodular da próstata

() Hiperplasia nodular da próstata + prostatite crônica inespecífica

Ultra-som transretal: cm³

3. Intra-operatório

Peso do adenoma =

Data da operação =

4. Pós-operatório

Exame histológico da peça cirúrgica:

() hiperplasia nodular da próstata

() hiperplasia nodular da próstata + prostatite crônica inespecífica

() adenocarcinoma Gleason

5. Seguimento

Exame digital retal: () normal () anormal

PSA total =

Tempo = meses

Biópsia:

() hiperplasia nodular da próstata

() hiperplasia nodular da próstata + prostatite crônica inespecífica

() adenocarcinoma Gleason

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: Foi-me explicado que esta pesquisa visa compreender o comportamento do exame PSA, um importante exame de sangue relacionado com doenças da próstata, após ser realizada minha operação. Meu PSA antes da cirurgia encontrava-se alterado. Por isso foi importante ter realizado a biópsia que não acusou malignidade. No entanto, a operação que será realizada tem o intuito de desobstrução urinária, retirando a porção da próstata que está impedindo um bom fluxo urinário. A próstata, então, vai permanecer parcialmente. Por isso continua importante o seguimento depois da cirurgia. Com este estudo procura-se obter importantes informações aos médicos como, por exemplo, se o exame do PSA vai voltar ao normal, se a pessoa com exame alterado antes da cirurgia tem maior chance de apresentar câncer de próstata do que aquela que tinha um exame normal, contribuindo para melhor tratar as pessoas que, como eu, precisarão um dia deste tipo de tratamento.
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Fui informado que esta pesquisa não vai interferir no meu tratamento. É um acompanhamento paralelo. São feitas anotações. A pesquisa se enquadra na rotina de tratamento dos médicos urologistas que trabalham neste hospital, particularmente no tratamento das doenças da próstata. Importante entender a necessidade de continuar o acompanhamento, mesmo após a cirurgia ter resultado em melhora de meu mecanismo de micção.
3. desconfortos e riscos esperados: Fui informado que não há desconforto ou risco adicionais.
4. benefícios que poderão ser obtidos: O médico me explicou que a informação médica acrescenta e promove melhora no tratamento das doenças das pessoas que poderão passar por situação semelhante à minha. Além disso, fez-me entender que respeitar um protocolo, ou seja, um registro sequencial de informações médicas, dá maior segurança no meu seguimento, permitindo que as doenças sejam descobertas em fase inicial, ajudando, assim, no resultado dos tratamentos definitivos.
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo. Fui informado que não se trata de estudo com novo medicamento ou nova técnica cirúrgica. Trata-se de um acompanhamento de uma rotina já estabelecida para este tipo de situação.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA 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 assistência.
 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.
1. Estou ciente que posso Ter acesso a qualquer tempo às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa.
 2. Estou ciente de que não sou obrigado a participar deste estudo e de que minha participação ou não do mesmo é uma decisão voluntária. Estou ciente também de que estou livre para voltar atrás na minha decisão de autorizar a participação neste estudo em qualquer instante.
 3. Estou ciente de que as informações obtidas serão mantidas em sigilo e protegidas no arquivo de prontuários do Hospital das Clínicas. A liberação ou publicação de informação que identifique o paciente é proibida.
 4. Estou ciente de que terei assistência médica no HCFMUSP por eventuais danos à minha saúde decorrente de minha participação neste estudo.

—

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

Dr Armando José Gabriel. Rua Manoel da Nóbrega, 486 apto 51-1 Paraíso São Paulo-SP
Fone 11-38842293 ou Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP Fone 11-30811091 ou pronto-socorro de urologia do HCFMUSP.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

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, _____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C - Dados gerais dos pacientes

Paciente	RG	Idade	Sonda	Toque	PSAtotal	AP bióps	USTR	Adenoma	AP peça	Toque pós	PSA pós	Mês pós-op	APbióp pós
1	3306596J	66	não	normal	5,9	HPB	123	70	HPB+PCI	normal	0,6	12	-
2	3332230I	80	sim	normal	18,1	HPB	179	170	HPB	normal	1,9	12	-
3	3323000E	61	sim	anormal	11,7	HPB+PCI	116	80	HPB+PCI	normal	1,9	9	-
4	3231087G	83	não	anormal	8,2	HPB	107	45	HPB	anormal	6,5	12	AC 6(3+3)
5	3313346C	72	sim	normal	7,6	HPB	98	40	HPB+PCI	normal	1,7	12	-
6	3331624H	73	não	normal	4,3	HPB	120	60	HPB	normal	0,7	12	-
7	3294742K	65	sim	normal	12,1	HPB	165	80	HPB	normal	2,3	8	-
8	2183957J	70	não	normal	4,3	HPB	80	40	HPB	normal	2,5	12	HPB
9	3300759B	78	sim	normal	5,6	HPB	200	140	HPB	normal	0,2	6	-
10	3187554A	64	não	normal	10,4	HPB+PCI	108	60	HPB+PCI	normal	0,8	12	-
11	3347890B	69	não	normal	8,6	HPB+PCI	98	30	HPB	normal	2,1	12	-
12	3333435B	68	não	normal	5,1	HPB+PCI	77	40	HPB+PCI	normal	0,2	12	-
13	3348159F	66	sim	normal	5,4	HPB	77	65	HPB	normal	0,3	12	-
14	2389145C	71	não	normal	4,1	HPB+PCI	60	30	HPB+PCI	normal	1,4	10	HPB
15	55302608G	80	sim	normal	9,1	HPB	77	40	HPB	anormal	6,2	6	AC 6(3+3)
16	3346099H	70	não	normal	5,9	HPB	194	95	HPB+PCI	normal	1,6	12	-
17	3151434D	70	sim	normal	33	HPB+PCI	114	65	HPB+PCI	normal	0,3	12	-
18	3321500F	70	não	normal	37,5	HPB+PCI	147	140	HPB+PCI	normal	0,9	12	-
19	2065870B	75	não	normal	17,7	HPB	115	85	HPB+PCI	anormal	8,1	12	AC 7 (3+4)
20	4060758B	74	sim	normal	8,6	HPB+PCI	119	60	HPB+PCI	normal	0,8	12	-
21	2556015B	77	não	normal	6,4	HPB	80	70	HPB+PCI	normal	0,03	12	-
22	3352853H	79	não	normal	4,2	HPB	127	90	HPB+PCI	normal	0,4	6	-
23	3336649E	56	não	normal	24,8	HPB	386	300	HPB	normal	1,1	10	-
24	3178366E	64	sim	anormal	30,2	HPB	122	35	HPB+PCI	normal	1,9	12	-
25	3359388A	72	não	normal	9,8	HPB	90	45	HPB	normal	0,5	12	-
26	3366384C	76	sim	normal	8,3	HPB	216	120	HPB+PCI	normal	0,2	12	-

Continua

Continuação

Paciente	RG	Idade	Sonda	Toque	PSA total	AP bióps	USTR	Adenoma	AP peça	Toque pós	PSA pós	Mês pós-op	APbióp pós
27	3239328E	66	sim	normal	22	HPB	85	35	HPB+PCI	normal	1,9	12	-
28	3153658I	75	sim	normal	9,7	HPB+PCI	116	80	HPB+PCI	normal	0,6	12	-
29	4007226A	71	não	normal	8,6	HPB	124	80	HPB+PCI	normal	0,9	12	-
30	3360589I	63	sim	normal	11,6	HPB+PCI	122	90	HPB+PCI	normal	0,6	6	-
31	3225460A	63	não	normal	9,6	HPB+PCI	82	50	HPB+PCI	normal	0,7	6	-
32	13537304D	63	sim	anormal	27,4	HPB+PCI	135	110	HPB+PCI	normal	1,4	6	-
33	349375B	69	não	normal	18,8	HPB	94	65	HPB	anormal	2,3	12	HPB
34	3365824F	69	sim	normal	14,9	HPB	91	55	HPB	normal	1,2	12	-
35	3359903F	69	não	normal	5,2	HPB	150	55	HPB	normal	0,4	12	-
36	13532822E	88	sim	normal	10	HPB	70	35	HPB	normal	2,1	12	-
37	3365254J	49	sim	normal	9,8	HPB	71	40	HPB	normal	0,9	12	-
38	13560953E	59	sim	normal	30	HPB	86	30	HPB	anormal	3,6	12	HPB
39	2849096B	76	não	normal	28,8	HPB	230	180	HPB	normal	0,5	12	-
40	3334686F	72	não	normal	8,7	HPB	90	60	HPB+PCI	normal	0,2	12	-
41	5260371H	83	sim	normal	10,4	HPB	120	100	HPB	normal	0,9	6	-
42	5081239B	61	sim	normal	8,7	HPB	100	85	HPB	normal	1,2	12	-
43	2814103E	76	não	normal	4,1	HPB	193	100	HPB+PCI	normal	1,5	10	HPB
44	3103780A	69	não	normal	6,8	HPB	100	75	HPB	normal	1,9	6	-
45	3115768E	62	não	normal	14,3	HPB	123	55	HPB+PCI	normal	4,8	12	HPB
46	13445445I	54	sim	normal	11,7	HPB	102	30	HPB	normal	1	6	-
47	215057D	71	sim	normal	15,7	HPB	88	60	HPB+PCI	anormal	6,6	12	HPB
48	2513849G	67	não	normal	9,8	HPB	97	35	HPB+PCI	normal	1,2	12	-
49	13452180A	71	sim	anormal	44,7	HPB	200	115	HPB	normal	1,6	12	-
50	13451238I	79	não	normal	37,6	HPB	178	135	HPB+PCI	normal	0,5	12	-
51	5021778G	71	não	normal	26,4	HPB	135	60	HPB	normal	1,6	12	-
52	3043573C	77	sim	anormal	19	HPB+PCI	160	80	HPB	normal	0,8	12	-

Continua

Continuação

Paciente	RG	Idade	Sonda	Toque	PSA total	AP bióps	USTR	Adenoma	AP peça	Toque pós	PSA pós	Mês pós-op	APbióp pós
53	13578140H	70	sim	normal	20,6	HPB+PCI	109	60	HPB+PCI	normal	0,4	12	-
54	3208681E	75	sim	normal	32,9	HPB	323	185	HPB	normal	0,5	12	-
55	13454930G	60	sim	normal	18,9	HPB	68	40	HPB+PCI	normal	0,4	12	-
56	13470693F	57	sim	normal	10,6	HPB	110	90	HPB+PCI	normal	2,6	12	-
57	13516555H	76	não	normal	5,8	HPB+PCI	107	50	HPB	normal	0,8	12	-
58	13449295D	63	sim	normal	6	HPB+PCI	294	115	HPB	normal	0,7	10	-
59	13446031E	74	sim	normal	13,2	HPB	117	45	HPB+PCI	anormal	6,8	8	AC6 (3+3)
60	3345823H	75	não	normal	5,7	HPB	144	90	HPB+PCI	normal	0,07	8	-
61	13479457J	65	sim	normal	14,8	HPB	136	100	HPB+PCI	normal	1,5	8	-
62	13484343G	71	não	normal	10,8	HPB	99	40	HPB	anormal	5,6	8	AC6 (3+3)
63	5261615E	74	sim	normal	12	HPB	266	250	HPB+PCI	normal	0,6	6	-
64	5156364B	73	não	normal	17,7	HPB	90	50	HPB+PCI	anormal	3,1	6	HPB
65	13459620H	72	não	normal	9,9	HPB+PCI	111	40	HPB+PCI	normal	1,7	6	-
66	55375378G	59	sim	normal	9,7	HPB	116	65	HPB	normal	1,1	6	-
67	13455200F	78	sim	normal	7	HPB	90	20	HPB+PCI	normal	1,1	6	-
68	13457670C	81	não	normal	6,3	HPB	108	80	HPB	normal	4,4	6	HPB
69	13549631C	82	sim	normal	12,9	HPB+PCI	155	140	HPB	normal	1,4	6	-
70	13556305G	67	sim	normal	7,7	HPB+PCI	104	60	HPB+PCI	normal	0,1	6	-
71	5368475H	66	sim	anormal	10,2	HPB	94	60	HPB	normal	1	8	-
72	13467068E	64	sim	normal	10,1	HPB	171	75	HPB+PCI	normal	1,6	10	-
73	3052790B	68	sim	normal	37,6	HPB+PCI	61	30	HPB+PCI	normal	2	6	-
74	3167441A	66	não	normal	4,5	HPB	93	55	HPB+PCI	normal	0,5	10	-
75	13462143D	67	sim	normal	9,14	HPB	103	55	HPB+PCI	normal	1,4	12	-
76	2601337H	77	não	normal	6,3	HPB	66	50	HPB	normal	0,5	12	-
77	13442906D	73	sim	normal	13,5	HPB+PCI	119	80	HPB	normal	0,4	12	-

Continua

Continuação

Paciente	RG	Idade	Sonda	Toque	PSA total	AP bióps	USTR	Adenoma	AP peça	Toque pós	PSA pós	Mês pós-op	APbióp pós
78	13454739F	70	não	normal	11,3	HPB	130	90	HPB	normal	0,3	12	-
79	3141030H	79	não	normal	4,1	HPB	120	90	HPB	normal	0,5	6	-
80	2813990I	80	sim	normal	17,7	HPB	140	130	HPB	normal	1,3	6	-
81	13491906A	67	sim	normal	11,6	HPB	270	130	HPB+PCI	normal	1,3	8	-
82	2235134I	84	não	normal	6,6	HPB	125	90	HPB+PCI	normal	0,2	8	-
83	2448202C	77	não	normal	25,6	HPB	190	120	HPB	normal	1,9	12	-
84	13446140J	70	sim	anormal	20,8	HPB+PCI	100	90	HPB+PCI	normal	0,7	6	-
85	13587009C	68	não	normal	19,7	HPB	98	55	HPB	normal	3,9	6	-
86	13489130C	65	sim	normal	11,2	HPB	93	70	HPB	normal	0,8	6	-
87	13470861I	59	não	normal	11,8	HPB	112	55	HPB+PCI	normal	2,2	6	-
88	3325184G	76	não	normal	8	HPB	81	70	HPB+PCI	normal	0,8	10	-
89	2835870H	76	não	normal	9,4	HPB	85	50	HPB+PCI	normal	1	12	-
90	2762533K	67	não	normal	12,7	HPB	180	135	HPB+PCI	normal	0,4	6	-
91	2006599H	69	não	normal	5	HPB	120	50	HPB	normal	1,5	6	-
92	2512188G	82	não	normal	6,4	HPB	116	70	HPB	normal	0,5	12	-
93	3011342E	81	não	normal	4,1	HPB+PCI	86	60	HPB	normal	0,5	12	-
94	3237054K	85	não	normal	8,6	HPB+PCI	60	35	HPB+PCI	normal	3,9	12	HPB
95	3051421F	64	não	normal	13,8	HPB+PCI	100	65	HPB+PCI	normal	0,3	8	-
96	3262186C	85	não	normal	2	-	97	50	HPB	normal	0,2	12	-
97	13522322I	54	não	normal	3,5	-	100	65	HPB+PCI	normal	1,8	12	-
98	2944704J	90	sim	normal	2,5	-	100	65	HPB	normal	0,4	12	-
99	13512837I	65	sim	anormal	3	HPB	119	90	HPB	normal	0,5	12	-
100	3359866K	81	sim	normal	0,4	-	94	60	HPB+PCI	normal	0,3	8	-
101	2800020J	77	sim	normal	1,1	-	80	30	HPB+PCI	normal	0,2	12	-
102	4003434A	72	não	normal	3,8	-	90	80	HPB	normal	0,04	12	-
103	3063846G	63	não	normal	2,9	-	77	40	HPB	normal	0,7	12	-

Continua

Conclusão

Paciente	RG	Idade	Sonda	Toque	PSA total	AP bióps	USTR	Adenoma	AP peça	Toque pós	PSA pós	Mês pós-op	APbióp pós
104	2313767J	69	não	normal	1,6	-	126	55	HPB	normal	0,5	12	-
105	3370922A	80	não	normal	3,9	-	114	65	HPB	normal	0,04	12	-
106	3363594G	70	não	normal	2,1	-	100	90	HPB	normal	1,9	12	-
107	2320059D	77	não	normal	3,9	-	328	300	HPB+PCI	normal	0,07	12	-
108	3193100F	80	não	normal	3,7	-	85	60	HPB+PCI	normal	0,3	6	-
109	2909624G	76	sim	normal	3,6	-	130	75	HPB+PCI	normal	0,2	6	-
110	2916462C	59	não	normal	2,4	-	85	80	HPB+PCI	normal	0,6	6	-
111	3052416J	73	não	anormal	2	HPB	104	20	HPB	normal	0,3	8	-
112	3340946I	72	não	anormal	3,7	HPB+PCI	52	20	HPB+PCI	normal	2,2	12	-
113	13451246H	73	não	normal	3,2	-	75	50	HPB	normal	0,9	12	-
114	13444727F	61	não	normal	1,8	-	105	60	HPB+PCI	normal	1	12	-
115	13442655B	69	sim	normal	3,7	-	93	45	HPB	normal	1,4	12	-
116	13462037G	75	não	normal	1,1	-	125	120	HPB+PCI	normal	0,6	12	-
117	4003676A	76	sim	normal	3,1	-	79	20	HPB+PCI	anormal	2,8	12	HPB
118	31311499D	72	não	normal	3,2	-	100	45	HPB+PCI	normal	0,4	7	-
119	13474436I	61	sim	normal	3,3	-	130	50	HPB+PCI	normal	1,4	6	-
120	5116101K	74	sim	anormal	0,1	HPB	119	65	HPB	normal	0,08	12	-
121	44202939K	60	não	normal	1,9	-	88	60	HPB	normal	0,5	6	-
122	4016827H	83	não	normal	2,3	-	110	90	HPB	normal	0,3	12	-
123	13438540A	72	não	normal	2,4	-	190	140	AC5:3+2	-	-	-	-
124	2224893H	83	não	anormal	22	HPB	101	80	AC6:3+3	-	-	-	-
125	13442718G	78	não	normal	1,4	-	115	35	AC6:3+3	-	-	-	-
126	5086395C	83	não	anormal	16	HPB	105	75	AC4:2+2	-	-	-	-
127	3112936A	74	não	normal	3,5	-	75	40	AC6:3+3	-	-	-	-
128	3332939E	65	não	normal	2,4	-	140	50	AC6:3+3	-	-	-	-
129	3222176H	73	não	anormal	30	HPB+PCI	160	140	AC6:3+3	-	-	-	-
130	3351028E	65	não	normal	4,8	HPB	190	170	AC6:3+3	-	-	-	-

8. REFERÊNCIAS

1. Tsang KK, Garraway WM. Impact of benign prostatic hyperplasia on general well-being of men. *Prostate*. 1993; 23(1):1-7.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984; 132(3):474-9.
3. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. *J Urol*. 1993; 150(1):85-9.
4. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of BPH. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2002. p.1297-330.
5. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968; 49(3):347-57.
6. Saldanha LB, Cavalcanti FBC, Arap S. *Atlas de patologia da próstata*. São Paulo: Sarvier; 2000. Cap.3, p.21-46: Hiperplasia benigna e outras lesões proliferativas da próstata.

7. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz HL, Mebust WK, Cockett ATK. The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1992; 148(5):1549-57.
8. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-reference ranges. *JAMA*. 1993(7); 270:860-4.
9. Roberts RS, Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community-based cohort. *J Urol*. 2000; 163(1):107-13.
10. Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol*. 1997; 158(2):481-7.
11. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh PC, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 338(9):557-63.
12. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1989; 2:33-50.

13. Han M, Alfert HJ, Partin AW. Retropubic and suprapubic open prostatectomy. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2002. p. 1423-36.
14. Barry MJ, Fowler FJ Jr., Bin L, Pitts JC 3rd, Harris CJ, Mulley AG Jr. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol*. 1997; 157(1):10-4.
15. II Encontro de Consenso Nacional - HPB – Hiperplasia Prostática Benigna. São Paulo. Sociedade Brasileira de Urologia. BC Cultural. 1998. p. 65-79.
16. Fuller E. Six succesfull and successive cases of prostatectomy. *J Cutan Genitourin Dis*. 1895; 13:229-39.
17. Freyer PJ. One thousand cases of total enucleation of the prostate for radical cure of enlargement of that organ. *BMJ*. 1912; 2:868-70.
18. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique: report on 20 cases. *Lancet*. 1945; 2:693-6.
19. Hara M, Inorre T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of "gamma-seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nippon Hoigaku Zasshi*. 1971; 25(4):322-4.
20. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979; 17(2):159-63.

21. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostate cancer patients. *Cancer Res.* 1980; 40(7):2428-32.
22. Oesterling JE. Prostate-specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1991; 145(5):907-23.
23. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlèn U, Matikainen MT, Cockett ATK, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993; 150(1):100-5.
24. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* 1991; 37(3):1618-25.
25. Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am.* 1993; 20(4): 681-6.
26. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology.* 2002; 59(6):797-802.

27. Tchetgen M, Oesterling JE. The role of prostate-specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995; 22(2):333-44
28. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittleman M, Shown T, Melman A, Bracken RB, deVere White R, Taylor A, Wang D, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology.* 1999; 54(4):662-9.
29. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, Castellanos R, Coffield S, Saltzman B, Resnick M, Cook TJ, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999; 53(3):473-80
30. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987; 317(15):909-16.
31. Weber JP, Oesterling JE, Peters CA, Partin AW, Chan DW, Walsh PC. The influence of reversible androgen deprivation on serum prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1989; 141(4):987-92.

32. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*. 1990; 143(4):747-52.
33. Sershom PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. *Eur Urol*. 1994; 25(4):281-7.
34. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol*. 1989; 142(4):1011-7.
35. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324(17):1156-61.
36. Morote Robles J, Rubal Morell A, Palou Redorta J, de Torres Mateos JA, Soler Rosello A. Clinical behavior of prostatic-specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *Eur Urol*. 1988; 14(15):360-6.
37. Brawn PN, Foster DM, Jay DW, Speights VO, Johnson EH, Coffield ML, Karl R, Weaver B. Characteristics of prostatic infarcts and their effect on serum prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase. *Urology*. 1994; 44(1):71-5.

38. Nadler RB, Humphey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995;154(2 Pt 1):407-13.
39. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2000; 164(5):1550-3.
40. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 1992; 147(3 Pt 2):815-6.
41. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of PSA levels in men with and without prostate disease. *JAMA.* 1992; 267(16):2215-20.
42. Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA. Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol.* 1995; 153(1):111-4.
43. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 1994; 43(5):601-6.

44. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate specific antigen and α_1 -antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* 1991; 51(1):222-6.
45. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multi-center clinical trial. *JAMA.* 1998; 279(19):1542-7.
46. Allard WJ, Zhou Z, Yeung KK. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clin Chem.* 1998; 44(6 Pt 1):1216-23.
47. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 2003; 170(5):1787-91.

48. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol*. 2003; 170(6 Pt 1):2181-5.
49. Aus G, Bergdahl S, Frösing R, Lodding P, Pileblad E, Huosson J. Reference range of prostate-specific antigen after transurethral resection of the prostate. *Urology*. 1996; 47(4):529-31.
50. Marks LS, Dorey FJ, Rhodes T, Shery ED, Rittenhouse H, Partin AW, de Kernion JB. Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1996; 156(3):1035-9.
51. Özden C, Inal G, Adsan Ö, Yazici S, Öztürk B, Çetinkaya M. Detection of prostate cancer and changes in prostate-specific antigen (PSA) six months after surgery for benign prostatic hyperplasia in patients with elevated PSA. *Urol Int*. 2003; 71(2):150-3.
52. Fowler JE Jr, Pandey P, Bigler SA, Yee DT, Kolski JM. Trends in diagnosis of stage T1a-b prostate cancer. *J Urol*. 1997; 158(5):1849-52.
53. Scattoni V, Raber M, Montorsi F, Pozzo L, Brausi M, Calori G, Freschi M, Rigatti P. Percent of free serum PSA and histological findings in patients undergoing open prostatectomy for BPH. *Eur Urol*. 1999; 36(6):621-30.

54. Shah PJ, Abrams PH, Feneley RC, Green NA. The influence of prostatic anatomy on the differing results of prostatectomy according to the surgical approach. *Br J Urol.* 1979; 5(6):549.
55. Zackrisson B, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl C, Hugosson J. Follow-up of men with elevated prostate-specific antigen and one set of benign biopsies at prostate cancer screening. *Eur Urol.* 2003; 43(4):327-32.
56. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobrowski A, Dobrovits P, Fakhari MC, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detection on biopsies 1,2,3 and 4: when should we stop? *J Urol.* 2001; 166(5):1679-83.
57. Ung JO, San Francisco IF, Regan MM, deWolf WC, Olumi AF. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J Urol.* 2003; 169(1):130-5.
58. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer.* 1992; 70(1 Suppl):291-301.
59. Greenwald P, Kirmiss V, Polan AK, Dick VS. Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1974; 53(2):335-40.
60. Kearse WS Jr., Seay TM, Thompson IM. The long-term of development of prostate cancer in patients with benign prostatic hyperplasia: correlation with stage A1 disease. *J Urol.* 1993; 150(5 Pt 2):1746-8.

61. Eskew LA, Bare RL, McCollough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1997; 157(1):199-203.
62. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol.* 1991; 145(5):984-7.
63. Gregoir W. Haemostatic prostatic adenomectomy. *Eur Urol.* 1978; 4(1):1-8.
64. Walsh PC, Oesterling JE. Improved haemostasis during simple retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1990; 14(6)3:1203-4.
65. Flemming ID, Cooper JS, Hemson DE. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual.* 5th ed. Philadelphia: JP Lippincott, 1997. p. 219-22.
66. Gleason D. Histologic grading and clinical staging of carcinoma of the prostate. In: Tannenbaum M. *Urologic Pathology. The Prostate.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1977. p. 171-98.
67. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess, HA, Panser LA, Chute CG, Oesterling JE, Lieber MM. Do prostate size and urinary flow rates predict health care-seeking behavior for urinary symptoms in men? *Urology.* 1995; 45(1):64-9.

68. Roehrborn CG, McConnell JD, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, Schellhammer PF, Bruskewitz R, Matsumoto AM, Harrison LH, Fuselier HA, Walsh P, Roy J, Andriole G, Resnick M, Waldstreicher J. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2000; 163(1):13-20.
69. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan DW, Carter HB, Ballentine CH. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *J Urol.* 2002; 167(6):2484-8.
70. AUA Practice Guideline Committee. AUA Guideline on Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and Treatment Recommendations. *J Urol.* 2003; 170(2,Part 1):530-47.
71. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1997; 24(2):299-305.
72. Batislam E, Arik AI, Karakoc A, Uygur MC, Germiyanoglu RC, Erol D. Effect of transurethral catheter on serum prostate-specific antigen in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1997; 49(1):50-4.
73. Matzkin H, Laufer M, Chen J, Hareuveni M, Braf Z. Effect of elective prolonged urethral catheterization on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1996; 48(1):63-6.

74. Anjun I, Ahmed M, Azzopardi A, Mufti GR. Prostatic infarction / infection in acute urinary retention secondary to BPH. *J Urol.* 1998; 60:792-3.
75. Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, Sciarra A. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol.* 2003; 43(2):164-75.
76. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J. Inflammation in BPH: correlation with PSA. *J Urol.* 1997; 157(4):1301-3.
77. Khiel R, Lemos LAD, Stavale JN, Ortiz V. Correlation between chronic prostatitis and prostate specific antigen values. *Braz J Urol.* 2001; 27(1):42-5.
78. Gromatzky C, Mitre AI, Chedid Neto E, Arap S. Prostatite crônica: influência sobre a dosagem sérica do PSA. *J Bras Urol.* 1999; 25(1):59-61.
79. Lloyd SN, Collins GN, Mckelvie GB, Hehir M, Rogers ACN. Predicted and actual change in serum PSA following prostatectomy for BPH. *Urology.* 1994; 43(4):472-9.
80. Cookson MS, Floyd M, Ball T, Miller E, Sarosdy MF. The lack of predictive value of prostate specific density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995; 154(3):1070-3.

81. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Ellis WJ. The inability of prostate-specific antigen index to enhance the predictive value of prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate carcinoma. *J Urol.* 1993; 150(2 Pt 1):369-73.
82. Zlotta AR, Djavan B, Damoun M, Roumeguere T, Petein M, Entezari K, Marberger M, Schulman CC. The importance of measuring the prostatic transition zone: an anatomical and radiological study. *BJU Int.* 1999; 84(6):661-6.
83. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Norlén L. Volume determinations of the whole prostate and of adenomas by transrectal ultrasound in patients with clinically benign prostatic hyperplasia: correlation of resected weight, blood loss and duration of operation. *Br J Urol.* 1994; 73(6):659-63.
84. Maeda H, Arai Y, Ishitoka S, Ohubo K, Aoki Y, Okada T. Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1997; 158(6):2193-6.
85. Meyhoff HH, Nordling J, Hald T. Clinical evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol.* 1984; 18(3):201-9.
86. Ruud Bosch JLH. Urodynamic effects of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1997; 158(6):2034-44.

87. Koff WJ, Silva NSG, Wilke SM, Barth CM, Nartorf MIB. Estudo retrospectivo dos resultados de prostatectomia na hiperplasia da próstata: uma análise de 790 casos. *J Bras Urol.* 1986; 12(6):221-7.
88. Tubaro A, Carter S, Hind A, Vicentini C, Miano L. A prospective study of the safety of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2001; 166(1):172-6.
89. Zuo W, Hiraoka Y. Prostate specific antigen levels and density in the internal and external glands of the prostate in benign prostatic hyperplasia patients with normal or gray-zone PSA levels. *Urol Int.* 2003; 71(2):154-9.
90. Zlotta AR, Djavan B, Marberguer M, Schulman CC. Prostate specific antigen of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol.* 1997; 157(4):1315-21.
91. Deliveliotis C, Varkarakis J, Albais S, Angyropoulos V, Skolaikos A. Biopsies of the transitional zone of the prostate. Should it be done on a routine basis, when and why? *Urol Int.* 2002; 68(2):113-7.
92. Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, Walsh PC. Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended followup. *J Urol.* 1986; 136(4):837-9.
93. Blute ML, Zincke H, Farrow GM. Long-term follow-up of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1986; 136(4):840-3.

94. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharhah A, Schulman CC, Marberger M. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol*. 2000; 163(4):1144-9.
95. Fowler JE Jr, Bigler AS, Kolski JM. Prostate cancer detection in candidates for open prostatectomy. *J Urol*. 1998; 160(6 Pt 1):2107-10.
96. Schwartz I, Wein AJ, Malloy TR, Glick JH. Prostatic cancer after prostatectomy for benign disease. *Cancer*. 1986; 58(4):994-6.
97. Antonopoulos IM, Pompeo ACL, Hayek OR, Sarkis AS, Alfer W Jr, Arap S. Results of prostate cancer screening in non-symptomatic men. *Braz J Urol*. 2001; 27(3):227-34.