RODRIGO RODRIGUES PESSOA

**Utilidade da ressonância magnética multiparamétrica de
próstata e da biópsia guiada na estratificação de risco em
pacientes com câncer de próstata candidatos à vigilância
ativa**

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

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Miguel Srougi

SÃO PAULO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pessoa, Rodrigo Rodrigues
Utilidade da ressonância magnética
multiparamétrica de próstata e da biópsia guiada na
estratificação de risco em pacientes com câncer de
próstata candidatos à vigilância ativa / Rodrigo
Rodrigues Pessoa. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.
Orientador: Miguel Srougi.

Descritores: 1.Espectroscopia de ressonância
magnética 2.Biópsia guiada por imagem 3.Próstata
4.Antígeno prostático específico 5.Ultrassonografia
de intervenção

USP/FM/DBD-073/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

*À minha esposa e filhos amados – razão da minha vida e
de todo meu esforço*

*Aos meus queridos pais que sempre acreditaram em mim e
apoiam minhas decisões*

Agradecimentos

Agradeço a minha esposa Rafaela Pessoa, que sempre me apoia e cuida de tudo para que eu possa seguir minha trajetória acadêmica. Sem você nada disso teria sido possível.

Minha mãe, exemplo de força e perseverança, e meu pai que me fez justo e honesto, amigo e alicerce eterno.

Agradeço ao meu professor Titular e exemplo de pessoa, William Nahas, com quem tive a oportunidade de aprender durante a residência e depois como médico assistente.

Agradeço ao meu professor Titular e orientador, espetacular cirurgião e exemplo de líder Miguel Srougi, pela paciência com que me orientou nesse caminho árduo.

Agradeço ao meu professor, amigo, exemplo de ser humano, e espetacular cirurgião Anuar Ibrahim Mitre, pela oportunidade que foi ter feito parte de sua equipe. Foram momentos inesquecíveis de aprendizado que carregarei comigo para sempre.

Agradeço aos meus melhores amigos e "irmãos mais velhos" Gustavo X. Ebaid e Wagner R. Hernandez, que sempre me acolheram e ampararam, exemplos de médicos em quem sempre tento me espelhar, amigos para todas as horas.

Agradeço aos meus amigos Mauricio D. Cordeiro, Adriano J. Nesrallah, Rafaela Ferreira Coelho, Giuliano Guglielmetti, Daher Chade, Leonardo Lima Borges e José Roberto Colombo Jr, grandes cirurgiões com quem tive a oportunidade de trabalhar, e por meio dos quais agradeço à toda equipe do ICESP onde tive a oportunidade de crescer muito como pessoa, médico e cirurgião.

Agradeço ao meu colega e radiologista Publio Viana, co-autor principal do trabalho final, e quem contribuiu sobremaneira para que essa tese acontecesse.

Agradeço aos meus melhores amigos de panela e turma, Olavo Letaif, Miguel Viana Pereira, Nilson Ogawa, por meio deles agradeço à minha turma de faculdade (turma 87) e de panela ("diretoria").

Por fim, agradeço a todos os pacientes que deixaram suas vidas em minhas mãos. Sem poder ajudá-los nada disso faria sentido. Esta tese é principalmente para todos vocês.

“A intenção cria a realidade ao nosso redor.”

(Wayne Dyer)

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão 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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de siglas e abreviaturas**Lista de tabelas****Lista de figuras****Resumo****Abstract**

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Considerações Gerais.....	02
1.2	Diagnóstico, classificação e detecção precoce.....	03
1.2.1	Diagnóstico clínico.....	03
1.2.2	Classificação e estadiamento.....	05
1.2.3	Detecção precoce e rastreamento.....	06
1.3	Vigilância ativa em câncer de próstata.....	08
1.3.1	Marcadores moleculares e a estratificação de risco em câncer de próstata.....	13
1.3.2	A ressonância nuclear magnética em pacientes em VA por câncer de próstata de baixo risco.....	15
1.3.3	Biópsia confirmatória em pacientes admitidos para vigilância ativa.....	17
2	OBJETIVOS.....	24
2.1	Primário.....	25
2.2	Secundários.....	25
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	26
3.1	Pacientes.....	27
3.2	Ressonância nuclear magnética multiparamétrica próstata.....	28
3.3	Biópsias prostáticas.....	29
3.4	CrITÉRIOS de reclassificação.....	30

3.5	Análise dos resultados e estatística.....	30
4.	RESULTADOS.....	32
5.	DISCUSSÃO.....	42
6.	CONCLUSÕES.....	59
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
	APÊNDICE.....	70

RNMMP	Ressonância nuclear multiparamétrica de próstata
PSA	Prostatic specific antigen, antígeno prostático específico
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System, sistema de dados e laudo de imagens prostáticas
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivos negativo
TR	Toque retal
CP	Câncer de próstata
HPB	Hiperplasia prostática benigna
USGTR	Ultrassom transretal
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Estudo Randomizado Europeu de Rastreamento do Câncer de Próstata
RR	Risco relativo
VA	Vigilância ativa
T	Tumor primário
N	Linfonodo
M	Metástase
MCS	Mortalidade câncer específica
MTC	Mortalidade por todas as causas
Bxa-USGTR	Biópsia de próstata aleatória guiada por ultrassom transretal
Bxg-RNM	Biópsia guiada por achados da ressonância nuclear magnética de próstata
Bx-USGTR	Biópsia de próstata guiada por ultrassom transretal
CCS	Câncer clinicamente significativo

START	Standards of Reporting for MRI-Targeted biopsy studies of the prostate, padronização de informe para biópsias de próstata guiadas por ressonância magnética de próstata
PCR	Polymerase chain reaction, reação de polimerase em cadeia
PRIAS	Prostate Cancer Research International Active Surveillance, Pesquisa câncer de próstata internacional em vigilância ativa
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Tabela 1	Crêterios de inclusão para vigilância ativa por institui�o (Dall'era <i>et al.</i> , 2012).....	09
Tabela 2	Resumo dos principais achados das maiores séries de pacientes em vigilância ativa (Dall'era <i>et al.</i> , 2012).....	10
Tabela 3	Resumo dos trabalhos de reclassifica�o de risco após biópsia de próstata aleatória e guiada por RNMMP em homens em vigilância ativa por câncer de próstata de baixo risco (Schoots <i>et al.</i> , 2015).....	18
Tabela 4	Características demográficas dos 105 pacientes submetido � RNMMP e bx-USGTR confirmatória.....	34
Tabela 5	Taxas individuais de reclassifica�o de risco em rela�o � RNMMP de pacientes em vigilância ativa.....	36
Tabela 6	Motivos para reclassifica�o em 105 homens submetidos � RNMMP seguida de Bx-USGTR confirmatória.....	37
Tabela 7	Análise univariada de variáveis selecionadas para ocorrência de reclassifica�o � biópsia confirmatória.....	38
Tabela 8	Análise multivariada de variáveis selecionadas para ocorrência de reclassifica�o � biópsia confirmatória.....	39
Tabela 09	Tabula�o cruzada da biópsia confirmatória aleatória e guiada em 87 homens com câncer de próstata de baixo risco em vigilância ativa.....	41

Figura 1	Fluxograma dos resultados do estudo.....	33
Figura 2	Fluxograma dos resultados do estudo após realização da RNMMP e Bx-USGTR confirmatória.....	35

Pessoa RR. Utilidade da ressonância magnética multiparamétrica de próstata e da biópsia guiada na estratificação de risco em pacientes com câncer de próstata candidatos à vigilância ativa [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução e objetivo: A avaliação da gravidade da neoplasia em pacientes com câncer de próstata tem como propósito identificar e tratar somente os pacientes com doença clinicamente significativa. Os parâmetros clínicos e histopatológicos tradicionalmente utilizados na estratificação de risco classificam erroneamente uma parcela importante dos pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da ressonância nuclear multiparamétrica de próstata (RNMMP) e da biópsia transretal realizada com fusão de imagem e estimativa visual na estratificação precoce dos pacientes em vigilância ativa.

Métodos: Foram incluídos prospectivamente pacientes com câncer de próstata de baixo risco candidatos a vigilância ativa: biópsia inicial convencional com no mínimo 12 fragmentos; escore de Gleason ≤ 6 ; PSA sérico $\leq 10,0$; ≤ 3 fragmentos positivos; $\leq 50\%$ de acometimento de cada fragmento; toque T1c ou T2a. Todos os pacientes foram submetidos à RNMMP e biópsia confirmatória: biópsia aleatória sistemática e biópsia guiada com fusão de imagem (ultrassom e RNMMP) e analisada por método cognitivo de estimativa visual. As regiões suspeitas para câncer foram definidas e classificadas utilizando-se a escala PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System). Definimos reclassificação na biópsia confirmatória como aparecimento de escore de Gleason ≥ 7 , > 3 fragmentos positivos ou $\geq 50\%$ de envolvimento de qualquer fragmento. A performance da RNMMP em prever os resultados da biópsia confirmatória foi estudada. Análise uni e multivariada mediante regressão logística avaliou a relação entre idade, PSA, densidade de PSA, número de fragmentos positivos na biópsia inicial e o escore da RNMMP e a chance de reclassificação na biópsia confirmatória.

Resultados: Cento e cinco pacientes estiveram disponíveis para análise final. Quarenta e dois (40%) pacientes apresentaram PI-RADS 1,2 ou 3 e 63 (60%) PI-RADS 4 ou 5. No geral, 87 pacientes foram submetidos à biópsia guiada com fusão. A taxa de reclassificação entre pacientes com PI-RADS 1,2,3,4 e 5 foi de 0%, 23.1%, 9.1%, 74.5% e 100%, respectivamente. No geral, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da RNMMP para predição de reclassificação foi de 92.5%, 76%, 81% e 90.5%, respectivamente. Daqueles reclassificados, 47 (44.8%) tinham escore de Gleason ≥ 7 e 11 apresentavam (10.4%) ≥ 3 fragmentos positivos e $\geq 50\%$ de envolvimento de qualquer fragmento individualmente. Na análise multivariada, somente a densidade de PSA e a RNMMP permaneceram como fatores preditivos significativos para reclassificação ($p < 0,05$). Na tabulação cruzada a biópsia aleatória sistemática teria deixado de classificar corretamente 15 pacientes com câncer significativo detectados pela biópsia com fusão de imagem. Por outro lado, a biópsia aleatória sistemática detectou cinco casos de câncer significativo que não teriam sido identificados pela biópsia de fusão de imagem isoladamente.

Conclusões: A RNMMP é uma ferramenta importante na predição da taxa de reclassificação da gravidade da neoplasia de próstata em pacientes candidatos à vigilância ativa submetidos à biópsia confirmatória. A taxa de reclassificação na biópsia confirmatória é particularmente alta no grupo de pacientes com lesões PI-RADS grau 4-5. Apesar da utilidade da biópsia com fusão de imagem, recomenda-se a manutenção da prática de se retirar fragmentos sistemáticos aleatórios quando da realização da biópsia confirmatória para maximizar a detecção de neoplasia de comportamento agressivo.

Descritores: espectroscopia de ressonância magnética; biópsia guiada por imagem; próstata; antígeno prostático específico; ultrassonografia de intervenção.

Abstract

Pessoa RR. Value of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for risk stratification in patients with prostate cancer considered for active surveillance [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction and objective: The goal of prostate cancer (PCa) risk stratification is to identify and treat only men with clinically significant disease. Clinical and pathologic parameters currently used to stratify PCa risk misclassify a significant amount of patients. The objective of this study was to evaluate the role of multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate (mpMRI) and transrectal guided biopsy with visual estimation (TRUS-Bx) in early risk stratification of patients with prostate cancer on active surveillance.

Methods: Study subjects were prospectively enrolled including patients with low risk, low-grade, localized PCa: Gleason ≤ 6 , T1c-T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, no more than 3 positive cores and $\leq 50\%$ involvement of single cores. They were followed with subsequent mp-MRI and confirmatory biopsy (CB): standard biopsy (SB) and visual estimation-guided TRUS-Bx. Cancer-suspicious regions (CSRs) were defined using Prostate Imaging Reporting And Data System (PI-RADS) scores. Reclassification occurred if CB confirmed Gleason ≥ 7 , > 3 positive fragments or $\geq 50\%$ involvement of any core. The performance of mp-MRI on predicting CB results was assessed. Univariate and multivariate logistic regression were performed to study relationships between age, PSA, PSA density, number of positive cores in the initial biopsy and mpMRI grade on CB reclassification.

Results: 105 patients were available for analysis. 42 (40%) patients had PI-RADS 1,2 or 3 lesions and 63 (60%) had only grades 4 or 5 lesions. Overall, 87 patients underwent visual estimation TRUS-Bx. Reclassification among patients with PI-RADS 1,2,3,4 and 5 was 0%, 23.1%, 9.1%, 74.5% and 100%, respectively. Overall, mpMRI sensitivity, specificity, PPV and NPV for disease reclassification were 92.5%, 76%, 81% and 90.5%, respectively. Of men reclassified 47 (44.8%) were upstaged because of Gleason ≥ 7 , 11 (10.4%) because of ≥ 3 positive fragments plus $\geq 50\%$ involvement. On multivariate analysis, only PSA density and mpMRI remained significant for reclassification ($p < 0.05$). On cross-tabulation SB would have missed 15 significant cases detected by targeted biopsy. On the other hand SB detected 5 cases of significant cancer not detected by targeted biopsy alone.

Conclusions: Multiparametric magnetic resonance imaging is a significant tool for predicting cancer severity reclassification on CBx among AS candidates. The reclassification rate on CBx is particularly high in the group of patients who have PI-RADS grades 4 or 5 lesions. Despite the usefulness of visual-guided biopsy, it still remains highly recommended to retrieve standard fragments during CBx in order to avoid missing significant tumors.

Descriptors: magnetic resonance spectroscopy; image-guided biopsy; Prostate; prostatic-specific antigen; Ultrasonography / Interventional.

1. Introdução

1.1. Considerações Gerais

O câncer de próstata (CP) é o neoplasia maligna mais comum entre homens, com uma taxa estimada de 217.730 novos casos e 32.050 mortes nos Estados Unidos em 2013 (Siegel *et al.*, 2013). A chance de ser diagnosticado com câncer de próstata ao longo da vida é de 18%, com probabilidade estimada de morte pelo câncer de aproximadamente 2.8% (Klotz *et al.*, 2010). As estimativas continuam mostrando que a incidência de CP continua em ascensão, sendo hoje a neoplasia mais diagnosticada entre homens norte-americanos e europeus, com incidências ajustadas por idade de 85.6 e 59.3 por 100.000, respectivamente (Center *et al.*, 2012). Paralelamente, as taxas de mortalidade por CP têm declinado: 34.475 homens morreram em 1995 comparado com 30.350 em 2005 nos Estados Unidos (Klotz *et al.*, 2010). Espera-se que o impacto econômico do CP seja ainda maior no futuro devido à esse aumento de incidência associado ao aumento da expectativa de vida da população. Estima-se que atualmente o custo econômico total do CP na Europa seja de aproximadamente 8.43 bilhões de euros (Luengo-Fernandez *et al.*, 2013).

No Brasil, o CP é a neoplasia mais incidente na população masculina, quando se exclui o câncer de pele, e é a segunda causa de morte por câncer entre os homens. Estima-se que entre 2012 e 2013 tenham sido diagnosticados 61.200 novos casos de CP no país com uma estimativa de que tenham ocorrido 13.773 mortes pela doença (Sa *et al.*, 2014).

1.2. Diagnóstico, classificação e detecção precoce

1.2.1 Diagnóstico clínico

O câncer de próstata é usualmente suspeitado mediante alterações no exame de toque digital da próstata (TR) e/ou no aumento do valor do PSA. O diagnóstico definitivo depende de comprovação histopatológica da doença (Richie *et al.*, 1993). A grande maioria dos tumores se localiza na zona periférica, sendo que em aproximadamente 18% dos casos a doença é suspeitada mediante o exame de TR, independente do valor do PSA (Carvalho *et al.*, 1999). O valor preditivo positivo do TR para o diagnóstico de CP em pacientes com $PSA \leq 2\text{ng/mL}$ pode chegar a 30% (Okotle *et al.*, 2007). Assim sendo, o TR alterado é indício sólido de doença prostática e configura indicação clara para realização de biópsia (Gosselaar *et al.*, 2008).

O uso do PSA como marcador sérico revolucionou o diagnóstico do câncer de próstata (Stamey *et al.*, 1987). Ele deve ser sempre considerado como um marcador órgão-específico e não câncer-específico, estando elevado em condições benignas como na hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatite etc. O PSA deve ser avaliado como um parâmetro contínuo, de forma que valores maiores indicam uma chance também aumentada de se diagnosticar um câncer de próstata. A chance de se ter um câncer de próstata quando o PSA está entre 0.6 -1.0 ng/mL, 1.1-2.0ng/mL, 2.1-

3.0ng/mL e 3.1 – 4.0ng/mL é de aproximadamente 10.1%, 17.0%, 23.9% e 26.9%, respectivamente (Thompson *et al.*, 2004).

Parâmetros derivados do PSA e do tamanho prostático podem auxiliar na decisão de se realizar estudo histopatológico da próstata para diagnóstico definitivo. Um dos mais utilizados é a relação do valor do PSA pelo tamanho da próstata medido pelo ultrassom transretal (USGTR), conhecido como densidade de PSA. Quanto maior a densidade de PSA maior a chance de se diagnosticar o câncer de próstata na biópsia (Dong *et al.*, 2008).

Outro parâmetro bastante utilizado é a relação das frações do PSA, a saber, a fração livre dividida pela total (razão PSA_f/PSA_t). Ele tem uma aplicação bastante interessante para se diferenciar patologia maligna de benigna quando o PSA está entre 4.0 ng/mL e 10.0 ng/mL, pois relações menores que 0.10 indicam uma chance de 56% de se diagnosticar um CP ao passo que valores maiores que 0.25 conferem um risco de apenas 8% de CP (Catalona *et al.*, 1998). Mais recentemente novos índices surgiram no intuito de diminuir a número de biópsias em pacientes com valores de PSA elevados. O “índice de saúde prostática” é um deles e leva em consideração os valores individuais das frações livre e total do PSA, assim como uma isoforma específica conhecida como 2pro-PSA. Alguns estudos prospectivos multicêntricos demonstraram que o desempenho deste índice é superior à das frações livre e total isoladas na detecção do câncer de próstata em geral e naqueles clinicamente significativos, muito embora seu uso na prática clínica ainda seja questionável (Fossati *et al.*, 2015).

Outro marcador importante é o PCA3, um RNA mensageiro não codificante específico da próstata utilizado como biomarcador detectável na urina. Ele também é superior na detecção do câncer de próstata em relação aos valores absolutos e relativos de PSA, aumenta com o maior volume do câncer de próstata, mas parece não predizer adequadamente o escore de Gleason, nem o tumor clinicamente significativo. Sua aplicação maior na atualidade se resume a auxiliar na decisão de se realizar nova biópsia em paciente que se mantém com PSA elevado após uma biópsia negativa prévia (Auprich *et al.*, 2011).

O padrão-ouro para o diagnóstico do CP é a biópsia prostática, realizada mediante auxílio do ultrassom e com retirada de 12 fragmentos com base em modelo que contemple do ápice à base, posterior e lateralmente. A via transretal é a utilizada pela maioria dos urologistas, embora a transperineal também seja aceita (Eichler *et al.*, 2006).

1.2.2 Classificação e estadiamento

O objetivo da classificação e estadiamento da doença é permitir a escolha do melhor método de tratamento dos pacientes atingidos pelo câncer de próstata. Secundariamente, esses parâmetros permitem comparar resultados de diferentes estudos e analisar o prognóstico dos pacientes. A seguir estão expostas as classificações mais utilizadas na prática clínica na atualidade, a saber a do sistema TNM para câncer de próstata e a de grupos de risco de D'Amico, que define os riscos de recorrência bioquímica após

tratamento curativo com cirurgia ou radioterapia externa (Cooperberg *et al.*, 2005). APÊNDICE 1

1.2.3 Detecção precoce e rastreamento

Este é provavelmente o assunto mais controvertido na atualidade em relação ao câncer de próstata. Apesar de muito discutível, há dados sólidos que defendem o papel do rastreamento para detecção precoce do câncer de próstata e redução na mortalidade câncer-específica (Ilic *et al.*, 2013; Schroder *et al.*, 2014). A última análise de 13 anos de seguimento do Estudo Randomizado Europeu de Rastreamento do Câncer de Próstata (ERSPC, sigla em inglês) realizada em 2014 e publicada no Lancet mostrou uma redução relativa de mortalidade por câncer de próstata de 21% no grupo rastreado, com risco relativo (RR) de mortalidade por câncer de próstata nos homens rastreados de 0.73 (95% IC 0.61 – 0.88). No entanto, a redução absoluta de risco de morte por câncer de próstata foi de 0.11 em 1000 pessoas-ano, o equivalente a uma morte prevenida para cada 781 homens rastreados (95% IC 490-1929) e um para cada 27 casos tratados (Schroder *et al.*, 2014).

Por outro lado, o ensaio de câncer de próstata, pulmão, colo retal e ovário (PLCO) norte-americano não demonstrou benefício na mortalidade por câncer de próstata nos pacientes rastreados, com um RR de 1.14 95%IC 0.76 – 1.7 (Andriole *et al.*, 2012). Entretanto, a qualidade de evidência do PLCO em relação à mortalidade específica por câncer de próstata é muito

inferior à da ERSPC, a saber, pelo menor número de indivíduos recrutados, pelo menor tempo de seguimento e, principalmente, por problemas metodológicos graves de contaminação no braço controle do estudo, onde 52% dos pacientes receberam exame de PSA e 46% foram submetidos a exame de TR (Carter *et al.*, 2013).

Recomenda-se que a decisão de se realizar ou não rastreamento em câncer de próstata seja individualizada nos pacientes entre 55 e 70 anos, desde que tenham uma expectativa de vida de 10-15 anos e de que sejam discutidos seus reais benefícios e os potenciais malefícios. O rastreamento não está recomendado para homens com menos de 40 anos, assim como naqueles entre 40 e 55 anos sem fatores de risco. Pacientes com alto risco para CP, principalmente os negros e àqueles com histórico familiar de CP, podem potencialmente se beneficiar do rastreamento a partir dos 45 anos (Carter *et al.*, 2013).

Depreende-se desta discussão sobre a validade de se realizar ou não o rastreamento que a maior preocupação reside, na verdade, em se detectar quem são os pacientes que realmente se beneficiarão do tratamento para o câncer de próstata, uma vez feito o diagnóstico. Sabe-se que é excessivo o número de casos diagnosticados com câncer de próstata de baixo risco e que não precisariam de tratamento, calculando-se que isto ocorre em até 40% dos casos detectados por rastreamento (Draisma *et al.*, 2003). Como resultado, muitos pacientes são submetidos a tratamentos desnecessários e com alto potencial de sequelas funcionais (Cooperberg *et al.*, 2004).

1.3 Vigilância ativa em câncer de próstata

Neste cenário a vigilância ativa (VA) foi introduzida com o intuito de diminuir o excesso de tratamento nos casos de câncer de próstata indolente e postergar o tratamento até que existam evidências objetivas de progressão da doença (Conti *et al.*, 2009). Grandes séries da literatura corroboram que a VA tem o potencial de diminuir o excesso de tratamento nos pacientes que apresentam doença clinicamente insignificante e, ao mesmo tempo, oferecer tratamento curativo àqueles em quem a doença é reclassificada como alto risco após um período de observação ou repetição da biópsia (Stattin *et al.*, 2010) (Klotz *et al.*, 2010).

Durante as últimas duas décadas os critérios definidos por Epstein, a saber a ausência de grau 4 ou 5 na biópsia, até dois fragmentos prostáticos envolvidos e menos do que 50% de envolvimento de cada fragmento individual, foram utilizados para definir câncer de próstata clinicamente insignificante na biópsia e, por conseguinte, selecionar pacientes para VA (Epstein *et al.*, 1994). Os protocolos atuais, por sua vez, combinam o estágio clínico T da doença, o antígeno prostático específico (PSA), densidade de PSA, escore de Gleason, número de fragmentos positivos na biópsia e quantidade de acometimento de cada fragmentos positivo na biópsia para selecionar pacientes com doença de baixo risco (Dall'era *et al.*, 2012).

Os critérios disponíveis hoje para a seleção de pacientes de VA estão resumidos na tabela 1. A grande maioria dos centros realiza uma biópsia de

próstata adicional confirmatória antes de aceitar o recrutamento dos pacientes.

Tabela 1- Critérios de inclusão para vigilância ativa por instituição (Dall'era *et al.*, 2012)

Instituição	Estágio clínico	PSA	Grau de Gleason	Total de fragmentos positivos	Positividade de cada fragmento acometido	Outros
Johns Hopkins	≤T2a	-	≤ 3+3	≤ 2	≤ 50%	PSAd ≤ 0.15
Universidade de Toronto	NA	≤ 10	≤ 3+3*	NA	NA	-
UCSF	≤T2a	≤ 10	≤ 3+3	≤ 33%	≤ 50%	-
ERSPC (critério PRIAS)	≤T2a	≤ 10	≤ 3+3	≤ 2	NA	PSAd ≤0.20
Hospital Royal Marsden	≤T2a	≤ 15	≤ 3+3	≤ 50%	NA	-
MSKCC	≤T2a	≤ 10	≤ 3+3	≤ 3	≤ 50%	-
Universidade de Miami	≤T2a	≤ 10	≤ 3+3	≤ 2	≤ 20%	-

PSAd: densidade de PSA; NA: não se aplica; UCSF: Universidade da Califórnia em São Francisco; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance; * homens com mais de 70 anos com PSA ≤ 15 e escore de Gleason ≤ 3+4 foram incluídos

Quando comparamos os diferentes critérios utilizados na literatura para a predição de doença clinicamente significativa fica claro que os parâmetros mais estritos têm uma especificidade maior, mas potencialmente deixam de fora pacientes que se beneficiariam da vigilância. Por outro lado, critérios menos estritos deixam de classificar doença agressiva em muitos casos. Apesar dessas disparidades, não existem na prática diferenças significativas entre os diferentes critérios quando comparamos a taxa livre de

recorrência bioquímica de cinco anos (Iremashvili *et al.*, 2012).

A tabela 2 resume os resultados dos diferentes protocolos em termos de sobrevida livre de tratamento, mortalidade câncer específica e mortalidade por qualquer causa.

Tabela 2- Resumo dos principais achados das maiores séries de pacientes em vigilância ativa (Dall'era *et al.*, 2012)

Instituição	Ano	Idade (mediana)	N°	Seguimento (anos, mediana)	N° tratado (%)	Tempo até tratamento (mediana)	Indicação do Tratamento	Tratados em 2 anos (%)	MCS (%)	MTC
Johns Hopkins	2011	66	769	2.7	255(33)	2.2	Histologia	19	0	2
Universidade de Toronto*	2010	70.3	450	6.8	135(30)	NR	PSA	16	1	21.4
UCSF	2011	61.9	649	3.9	113(30)**	3.5	Histologia	-	0	3
ERSPC (critério PRIAS)	2009	66	988	3.9	192(30)	2.6	NR	22	0.2	11.2
Hospital Royal Marsden*	2008	67	362	1.8	65(20)	1.3	PSA	NR	0	2
MSKCC	2011	62	238	1.8***	25(11)	NR	Histologia	NR	NR	NR
Universidade de Miami	2001	64	272	2.9	67(25)	2.6	Histologia	NR	0	2

MCS: mortalidade câncer específica; MTC: mortalidade por todas as causas; NR: não relatado; PSA: antígeno prostático específico; UCSF: Universidade da Califórnia em São Francisco; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; * Estudos que englobaram pacientes com Gleason >3+3; ** Cálculo da porcentagem sobre 337 pacientes com critérios estritos; *** Mediana de seguimento nos pacientes sem progressão.

Depreende-se da análise da mesma que até um terço dos pacientes receberam alguma forma de tratamento após mediana de seguimento de 2.5 anos. O estudo de coorte de Toronto é o que tem o maior acompanhamento dos pacientes, com seguimento médio de 6.8 anos (intervalo, 1-13 anos) (Klotz *et al.*, 2010). A idade média dos pacientes dessa série foi de 70 anos,

significativamente maior do que nas outras séries. Esta é provavelmente a razão de ter sido observada uma taxa de mortalidade por qualquer causa significativamente maior do que nas outras séries. Esse estudo teve a particularidade de agrupar pacientes com risco baixo e intermediário (30% dos pacientes), tendo sido incluídos homens com mais de 70 anos com PSA até 15ng/mL, e escore de Gleason de até 3+4. A sobrevida câncer-específica em 5 e 10 anos foi de 99.7% e 97.2%, respectivamente. Os autores relataram cinco mortes por câncer de próstata, todos com PSA menor do que 10 ng/mL e com Gleason 3+4. O importante a se destacar é que todos esses cinco pacientes tiveram o tempo de duplicação do PSA menor do que 1.6 anos.

O grupo da Universidade Johns Hopkins acompanha pacientes em VA desde 1995, utilizando a densidade de PSA como critério adicional para seleção dos candidatos. Isso porque sabe-se que pacientes com densidade de PSA menores têm uma maior chance de doença órgão-confinada (Epstein *et al.*, 1994). Este estudo não demonstrou nenhum caso de morte por câncer de próstata nem de doença metastática (Tosoian *et al.*, 2011).

Uma das maiores séries da literatura consiste de 988 pacientes seguidos por uma média de 3.9 anos referente ao grupo do Estudo Randomizado Europeu de Rastreamento do Câncer de Próstata (ERSPC) (Van Den Bergh *et al.*, 2009). Os autores reportaram uma sobrevida câncer-específica em 10 anos de 100%, com apenas um caso de morte atribuída ao CP em um paciente com seguimento de 11 anos.

Dentre os parâmetros de monitoramento dos pacientes em VA destaca-se o uso da biópsia aleatória inicial, as biópsias seriadas e o uso do PSA. A utilidade prática deste último é bastante controversa. O grupo da

Universidade Johns Hopkins demonstrou não haver correlação entre o tempo de duplicação do PSA e achados histopatológicos adversos nas biópsias subsequentes realizadas em sua coorte de pacientes (Ross *et al.*, 2010). De forma semelhante, os pesquisadores da UCSF demonstraram pequena correlação entre a velocidade de ascensão do PSA e a progressão dos achados de biópsia (Whitson *et al.*, 2011). Por outro lado, os resultados do ERSPC mostraram que 181 pacientes com tempo de duplicação do PSA <3 anos tiveram uma maior chance de reclassificação nas biópsias subsequentes (Venkitaraman *et al.*, 2007).

Conclui-se pelos dados referidos, que as alterações do PSA não são precisas para se indicar tratamento, mas podem sinalizar a necessidade de se repetir a biópsia mais precocemente.

A utilização de nova biópsia de próstata aleatória guiada por ultrassom transretal (Bxa-USGTR) com o intuito de diminuir a chance de subestadiamento nos pacientes recrutados para VA tem sido preconizada desde o início das primeiras séries clínicas (Adamy *et al.*, 2011). Sabe-se que até 30% dos pacientes com baixo risco submetidos a cirurgia radical logo após o diagnóstico do CP apresentam doença de grau mais elevado no estudo anatomopatológico final (Conti *et al.*, 2009; Smaldone *et al.*, 2010). Essa tendência também é comprovada mediante o uso das biópsias seriadas durante o seguimento dos pacientes em VA. O grupo do Memorial encontrou 23% de reclassificação do grau da doença quando da realização de biópsia aleatória após três meses da admissão no protocolo de vigilância (Adamy *et al.*, 2011). Semelhantemente, o grupo de pacientes do ERSPC demonstrou 21.5% de achados histopatológicos adversos na primeira biópsia realizada

durante o seguimento, tornando essa fração de pacientes inaptos para seguir em VA.

Infelizmente, mesmo com a utilização dos parâmetros clínicos descritos e com a realização da biópsia aleatória inicial, uma grande parcela de pacientes tem a gravidade de sua doença subestimada quando de sua admissão aos protocolos de vigilância (Cary *et al.*, 2014). Estima-se que a taxa de pacientes inicialmente considerados como tendo doença de baixo risco, mesmo com o uso da Bxa-USGTR, e que serão reclassificados durante o seguimento esteja entre 22% e 36% (Soloway *et al.*, 2010) (Berglund *et al.*, 2008) (Hu *et al.*, 2014). Um número cada vez maior de artigos reitera essa evidência de que as altas taxas de falha precoce em pacientes selecionados para vigilância ativa devem-se em grande parte à imprecisão do recrutamento inicial, embora a hipótese de evolução da doença prostática ao longo do tempo não possa ser totalmente descartada (Klotz *et al.*, 2010). Impõe-se, dessa forma, a necessidade de utilização de novas ferramentas para melhorar a seleção e o monitoramento dos pacientes com CP de baixo risco candidatos a vigilância ativa (Van Den Bergh *et al.*, 2014).

1.3.1. Marcadores moleculares e a estratificação de risco em câncer de próstata

Os métodos clínicos e histopatológicos utilizados para estratificação de risco em câncer de próstata ainda sofrem importantes limitações, pois pacientes com parâmetros idênticos podem ter apresentações distintas e

desfechos diversos devido às diferenças em seus perfis moleculares (Manolio, 2010). Diante disso, diversos marcadores moleculares foram estudados na tentativa de selecionar melhor os pacientes para rastreamento do CP, reduzir biópsias desnecessárias, discriminar pacientes portadores de câncer insignificante daqueles com doença mais agressiva, e escolher o melhor tratamento para a doença metastática (Cucchiara *et al.*, 2017).

Dentre os marcadores disponíveis na atualidade destinados à estratificação de risco do câncer de próstata destacam-se dois, a saber, Oncotype Dx^R, e o Prolaris^R. (Cucchiara *et al.*, 2017). O Oncotype Dx^R Genomic Prostate Score (GPS; Genomic Health Inc., Redwood City, CA, USA) é um ensaio de PCR quantitativo que testa a presença de 17 genes envolvidos em diversas funções celulares (via androgênica, organização celular, proliferação celular, etc) provindos de fragmentos de tecido prostático, obtidos por biópsia. O índice GPS, expresso em uma escala de 0-100, foi investigado como um fator preditivo independente para patologia adversa no espécime prostático final de pacientes com risco clínico baixo e intermediário, submetidos à prostatectomia radical. Portanto, esse teste destina-se a diferenciar pacientes que se beneficiarão de tratamento radical definitivo daqueles que poderão seguir em vigilância (Eure *et al.*, 2017).

O Prolaris^R (Myriad Genetics, Salt Lake City, UT, USA), à semelhança do Oncotype Dx^R, é um teste molecular que engloba 46 genes e pode ser realizado em fragmentos de biópsia em pacientes com risco clínico baixo, exatamente a população que preenche critérios para vigilância ativa (Shore *et al.*, 2016). Além desse uso, o Prolaris^R também foi estudado para prever a recorrência bioquímica em pacientes submetidos à prostatectomia radical.

Portanto, além de otimizar a seleção de pacientes para vigilância ativa, esse teste é capaz de prever quais os pacientes que evoluirão de forma desfavorável, e que portanto seriam candidatos à terapias adjuvantes (Cooperberg *et al.*, 2013).

1.3.2 A ressonância nuclear magnética em pacientes em VA por câncer de próstata de baixo risco

Além dos marcadores moleculares, dentre as novas técnicas utilizadas para melhor classificar os pacientes candidatos a VA, destaca-se o uso da ressonância nuclear magnética multiparamétrica de próstata (RNMMP). Existem duas fontes de evidência capazes de avaliar o papel da RNMMP na literatura: análise do espécime cirúrgico (patologia definitiva) de pacientes que preenchem critério para vigilância ativa e que realizaram o exame de imagem antes da prostatectomia; avaliação da capacidade da RNMMP em prever o resultado de biópsia confirmatória em pacientes admitidos para VA (Schoots *et al.*, 2015).

Nesta revisão, foram identificados 10 trabalhos na literatura referente a pacientes que preenchem critério para VA e que foram submetidos a RNMMP e prostatectomia radical. A análise agrupada dos mesmos mostrou que a chance de uma RNMMP alterada no pré-operatório é de 73% (963/1326). O aumento do grau de Gleason no anatomopatológico final em relação à biópsia inicial ocorreu em 43% dos casos com lesão à RNMMP (291/677), maior que os 27% (78/293) encontrados nos pacientes com exame de imagem negativo. O aumento de estágio ocorreu em 10% (54/557) daqueles com RNMMP alterada enquanto que, de forma semelhante, 8%(16/194) de

aumento ocorreu no grupo sem lesões identificáveis (Schoots *et al.*, 2015). Os principais trabalhos desta compilação estão descritos a seguir por sua relevância individual, tanto em relação ao número de pacientes incluídos como na qualidade da evidência.

Lee *et al.* comparou retrospectivamente o maior diâmetro da lesão na RNMMP com os desfechos de 188 pacientes com doença de baixo risco definido pelo critério da ERSPC (PRIAS) (Lee *et al.*, 2013). Em 72 pacientes nenhum tumor foi identificado, 43 tiveram lesão menor que 1cm e 73 tiveram uma lesão maior que 1cm. Diâmetro >1 versus ausência de tumor ou < 1cm foi associado com escore de Gleason > 6 (39% vs 20%, p: 0,007). Em outro estudo, esse mesmo grupo notou que pacientes com PSA <10 ng/mL, escore de Gleason 6 e ausência de lesões à RNMMP têm a mesma chance de doença órgão-confinada que àqueles que preenchem estritamente todos os critérios para doença de baixo risco pelo ERSPC (PRIAS) (152/238 – 63.9% vs 30/59 – 59.3%, respectivamente (p: 0.549).

Turkbey *et al.* analisou a RNMMP de 133 pacientes de baixo risco submetidos à prostatectomia radical. A sensibilidade da RNMMP em detectar doença histopatológica insignificante foi de 93%, o valor preditivo positivo (VPP) de 57% e a acurácia geral de 92% (11 casos classificados erroneamente) (Turkbey *et al.*, 2013).

Park *et al.* acessou retrospectivamente 298 pacientes também com critérios de baixo risco pelo PRIAS e que foram submetidos a prostatectomia radical após RNMMP. Em 35 pacientes (11.7%) não foi vista nenhuma lesão ao passo que nos 263 (88.3%) restantes a RNMMP estava alterada. Vinte e um (7%) pacientes tiveram lesão >T2 e 135 (45.6%) tiveram Gleason > 6 na

patologia final. Os pacientes com câncer visível à RNMMP evidenciaram aumento do grau e do estágio (49.8% vs 14.3%) mais frequentemente que aqueles 35 sem lesões identificáveis ($p: <0.001$). A chance de ser diagnosticado com doença de histologia desfavorável também foi maior no grupo com câncer visível em relação aos que tinham exame normal (52.1% vs 14.3%, $p <0.001$) (Park *et al.*, 2014).

1.3.3 Biópsia confirmatória em pacientes admitidos para vigilância ativa

Em relação à avaliação da capacidade da RNMMP em prever o resultado da biópsia confirmatória em pacientes admitidos para VA, existem sete trabalhos relevantes publicados até o presente momento (Guo *et al.*, 2015; Schoots *et al.*, 2015), resumidos na tabela 3.

Tabela 3- Resumo dos trabalhos de reclassificação de risco após biópsia de próstata aleatória e guiada por RNMMMP em homens em vigilância ativa por câncer de próstata de baixo risco (Schoots *et al.*, 2015)

Estudo	Critério de inclusão	n°	Idade anos, mediana (intervalo)	Escala RNMMMP	RNMMMP positiva	Bxa-USGTR (N° de fragmentos)	Guiada por RNMMMP	Método usado para guiar biópsia	Pos. (%)	Neg. (%)	Total de RNMMMP com Bx-gRNM e Bxa-USGTR	RNMMMP pos. com Bx-gRNM	RNMMMP neg. com Bxa-USGTR	Critérios de reclassificação utilizados na biópsia confirmatória
Fradet 2010	Epstein	114	63 (55-71)	1-2	2	14	N	NA	79/114 (69)	35/114 (31)	27/114(24)	25/79 (32)	2/35 (6)	EG>6
Bonekamp 2013	Epstein	50	67 (62-70)	1-3	≥2 de 3	12-14	N	NA	40/50 (80)	10/50 (20)	9/50 (18)	6/40 (15)	3/10 (30)	EG>6, >2 fragmentos positivos, >50% de envolvimento de qualquer fragmento
Vasarainen 2013	PRIAS	80	64 (50-77)	1-2	2	12-14	N	NA	40/80 (50)	40/80 (50)	NA	NA	NA	NA
Margel 2012	Epstein	60	62 (55-70)	1-2	2	12	S	Visual	37/60 (62)	23/60 (38)	18/58 (32)	16/34 (47)	2/24 (8)	EG≥7, ≥3 fragmentos positivos, >50% de envolvimento de qualquer fragmento
Marliere 2014	Epstein	41	64 (60-70)	1-5	≥3 de 5	12	S	Fusão	24/41 (59)	17/41 (41)	24/41 (59)	19/24 (79)	5/17 (29)	EG≥7, ELCF >5mm, >2 fragmentos positivos
Hu 2014	Epstein	113	63 (58-68)	1-5	≥2 de 5	12	S	Fusão	91/113 (81)	22/113 (19)	41/113 (36%)	35/91 (38)	6/22 (27)	EG≥7, ≥3 fragmentos positivos, >50% de envolvimento de qualquer fragmento
Hoeks 2014	Epstein	64*	66 (62-70)	1-5	≥3 de 5	N	S	RNM	62/63 (98)	1/63(2)	9/63 (14)	NA	NA	EG≥7, ≥3 fragmentos positivos
		30**				9-10	S		30/30 (100)	0/30 (0)	14/30 (47)	14/30 (47)	NA	
Dados agrupados									341/488 (70)	147/488 (30)	133/406 (33)	115/298 (39)	18/107 (17)	

EG: escore de Gleason; RNMMMP: ressonância nuclear multiparamétrica de próstata; BXA-USGTR: biópsia aleatória guiada por ultrassom transretal; Pos: positivo; Neg: negativo; Bxg-RNM: Biópsia guiada por achados da ressonância nuclear magnética de próstata; N: não; NA: não avaliado pelo estudo; PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance; ELCF: extensão linear de câncer no fragmento; * grupo contém somente os pacientes com biópsia guiada pela ressonância de próstata; ** subgrupo com biópsia guiada e aleatória.

Três desses estudos apenas reportaram biópsia confirmatória aleatória transretal após RNMMMP sem nenhum método para guiar a biópsia (Fradet *et al.*, 2010) (Bonekamp *et al.*, 2013) (Vasarainen *et al.*, 2013). Os outros quatro estudos utilizaram a técnica de biópsia guiada por imagem além da aleatória, levando-se em consideração os achados da RNMMMP (Margel *et al.*, 2012; Hoeks *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2014; Marliere *et al.*, 2014). Em dois deles a técnica utilizada para guiar a biópsia confirmatória foi a de fusão com software específico (Hu *et al.*, 2014; Marliere *et al.*, 2014), em um deles a técnica utilizada foi a de fusão cognitiva com estimativa visual (Margel *et al.*, 2012) e no outro o direcionamento e a biópsia foram feitos direto no aparelho de ressonância (Hoeks *et al.*, 2014). As características de PSA, idade e volume prostático foram semelhantes nos diversos estudos e todos os pacientes incluídos tinham escore de Gleason ≤ 6 (Schoots *et al.*, 2015).

As lesões suspeitas à RNMMMP (aparelhos 1.5T e 3T) foram derivadas de pelo menos três parâmetros: tamanho em imagens ponderadas em T2, imagens de difusão e perfusão. A maioria dos estudos utilizou a escala de Likert para reportar as lesões suspeitas à RNMMMP, variando de 1-5, 1 sendo muito improvável e 5 muito provável. Outros utilizaram a escala de PI-RADS – Prostate Imaging-Reporting And Data System (Schoots *et al.*, 2015). Alguns grupos reportaram seus resultados de maneira dicotômica. Outros consideraram positivas as ressonâncias com ≥ 3 de 5 critérios presentes, exceto o de Hu *et al.* que definiu positividade naqueles com ≥ 2 de 5 (Hu *et al.*, 2014).

A grande maioria considerou como critério para reclassificação o aparecimento de fator 4 na biópsia, mas alguns grupos levaram também em consideração o aumento do número de fragmentos positivos na biópsia (≥ 3 fragmentos positivos), o tamanho total em milímetros da extensão linear de câncer em cada fragmento individual ($\geq 5\text{mm}$) e o aparecimento de qualquer fragmento com mais de 50% de acometimento (Guo *et al.*, 2015). Os três estudos que utilizaram como biópsia confirmatória apenas a aleatória padrão seguiram-se de resultados bastante díspares. De uma forma resumida, pode-se observar que em dois deles há uma grande proporção de pacientes com critérios para VA que se apresentam com lesão significativa à ressonância magnética, variando de 69 a 80% conforme demonstrado na tabela 3. Apenas o estudo de Vasarainen *et al.* destoa de todas as outras séries publicadas, uma vez que não mostrou nenhuma associação entre a aparência das lesões ponderadas em T2 ($p=0.273$) nem do coeficiente de difusão ($p=0.691$) e os achados de biópsia confirmatória ou descontinuação da VA (Vasarainen *et al.*, 2013).

O estudo de Margel *et al.* separou os pacientes em três grandes grupos, a saber, aqueles sem lesão detectável à ressonância, aqueles com lesão menor do que 1cm e por fim os que tinham lesão maior que 1cm (Margel *et al.*, 2012). Dos 23 pacientes que tiveram ressonância normal apenas 2 foram reclassificados e dos 24 pacientes com lesões menores que 1cm apenas 6 foram reclassificados, portanto com uma taxa de 17% de mudança em relação aos critérios de VA. Por outro lado, dos 13 pacientes com lesões superiores a 1cm, 10 foram reclassificados na biópsia subsequente, taxa de 77% de saída do seguimento em VA. A sensibilidade

da ressonância em prever reclassificação neste estudo foi de 0.56 (95%IC 0.31-0.81) e a especificidade foi de 0.95 (95%IC 0.82-0.99), com valores preditivos positivo e negativo de 83% (95%IC 73-93) e 81% (95% IC 71-91), respectivamente.

De todos os estudos descritos somente Hu et al. reportaram a relação entre o escore da RNMMP e a taxa de reclassificação. A reclassificação ocorreu em 27% (20/75) dos homens com um escore de 0-3, 45% (15/33) daqueles com escore 4 e 100% (6/6) dos homens com escore 5 à RNMMP. A síntese dos dados nos mostra que a probabilidade de se ter um exame de ressonância positivo dentre homens com critério para VA é de 70% (340/488; tabela 3). Após uma RNMMP positiva a taxa de reclassificação foi de 39% (115/298), maior que os 17% (18/107) com um estudo de RNMMP negativo. Se considerarmos somente os casos de biópsia guiada por imagem, a taxa de reclassificação após um estudo de RNMMP positivo foi de 47% (84/179), tabela 3.

O estudo em que encontramos a maior taxa de reclassificação foi o de Marliere et al. onde 59% dos pacientes foram reclassificados. Isso ocorreu muito provavelmente porque os autores incluíram como critério de reclassificação o tamanho da extensão de acometimento por câncer em cada fragmento individual retirado, informação semelhante à porcentagem de acometimento de cada fragmento (Marliere *et al.*, 2014). A alta positividade vista no estudo de Hoeks et al. pode ter sido devido ao fato de terem recebido pacientes já encaminhados para biópsia guiada (Hoeks *et al.*, 2014). Este foi também o estudo com menor taxa de reclassificação, pois os

pacientes foram selecionados para VA com base já nos resultados de RNMMMP prévia e biópsia guiada por ressonância (Hoeks et al., 2014).

A melhor técnica para realização da biópsia confirmatória ainda permanece em aberto, apesar das evidências mais recentes favorecerem a realização da mesma com o uso de software específico de fusão e não apenas por estimativa visual (Wysock et al., 2014; Guo et al., 2015). A biópsia confirmatória por fusão de imagem com uso de software específico parece ser melhor do que a técnica de fusão com estimativa visual para aquelas lesões prostáticas pequenas, especialmente para aquelas menores que 10 mm. Entretanto, o melhor estudo prospectivo que comparou as duas técnicas não demonstrou aumento significativo na detecção de câncer com a técnica de fusão e uso de software específico em relação à técnica de estimativa visual (Wysock et al., 2014).

Recentemente foram publicadas regras e parâmetros em consenso mundial para a realização e divulgação de dados referentes a estudos de ressonância e biópsias guiadas, conhecido como START, sigla em inglês “Standards on Reporting for MRI-Targeted biopsy studies of the prostate” (Moore et al., 2013). Infelizmente, poucos foram os trabalhos até o presente momento que seguiram esses critérios e nenhum estudo que utilizou a técnica de fusão por estimativa visual seguiu essa padronização (Margel et al., 2012).

Depreende-se de toda explanação acima que a capacidade da ressonância multiparamétrica de próstata em prever os resultados da biópsia confirmatória guiada por técnica de estimativa visual permanece em aberto. A maioria dos trabalhos que nos antecederam apresentaram falhas

tanto no que se refere ao pequeno número de pacientes incluídos como na metodologia de estudo, falta de padronização na leitura dos achados da ressonância, ausência de tabulação cruzada e falta de padronização segundo os critérios START (Margel *et al.*, 2012; Hoeks *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2014; Marliere *et al.*, 2014).

2. Objetivos

2.1 Primário

- O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da ressonância nuclear multiparamétrica de próstata (RNMMP) e da biópsia transretal realizada com fusão de imagem e estimativa visual na estratificação precoce dos pacientes em vigilância ativa.

2.2 Secundários

- Avaliar outras possíveis variáveis independentes preditivas de reclassificação após realização de biópsia confirmatória em pacientes com câncer de próstata de baixo risco admitidos para VA;
- Avaliar as diferentes taxas de detecção de câncer clinicamente significativo entregues pelas biópsias aleatória e guiada individualmente, mediante tabulação cruzada dos pacientes com câncer de próstata de baixo risco submetidos a ambas.

3. Material e Métodos

3.1 Pacientes

O presente estudo incluiu análise retrospectiva de pacientes com diagnóstico de câncer de próstata de baixo risco, candidatos a VA, admitidos de forma prospectiva e consecutiva ao nosso serviço de março de 2014 a janeiro de 2016.

Os critérios de inclusão compreenderam ser portador de biópsia de próstata realizada na rede pública de saúde com no mínimo 12 fragmentos e com até 6 meses da data de admissão ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP); ter realizado revisão das lâminas por patologista de nosso serviço dedicado ao estudo de patologia prostática; escore de Gleason menor ou igual a 6; PSA sérico $\leq 10,0$ ng/mL; ≤ 3 fragmentos positivos; $\leq 50\%$ de acometimento de cada fragmentos isoladamente; estágio clínico ao toque T1c ou até T2a; expectativa de vida estimada superior a 5 anos. Utilizou-se o índice de comorbidades de Charlson para essa avaliação (Albertsen *et al.*, 2011).

Foram excluídos os pacientes submetidos a cirurgia prostática prévia ou tratamento hormonal prévio, com contraindicação para realização da ressonância magnética com contraste paramagnético e/ou da Bx-USTR (apêndice 2), pacientes incapazes de tolerar a RMMP ou a Bx-USTR, aqueles com história de biópsia de próstata nos últimos 3 meses com a finalidade de evitar que hemorragias ou artefatos decorrentes do procedimento prévio pudesse interferir na análise das imagens deste estudo, e pacientes com índice de Charlson maior que 2.

3.2 Ressonância nuclear magnética multiparamétrica de próstata

Todos os pacientes admitidos ao serviço com diagnóstico de câncer de próstata de baixo risco foram submetidos a estudo de RNMMP com intervalo de no mínimo 6 semanas da biópsia inicial, para minimizar artefatos, em aparelhos de 3 Tesla (Signa HDx 3T, GE Healthcare, Milwaukee, EUA). Os parâmetros técnicos e as sequências de imagem foram as mesmas já estabelecidas na rotina da instituição, estando em concordância com as recomendações atuais para obtenção de um exame otimizado: imagens da próstata ponderadas em T2 de alta resolução nos planos axial, coronal e sagital; sequência volumétrica da próstata ponderadas em T1 no plano axial, obtidas antes e após a injeção de meio de contraste paramagnético; e sequências funcionais de perfusão e difusão (Villeirs *et al.*, 2011).

Um único radiologista da instituição com experiência de mais de 10 anos em leitura de RNMMP revisou todas as imagens com o objetivo de evitar a variação inter observador. Os resultados da biópsia aleatória inicial e da revisão das lâminas não lhe foram revelados. O critério utilizado para classificação das imagens e identificação das áreas suspeitas para câncer foi o de PI-RADS, com o intuito de padronizar a leitura das mesmas (Hamoen *et al.*, 2015). Cada área suspeita para câncer recebeu uma nota para probabilidade de câncer clinicamente significante, 1 muito improvável, 2 improvável, 3 indeterminado, 4 provável e 5 muito provável. Subsequentemente um escore global foi dado ao exame de cada paciente, baseado na área suspeita de maior nota.

3.3 Biópsias prostáticas

Após a realização da RNMMP, as áreas suspeitas para câncer foram reportadas em laudo para orientar a biópsia transretal em até 90 dias da ressonância. Todos os pacientes foram submetidos inicialmente à biópsia aleatória guiada por ultrassom transretal (Bxa-USTR) por um único médico radiologista com 10 anos de experiência neste procedimento, utilizando sempre o mesmo tamanho de agulha de 18-gauge, os mesmos modelos de probe de biópsia endorretal e aparelho de ultrassonografia (iU22 Ultrasound System, Philips, Bothell, Washington, USA). Inicialmente, o radiologista responsável pela biópsia coletou de forma sistemática 12 fragmentos da próstata, seguindo o protocolo adotado habitualmente pela instituição e estando cego para as informações da RNMMP. Logo depois, após ter acesso ao laudo da RNMMP, cada área suspeita para câncer com grau igual ou superior a 2 pela escala PI-RADS foi amostrada com pelo menos dois fragmentos, utilizando-se também a ultrassonografia transretal mediante técnica de estimativa visual (Bxg-RNM). Os pacientes portadores somente de lesões PI-RADS 1 foram submetidos à retirada de pelo menos mais dois fragmentos adicionais aleatórios de forma que o número total de fragmentos retirados não fosse diferente daqueles com lesões suspeitas para câncer. Cada fragmento retirado foi devidamente identificado quanto ao paciente de origem, localização na próstata e se foi aleatório ou guiado. Além disso, eles foram numerados de acordo com sua ordem de aquisição. Essas informações permitiram a análise comparativa entre os resultados

histopatológicos e radiológicos, bem como entre os resultados da amostragem com e sem direcionamento por ressonância. O mesmo patologista responsável pela revisão inicial das biópsias externas realizou a leitura das biópsias confirmatórias, também de maneira cega aos resultados das revisões.

3.4 Critérios de reclassificação

O principal desfecho do estudo foi a ocorrência de reclassificação após biópsia confirmatória. Consideramos reclassificação sempre que a biópsia confirmatória apresentou câncer clinicamente significativo (CCS), assim definido: aparecimento de qualquer fragmento com escore de Gleason ≥ 4 e/ou > 3 fragmentos positivos para câncer e/ou qualquer fragmento com $\geq 50\%$ de acometimento.

3.5 Análise dos resultados e estatística

As características demográficas foram reportadas mediante estatística descritiva. As lesões com baixo e alto índices de suspeição para CCS foram confrontadas com as biópsias confirmatórias para avaliação da capacidade da RNMMP em prever a chance de reclassificação mediante cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Realizamos regressão logística para as análises uni e multivariada com objetivo de estudar a associação de possíveis parâmetros preditores de reclassificação na biópsia confirmatória, a saber: idade, PSA inicial, número de fragmentos positivos para câncer na biópsia inicial, densidade de PSA e nota dada às áreas suspeitas para câncer pela classificação de PI-RADS na RNMMP. Duas análises diferentes foram realizadas: a primeira incluindo todos os pacientes independentemente da densidade de PSA, para estudá-la como um fator preditivo de reclassificação; a segunda incluindo somente os pacientes com densidade de PSA < 0.15 ng/mL.

Como a probabilidade de reclassificação parece ser semelhante entre pacientes com notas de 1-3 e naqueles com notas de 4-5, conforme demonstrado previamente (Schoots *et al.*, 2015), optamos por combinar os pacientes em dois grandes grupos para efeito de comparação: grupo de baixo risco para CCS (pacientes com notas de 1-3 pelo PI-RADS) e grupo de alto risco para CCS (pacientes com notas de 4-5 pelo PI-RADS).

Realizamos por fim, condizente com as recomendações do consenso START, uma tabulação cruzada entre detecção de câncer de próstata clinicamente significativo e insignificante pelas biópsias aleatória ou guiada por imagem, nos pacientes submetidos a ambas. As análises estatísticas foram realizadas através do *software* SPSS v22.11 para Windows (SPSS Inc., Chicago, EUA). Um valor de p inferior ou igual a 0,05 foi considerado para rejeição da hipótese de nulidade.

4. Resultados

Um total de 145 pacientes foram prospectivamente admitidos ao nosso programa de VA de março de 2014 a janeiro de 2016. Oito deles foram inicialmente excluídos, três por terem utilizado terapia hormonal prévia, três por cirurgia endoscópica de próstata e dois por neoplasia metastática de outro tumor primário (figura 1). As 137 biópsias de próstata remanescentes foram revistas por um único patologista de próstata, conforme descrito acima. Trinta e dois pacientes (23%) deixaram de preencher os critérios adotados para vigilância após essa revisão institucional, resultando em 105 pacientes para análise final (figura 1).

Figura 1- Fluxograma dos resultados do estudo

As características descritivas dos 105 pacientes submetidos à RNMMP e biópsia confirmatória subsequente estão resumidas na tabela 4. As medianas de idade, PSA e volume prostático foram 67 anos, 7.5ng/mL e 53 cc, respectivamente. A mediana da densidade do PSA foi de 0.11 ng/mL por cc, mas chegou até a 0.28ng/mL por cc. A maioria dos pacientes tinha 2 ou 3 fragmentos positivos para câncer na biópsia inicial, 80 (76.2%).

Tabela 4- Características demográficas dos 105 pacientes submetido à RNMMP e bx-USGTR confirmatória

Idade – mediana (intervalo)	67 (48-81)
PSA ng/mL – mediana (intervalo)	7.5 (1.2 – 10.0)
Volume prostático – mediana RNM cc (intervalo)	53 (20-123)
Densidade de PSA ng/mL por cc (intervalo)	0.11 (0.04 – 0.28)
Nº (%) frag. pos. biópsia inicial	
1+/12	25 (23.8%)
2+/12	48 (45.7%)
3+/12	32 (30.5%)
Média de fragmentos da biópsia confirmatória (intervalo)	15 (14-18)

RNM: ressonância nuclear magnética; cc: centímetros cúbicos; frag: fragmentos; pos: positivos

Dos 105 pacientes analisados, 42 (40%) foram classificados como tendo lesões de nota 1-3 de PI-RADS na RNMMP e 63 (60%) pacientes tiveram lesão PI-RADS 4-5. Não houve alvos discerníveis para biópsia guiada em 18 pacientes (PI-RADS 1), os quais foram submetidos a pelo menos dois

fragmentos aleatórios adicionais além dos 12 sistemáticos já retirados de rotina em biópsias aleatórias. No total, 87 pacientes foram submetidos a biópsia guiada de fusão por método de estimativa visual.

A mediana de fragmentos retirados na biópsia confirmatória foi de 15 (14-18), consistindo sempre de 12 fragmentos sistemáticos aleatórios e de 2 a 6 fragmentos guiados por técnica de fusão visual naqueles com lesões identificáveis (PI-RADS 2-5), e de 2 a 4 fragmentos randômicos naqueles sem lesões identificáveis.

Dentre os 63 pacientes com alta suspeição para CCS na RNMMMP (PI-RADS 4-5) 54 (85.71%) foram reclassificados na biópsia confirmatória ao passo que dentre os 42 com lesões de baixa suspeição (PI-RADS 1-3), 4 (9.5%) foram reclassificados (figura 2).

Figura 2- Fluxograma dos resultados do estudo após realização da RNMMMP e Bx-USGTR confirmatória

A taxa de reclassificação nos pacientes com PI-RADS 1,2,3,4 e 5 foi de 0%, 23.1%, 9.1%, 74.5% e 100%, respectivamente (tabela 5). Importante notar que nenhum paciente com PI-RADS 1 foi reclassificado na biópsia confirmatória ao passo que todos àqueles com PI-RADS 5 demonstraram doença de próstata clinicamente significativa na biópsia confirmatória.

Tabela 5- Taxas individuais de reclassificação de risco em relação à RNMMP de pacientes em vigilância ativa.

PI-RADS	RECLASSIFICAÇÃO			
	Não		Sim	
	Nº	%	Nº	%
1	18	100	0	0
2	10	76.9	3	23.1
3	10	90.9	1	9.1
4	12	25.5	35	74.5
5	0	0	16	100

RNMMP: ressonância nuclear magnética multiparamétrica de próstata; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting And Data System

No geral, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da RNMMP em prever a reclassificação na biópsia confirmatória

foram de 92.7%, 76%, 81% e 90.5%, respectivamente. Dentre os homens reclassificados, 47 (44.8%) foram reclassificados por conta de aparecimento de Gleason 7 ou mais, 11(10.4%) por aparecimento de três ou mais fragmentos positivos e/ou mais de 50% de comprometimento de cada fragmento (tabela 6).

Tabela 6- Motivos para reclassificação em 105 homens submetidos à RNMMMP seguida de Bx-USGTR confirmatória

Critério de reclassificação	Nº de pacientes	% total
Gleason 3+4	34	32.38
Gleason 4+3	11	10.47
Gleason ≥ 8	2	1.9
>50% de envolvimento de qualquer fragmento	0	0
> 3 fragmentos positivos	8	7.61
>50% de envolvimento do fragmento e > 3 fragmentos positivos	3	2.8
TOTAL	58	55.23

RNMMMP: ressonância nuclear magnética multiparamétrica de próstata; Bx-USGTR: biópsia de próstata guiada por ultrassom transretal.

A análise univariada mostrou que somente três variáveis estiveram relacionadas e foram preditivas de reclassificação na biópsia confirmatória, a saber, o número de fragmentos positivos para câncer na biópsia de admissão ao programa, a densidade do PSA e a presença de lesões com grande suspeição (PI-RADS 4-5) para câncer à RNMMP (tabela 7). Estes fatores significativos na análise univariada foram considerados para análise multivariada, onde permaneceram significativos apenas a densidade de PSA e a RNMMP com alta suspeição para neoplasia significativa (PI-RADS 4-5) (tabela 8).

Tabela 7- Análise univariada de variáveis selecionadas para ocorrência de reclassificação à biópsia confirmatória

VARIÁVEL	ANÁLISE UNIVARIADA (valor de p)
Nº fragmentos bx inicial	0.013
Idade	0.42
PSA (ng/mL)	0.97
Densidade de PSA (ng/mL por cc)	0.005
RNMMP PI-RADS 4-5	0.001

RNMMP: ressonância nuclear magnética multiparamétrica de próstata; bx: biópsia; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting And Data System

Tabela 8- Análise multivariada de variáveis selecionadas para ocorrência de reclassificação à biópsia confirmatória.

VARIÁVEL	ANÁLISE MULTIVARIADA (P <0.05)
RNMMP PI-RADS 4-5	0.001
Densidade de PSA (ng/mL por cc)	0.005
Nº fragmentos Bx inicial	0.961

RNMMP: ressonância nuclear magnética multiparamétrica de próstata; BX: biópsia; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting And Data System

Uma análise separada foi realizada incluindo somente os pacientes com densidade de PSA < 0.15 ng/mL, na qual 84 pacientes foram incluídos. A taxa de reclassificação em pacientes com lesões PI-RADS 1,2,3,4 e 5 foi 0% (0/17), 9.1% (1/11) 11.1% (1/9), 73% (27/37) e 100% (10/10), respectivamente. No geral, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da RNMMP em prever a reclassificação na biópsia confirmatória foram de 94.8%, 77.7%, 78.7% e 94.5%, respectivamente. De forma semelhante à análise que incluiu todos os pacientes, a análise multivariada incluindo esses 84 pacientes mostrou que somente a densidade de PSA (p: 0.014) e a presença de lesões com grande suspeição (PI-RADS 4-5) para câncer à RNMMP (p: 0.001) foram preditivos de reclassificação na biópsia confirmatória.

Pacientes com PI-RADS 3 que não foram reclassificados tiveram uma mediana de volume prostático de 52.5 (31 – 110) mL, e mediana de densidade de PSA de 0.1 (0.09 – 0.28) ng/mL. A mediana do tamanho das

lesões identificadas à ressonância foi de 5 (4 – 13) mm. Três lesões (3/10) estavam localizadas no quadrante anterior e uma na zona de transição (1/10).

Um total de 25.5% (12/47) dos pacientes com lesões PI-RADS 4 não foram reclassificados. Em dois deles as lesões estavam localizadas no quadrante anterior da próstata e em um na zona de transição. A mediana de tamanho prostático foi de 81 (43 – 145) mL, mediana do tamanho das lesões 10 (6 – 13) mm e a mediana de densidade de PSA foi 0.07 (0.06 – 0.16).

Foi realizada uma tabulação cruzada dos casos de câncer insignificante versus significativo de acordo com os critérios START. Oitenta e sete pacientes foram submetidos aos dois tipos de Bx-USGTR, a guiada e a aleatória (ou sistemática). A RNMMMP identificou nódulos suspeitos para CCS em regiões distantes dos fragmentos previamente positivos em 46 deles. A taxa de detecção de câncer significativo na biópsia confirmatória foi de 39/87 (44.8%) e 49/87(56.32%) para Bxa-USGTR e BXg-USGTR, respectivamente. As biópsias aleatória e sistemática foram concordantes em 34 casos de câncer significativo. A Bxg-USGTR detectou câncer significativo em 15 pacientes classificados como sem câncer (4 doentes) ou como portadores de câncer insignificante (11 doentes) pela Bxa-USGTR. Por outro lado, a Bxa-USGTR detectou 5 casos de câncer significativo classificados como sem câncer (2 doentes) ou com câncer insignificante (3 doentes) pela Bxg-USGTR (tabela 09).

Tabela 09- Tabulação cruzada da biópsia confirmatória aleatória e guiada em 87 homens com câncer de próstata de baixo risco em vigilância ativa.

	Biópsia aleatória sistemática		
Biópsia guiada	Sem câncer	Câncer insignificante	Câncer significativo
Sem câncer	14	6	2
Câncer insignificante	3	10	3
Câncer significativo	4	11	34

5. Discussão

A vigilância ativa é uma alternativa para pacientes admitidos por câncer de próstata de baixo risco (Klotz *et al.*, 2010). Os protocolos atuais combinam o estágio clínico T, o antígeno prostático específico, a densidade de PSA, o escore de Gleason, o número de fragmentos positivos na biópsia e a quantidade de tecido maligno em cada fragmento retirado para selecionar pacientes com câncer clinicamente insignificante para seguimento (Van Den Bergh *et al.*, 2014).

Existem diversos critérios para a definição de câncer de próstata insignificante, sendo que os divulgados por Epstein são os mais comumente utilizados tanto na prática clínica como para a confecção dos artigos científicos em vigilância ativa (Epstein *et al.*, 1994). Estes autores notaram que alguns parâmetros da biópsia (ausência de grau 4 de Gleason, até dois fragmentos envolvidos por câncer e não mais do que 50% de acometimento de cada fragmento individual) eram preditivos de achados de baixo risco em espécimes de prostatectomia radical. Posteriormente, diversos grupos importantes passaram a utilizar a densidade de PSA como fator preditivo de aumento do grau ou do estágio no anatomopatológico final de pacientes que preenchiam critérios para vigilância, mas que foram submetidos a prostatectomia radical (Tosoian *et al.*, 2011). Atualmente alguns grupos utilizam o limite de densidade de PSA de 0.15 para aceitar pacientes para vigilância ativa ao passo que outros utilizam o limite de 0.20, sob a constatação de que valores superiores aos descritos se correlacionam positivamente com uma maior chance de reclassificação de risco após tratamento definitivo (Dall'era *et al.*, 2012).

De forma semelhante, grande parte dos artigos na literatura considera que o número máximo de fragmentos positivos para câncer admissíveis para selecionar pacientes para vigilância seja de no máximo dois naqueles casos em que 12 fragmentos foram retirados (tabela 1). Além disso, a maioria considera apenas pacientes com escore de Gleason ≤ 6 e com máximo de acometimento de cada fragmento individual $< 50\%$. Exceção importante à essa regra foi o trabalho do grupo canadense chefiado por Klotz, talvez o mais importante pelo tamanho da casuística e pelo tempo de seguimento (Klotz *et al.*, 2010). Os pacientes com mais de 70 anos dessa série (30% do total) foram aceitos para vigilância, mesmo com valores de PSA de até 15ng/mL e com grau 4 de Gleason na biópsia, com ótimos resultados a médio e longo prazos.

No presente estudo optamos por realizar duas análises para avaliar a relação da densidade de PSA e da RNMP com os achados da biópsia confirmatória. A primeira incluiu todos os pacientes, independentemente de suas densidades de PSA, e mostrou que tanto a densidade de PSA quanto a RNMP foram fatores preditivos independentes de reclassificação na biópsia confirmatória. A segunda análise incluiu somente os pacientes com densidade de PSA < 0.15 ng/mL, pois reconhecemos que incluir pacientes com densidade elevada poderia superestimar a utilidade da biópsia de fusão guiada por imagem e estimativa visual. Nesta segunda análise, novamente encontramos que a densidade de PSA e a RNMP foram fatores preditivos independentes para reclassificação. Entretanto, não houve mudança significativa nas taxas de reclassificação, exceto dentre os pacientes com PI-RADS 2, cuja taxa de reclassificação passou de 23.1% para 9.1%. De forma

semelhante, não houve mudanças significativas na sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da RNMMMP em prever a reclassificação na biópsia confirmatória.

A questão do número de fragmentos como critério de elegibilidade para vigilância ativa é extremamente controversa (Conti *et al.*, 2009). Embora a maior parte dos grupos considere aceitável a inclusão de pacientes com até dois fragmentos positivos, outros aceitam um maior número de fragmentos desde que o PSA esteja abaixo de 10ng/mL (tabela 1). Em nossa análise o número de fragmentos na biópsia inicial de admissão (e após revisão interna) foi um fator significativo preditivo para reclassificação na biópsia confirmatória pela análise univariada (tabela 7), mas não se manteve significativo após análise multivariada (tabela 8), quando levamos em consideração a densidade de PSA e o PI-RADS da RNMMMP conjuntamente. Sugerimos, portanto, que o número de fragmentos aceitos como critério de inclusão possa ser superior a dois como inicialmente preconizado por outros grupos (tabela 1), muito embora ainda permaneça em discussão qual seria esse limite de fragmentos positivos para selecionar pacientes para vigilância ativa, desde que os outros parâmetros permaneçam favoráveis. Haverá sempre uma troca entre deixar de diagnosticar possíveis casos com câncer mais agressivos se utilizarmos os critérios menos estritos, ao passo que podemos incorrer no problema de deixar de oferecer vigilância para muitos pacientes se utilizarmos os critérios mais seletivos.

O que se percebe é que existe uma necessidade marcante por novas ferramentas capazes de identificar quem são os pacientes portadores de neoplasia de próstata insignificante e que poderiam ser apenas seguidos em

vigilância sem a necessidade de tratamentos radicais, que comumente associam-se a sequelas significativas (Van Den Bergh *et al.*, 2014).

A ressonância nuclear magnética multiparamétrica de próstata é uma das ferramentas mais estudadas e utilizadas na atualidade para a avaliação de potenciais candidatos a vigilância ativa (Van Den Bergh *et al.*, 2014). As técnicas de aquisição de imagem, assim como as diferentes sequências utilizadas têm evoluído significativamente ao longo dos últimos anos, acrescentando muito em termos de melhora de acurácia na identificação de lesões prostáticas clinicamente significativas (Villeirs *et al.*, 2011).

A análise cumulativa dos estudos de espécimes prostáticos em pacientes submetidos a ressonância prévia mostra que até 73% dos pacientes submetidos a prostatectomia radical e que tinham critérios de baixo risco apresentavam exame positivo no pré-operatório (963/1326). O aumento de grau no anatomopatológico final em relação à biópsia inicial ocorreu em 43% dos casos com lesão à RNMMP (291/677), maior que os 27% (78/293) encontrados nos pacientes com exame de imagem negativo. Casos desfavoráveis, clinicamente significativos, ocorreram em 51% (157/305) dos pacientes com RNMMP positiva, ao passo que isso ocorreu em 13% (6/48) dos pacientes sem lesões suspeitas à RNMMP (Schoots *et al.*, 2015).

Não se pode negar a relevância deste método na avaliação e estratificação de risco em pacientes com câncer de próstata. Passou-se então a estudar a RNMMP como instrumento preditivo dos resultados da biópsia confirmatória em candidatos a vigilância ativa, uma vez que os critérios clínicos isolados são falhos, conforme discutido anteriormente. Além disso, o uso da RNMPP propiciou o advento de uma nova forma de se

realizar a biópsia confirmatória em pacientes admitidos para VA, uma vez que até então somente a biópsia sistemática aleatória era realizada: a biópsia guiada pelos achados do exame de RNMMP, com amostragem específica das regiões mais suspeitas para neoplasia significativa.

As séries foram surgindo de maneira errática, acompanhando o refinamento das técnicas de aquisição de imagem e com maneiras não padronizadas para a apresentação dos resultados tanto de imagem como da biópsia guiada. Em 2013 um painel composto por 23 especialistas em urologia, patologia prostática, biópsia transretal guiada por achados de RNMMP e radiologistas familiarizados com a leitura de imagens da próstata reuniram-se com o intuito de padronizar a maneira de leitura a ser utilizada para os estudos de RNMMP, assim como a forma de apresentar os resultados em estudos de biópsia guiada pelos achados do exame de imagem, conhecido como START (Moore *et al.*, 2013).

O objetivo principal foi melhorar a qualidade das evidências disponíveis, permitir a comparação entre os diferentes estudos e permitir meta-análises futuras.

Ficou definida como biópsia guiada por RNMMP toda técnica de biópsia de próstata onde um exame de ressonância foi utilizado para determinar a localização de áreas suspeitas antes da realização da biópsia. O registro da imagem da RNMMP se faz necessário de forma a permitir o pareamento das áreas alvo com a imagem em tempo real da próstata durante o procedimento de realização da biópsia. Esse pareamento pode ser feito por software específico, conhecido por técnica de fusão ou mediante estimativa visual apenas, que foi a técnica utilizada por nós neste trabalho. A análise

dos resultados deve conter alguns parâmetros mínimos de qualidade, a saber: utilização de métodos de leitura da RNMMP consagrados, de maneira a deixar claro o que foi considerado como alvo, como área suspeita para câncer clinicamente significativo; o número de homens que apresentaram RNMMP com lesões suspeitas e o número que foi submetido a biópsia guiada por imagem; o uso de uma medida (média ou mediana) do número de fragmentos guiados retirados por próstata ou por lesão e o número de fragmentos retirados na biópsia aleatória sistemática; o número de homens diagnosticados com câncer clinicamente significativo pelos fragmentos retirados na biópsia aleatória isoladamente e àqueles diagnosticados pela biópsia guiada e realização de tabulação cruzada desses resultados.

Nossos resultados são condizentes com os critérios START e poucos trabalhos na literatura incluíram pacientes prospectivamente, seguindo à risca as regras preconizadas deste consenso. Os três primeiros trabalhos descritos na tabela 3 não utilizaram a técnica guiada por exame de RNMMP e apenas compararam os resultados da biópsia confirmatória aleatória com as leituras dos exames de ressonância realizados previamente.

Outro problema encontrado nessas séries é que o método de leitura de imagem para a identificação de áreas suspeitas para neoplasia significativa na RNMMP não foi padronizado, tendo-se utilizado escalas arbitrárias não validadas (Fradet *et al.*, 2010; Bonekamp *et al.*, 2013; Vasarainen *et al.*, 2013). Todos os nossos pacientes foram submetidos a leitura padronizada por um único médico radiologista, cego aos resultados da biópsia inicial de admissão, utilizando-se os critérios PI-RADS previamente descritos e validados (Hamoen *et al.*, 2015).

Mesmo trabalhos mais recentes e com desenho semelhante ao nosso, em que se utilizou a técnica de fusão cognitiva para guiar a biópsia pelos resultados da RNMMP, deixaram de utilizar métodos padronizados de leitura das imagens (Margel *et al.*, 2012). Além desta limitação, esse último trabalho envolveu apenas 60 pacientes, somente 34 deles portadores de ressonância suspeita (tabela 3). Marliere *et al.*, utilizando método de fusão por software específico (Esaote), observou uma taxa de reclassificação de 79% dentre os pacientes com exame de ressonância suspeito para neoplasia de alto grau (tabela 3). Por sua vez, Hu *et al.* utilizando outro método de fusão por software (Artemis), mostrou taxa de reclassificação bastante inferior para pacientes com exame de ressonância considerado positivo 35/91 (38%). Acredita-se que essa diferença importante tenha ocorrido pelo fato de que nesse último estudo foram considerados positivos exames com PI-RADS ≥ 2 à RNMMP ao passo que Marliere *et al.* utilizaram como positividade exames com notas ≥ 3 à RNMMP. Muito provavelmente muitos exames considerados positivos por Hu. *et al* na verdade representavam lesões com baixo índice de suspeição para doença clinicamente significativa.

Consideramos como positivos em nosso estudo apenas exames com lesões provavelmente suspeitas para lesões de alto grau ou muito provavelmente suspeitas, PI-RADS 4 e 5, respectivamente. Portanto, nossa taxa de positividade nos exames de RNMMP foi de 60% (63/105), inferior à da maioria dos estudos (tabela 3). Por outro lado, dentre aqueles com exames positivos houve uma elevada taxa de reclassificação, 85% (54/63), conforme demonstrado na figura 2.

Um dos poucos estudos a relatar a taxa de reclassificação com base nos resultados de leitura da RNMMP foi o de Hu et al. Reclassificação ocorreu em 27% dos pacientes com índice 0-3, 46.9% naqueles com valor 4 e em 100% dos pacientes com índice 5. Dos homens reclassificados, 23% foi devido ao aparecimento de grau 4 e 13.3% por um aumento do número de fragmentos positivos (Hu et al., 2014). Em nosso estudo, 32.2% dos pacientes com PI-RADS 0-3 foram reclassificados, 74.5% naqueles com valor 4 e 100% dos doentes com índice 5 (tabela 5). Em nossos casos, 44.75% foram reclassificados por conta de Gleason ≥ 7 e apenas 10.41% foram reclassificado por $>50\%$ de envolvimento do fragmento e/ou > 3 fragmentos positivos.

Analisando-se a literatura percebe-se que as taxas de reclassificação variaram de 17.9% (Margel et al., 2012) a 36% (Hu et al., 2014). Jeldres et al. encontraram 26.25% de reclassificação para Gleason 7 em homens que preenchiam critérios de Epstein para VA e 8.3% deles não tinham doença confinada à próstata. Em uma série semelhante da Cleveland Clinic Lee et al, observaram 40% de reclassificação para Gleason 7 e 8 % de doença não - órgão confinada entre pacientes que preenchiam os critérios de Epstein para VA (Lee et al., 2010), mais condizente com os resultados de nossa série.

Nossa taxa de reclassificação foi particularmente elevada (55.23%) e aventamos algumas possibilidades para o ocorrido. A primeira hipótese é de que nossa amostra englobou pacientes com uma probabilidade maior de doença mais agressiva, haja visto que não determinamos um limite de densidade de PSA para admissão ao programa. Sabidamente, a densidade de PSA é fator independente para reclassificação na biópsia confirmatória em

quase todas as séries estudadas, inclusive a nossa. A proporção de pacientes com PI-RADS 4 e 5 foi bastante elevada (60%), indicativo de doença clinicamente significativa. Por último, a qualidade da biópsia realizada fora de um centro de excelência pode deixar muito a desejar. Mesmo que um único patologista tenha revisado todas as lâminas, não se pode afirmar com certeza que os fragmentos que recebemos para revisão tenham sido provenientes de uma biópsia feita com qualidade fora de centros acadêmicos. Isso pode ter levado a uma subestimação de risco, ou seja, pode ser que recebemos casos com aparente risco favorável mas que na realidade não refletiam adequadamente a natureza do tumor.

Em nosso estudo a taxa de reclassificação foi particularmente mais elevada em pacientes PI-RADS 2, e portanto, com baixa suspeição para CCS, do que naqueles com PI-RADS 3. Hu et al reportaram uma taxa de reclassificação de 29% para pacientes com índice 2 à RNMMMP (Hu *et al.*, 2014). Por outro lado Hoeks et al obtiveram um valor preditivo negativo de 84% para detecção de CCS quando agruparam pacientes com PI-RADS 1 e 2 (Hoeks *et al.*, 2014). Dentre 13 pacientes com PI-RADS 2, três foram reclassificados em nossa série. Acreditamos que essa taxa tenha sido particularmente elevada, pois inicialmente não restringimos a análise àqueles pacientes com densidade de PSA < 0.15 ng/mL. Quando o fizemos, somente 1 dentre 11 pacientes foram reclassificados.

Por outro lado, reportamos uma das menores taxas de reclassificação da literatura dentre pacientes com lesões PI-RADS 3 à RNMMMP (Margel *et al.*, 2012; Hoeks *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2014; Marliere *et al.*, 2014). Dentre os pacientes que apresentaram lesões PI-RADS 3 em

nossa série, em 27% (3/11) deles as lesões estavam localizadas no quadrante anterior ou na zona de transição prostática. Além disso, a mediana do tamanho das lesões nesse grupo de pacientes foi de 5mm. Acreditamos que essas razões podem ter sido responsáveis por nossa baixa taxa de reclassificação neste grupo específico de pacientes, uma vez que essas lesões poder ter sido tecnicamente mais difíceis de amostrar.

A taxa de reclassificação dentre os pacientes com PI-RADS 4 em nosso grupo foi, por sua vez, uma das maiores reportadas na literatura e não houve mudança significativa da mesma quando excluímos da análise os pacientes com densidade de PSA > 0.15 (Margel *et al.*, 2012; Hoeks *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2014; Marliere *et al.*, 2014). Entretanto, 25.5% (12/47) dos pacientes com lesões PI-RADS 4, altamente sugestivas de CCS, não foram reclassificados na biópsia confirmatória. Interessante notar que em três desses doze doentes as lesões se encontravam no quadrante anterior ou zona de transição. Em todos os outros não reclassificados dentro desse grupo as lesões eram menores que 10mm de diâmetro, a mediana de tamanho prostático foi de 81 cc e a densidade de PSA foi baixa. Novamente aqui a combinação desses fatores pode ter resultado numa baixa taxa de reclassificação, pois essas lesões podem ter sido mais difíceis de amostrar quando da realização da biópsia confirmatória.

Os valores de sensibilidade e especificidade da RNMMP em prever o resultado da biópsia confirmatória variam muito dentre as séries. As mais antigas não utilizaram nenhuma técnica pra guiar a biópsia confirmatória. Fradet *et al.* obtiveram 93% e 42% de sensibilidade e especificidade, respectivamente (Fradet *et al.*, 2010). Bonekamp *et al.*, por sua vez,

encontraram valores menores de sensibilidade (50%), mas excelentes resultados de especificidade (90%) (Bonekamp *et al.*, 2013). Os dados de Vasarainen *et al.* são os que destoam de toda a literatura, com taxas de 52% e 51%, respectivamente, para sensibilidade e especificidade (Vasarainen *et al.*, 2013). No estudo canadense que utilizou técnica de fusão visual cognitiva, semelhante à realizada por nós, os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram de 55%, 95%, 83% e 81%, respectivamente (Margel *et al.*, 2012). Vale ressaltar novamente as limitações significativas desse trabalho, que não utilizou escala clara de leitura da RNMMP, incluiu um número limitado de pacientes e não seguiu os padrões START em sua metodologia (tabela 3).

Marliere *et al.*, utilizando técnica de fusão por software específico, encontraram elevados valores preditivos positivo e negativo, a saber, 79% e 70.5%, respectivamente. Infelizmente esse trabalho também incluiu número pequeno de pacientes, pois é prática frequente na França a realização de RNMMP antes da biópsia inicial de admissão. Além disso, outra limitação importante foi o fato de que os doentes provinham de diversos centros, sem nenhuma revisão interna das lâminas dos casos admitidos ao protocolo (Marliere *et al.*, 2014). A técnica descrita por Hoeks *et al.* foi a de realização da RNMMP e da biópsia guiada no mesmo aparelho sem a utilização de software de fusão ou de ultrassom transretal (Hoeks *et al.*, 2014). Trata-se de técnica de elevado custo e de difícil acesso mesmo em países desenvolvidos e, portanto, de difícil reprodução e utilidade prática. No geral seus resultados mostraram que escores de 1-2 na RNMMP tem um VPN de 84% (38/45) para detecção de qualquer tipo de câncer e de 100% (45/45) para a detecção de

grau 4 ou 5 de Gleason na biópsia guiada confirmatória. Os escores PI-RADS 4-5 na RNMMP, por sua vez, tiveram sensibilidade de 75% (36/48) e 92% (11/12) para detecção de grau 4 e 5 de Gleason na biópsia confirmatória, respectivamente.

Em nossos resultados obtivemos sensibilidade e VPN elevados de 92.7% e 90.5%, respectivamente. A nosso ver esse é um dado particularmente importante e de utilidade prática, pois em pacientes em vigilância portadores de RNMMP com escores de PI-RADS baixos a chance de reclassificação é muito pequena. Apenas 4 casos sofreram reclassificação em nossa série quando os valores de PI-RADS foram de 1-3 (figura 2), sendo que dois deles por Gleason 7 de baixo volume e os outros dois por aumento do número de fragmentos com Gleason 6 (tabela 6).

Aliado aos bons resultados de Klotz et al. em pacientes com Gleason 7 em vigilância e aos dados recentes de Reese et al, onde os pacientes que sofreram aumento de volume de doença Gleason 6 (aumento do número de fragmentos na biópsia confirmatória) não tiveram desfecho desfavorável, poderíamos afirmar com tranquilidade que resultados de PI-RADS baixos (1-3) nos permitem excluir doença de alta agressividade (Klotz *et al.*, 2010; Reese *et al.*, 2013). No entanto, apesar de muito se discutir a possibilidade da RNMMP substituir a realização da biópsia confirmatória nesse cenário que acabamos de descrever, essa pergunta somente poderia ser respondida com grau maior de segurança se todos nossos pacientes com escores de PI-RADS de 1-3 tivessem sido operados e o anatomopatológico final estivesse disponível para análise definitiva. Acreditamos que a realização da biópsia ainda continua muito importante, principalmente no cenário oposto, ou seja,

naqueles pacientes com escore de PI-RADS 4-5. Isso porque a especificidade e VPP em nosso estudo foram 71% e 86%, respectivamente. Esses resultados inferiores aos de sensibilidade e VPN ocorreram porque muitos pacientes com escore de PI-RADS 4 em nossa série (25.5%) continuaram como baixo risco na biópsia confirmatória (tabela 5). Portanto, se deixássemos de realizar a biópsia confirmatória nesse grupo de doentes, estaríamos tratando desnecessariamente de forma radical um quarto deles.

Por outro lado, talvez possamos afirmar com certo grau de segurança e precisão que os pacientes com escore de PI-RADS 5 poderiam ser tratados sem a necessidade de realização de nova biópsia, uma vez que todos em nossa série (tabela 5) e, uma proporção muito expressiva deles em outras séries descritas acima, sofreram reclassificação para doença clinicamente significativa na biópsia confirmatória. Novamente ressalvas devem ser feitas ao fato de não termos comparado o desempenho da RNMMP com o estudo anatomopatológico final.

Outra dúvida presente na literatura se refere à necessidade de se continuar realizando a biópsia de próstata aleatória sistemática mesmo após o advento das técnicas de biópsias guiadas por imagem. Há vários estudos comparando as duas técnicas em pacientes com elevação de PSA apenas, sem biópsia prévia. Entretanto, essa é uma questão ainda em aberto em pacientes já biopsiados e em vigilância ativa por câncer de próstata de baixo risco, haja visto que nenhum estudo comparou, de forma prospectiva e randomizada as duas técnicas nessa população específica de pacientes (Guo *et al.*, 2015). Além disso, poucos estudos com número expressivo de

pacientes adotou a tabulação cruzada pelo critério START para confrontar as duas técnicas (Dall'era *et al.*, 2012).

Sabe-se que a morbidade associada à biópsia de próstata é importante, portanto teoricamente a redução do número de fragmentos retirados poderia hipoteticamente reduzir as complicações associadas ao procedimento (Roobol *et al.*, 2010). O melhor estudo que comparou as duas técnicas mediante tabulação cruzada foi o de Hu *et al.*, com base em análise em 90 pacientes estudados com a ambas as técnicas (Hu *et al.*, 2014). No geral, as biópsias aleatórias e guiadas foram concordantes em 50% dos casos. Entretanto, a biópsia guiada detectou câncer significativo em três pacientes classificados como sem câncer pela biópsia sistemática, enquanto que esta última detectou 10 (11%) casos de câncer significativo não demonstrado nas biópsias guiadas.

A tabulação cruzada em nosso trabalho demonstrou resultados interessantes (tabela 09). No geral, as duas formas de biópsia foram concordantes em 39% (34/87) dos casos. A biópsia guiada detectou 91% (49/54) dos casos de câncer clinicamente significativo ao passo que a biópsia sistemática fez o mesmo diagnóstico em 72.2% (39/54) dos doentes. Dezesete por cento (15/87) dos pacientes seriam classificados erroneamente pela biópsia sistemática (sem câncer ou com câncer clinicamente significativo), ao passo que 6% (5/87) deixariam de ter neoplasia significativa diagnosticada se somente a biópsia guiada tivesse sido feita. Portanto, em linhas gerais é importante ainda realizar a biópsia aleatória mesmo nos casos em que se tem disponível o acesso à biópsia guiada pelo exame de ressonância.

Nosso estudo tem diversas limitações, a começar pelo fato de ser observacional e ter baseado os resultados em análise retrospectiva. Apesar da capacidade de se prever a evolução favorável nos pacientes com PI-RADS 1-3, o tempo de seguimento foi muito curto em nossa série, de forma que não podemos afirmar como esses pacientes vão se comportar em biópsias subsequentes. Infelizmente não pudemos realizar o estudo anatomopatológico da peça em muitos pacientes, já que os casos de baixo risco não foram sistematicamente submetidos à cirurgia. Ademais, dentre os pacientes com escores PI-RADS 4-5 e reclassificados, muitos escolheram realizar radioterapia como tratamento definitivo ao invés de cirurgia.

Apesar dessas limitações, pudemos observar que os pacientes em vigilância não configuram uma população homogênea de risco, se considerarmos somente os dados clínicos e a biópsia aleatória inicial como parâmetros de decisão. As taxas de reclassificação são elevadas e foram particularmente altas em nossa amostra devido às razões supracitadas, tendo sido a RNMMMP de fundamental importância para avaliação precisa de risco.

Diversas questões permanecem ainda em aberto. Deveríamos manter em vigilância pacientes com aumento de volume de doença (aumento do número de fragmentos positivos e/ou comprometimento superior a 50% de cada fragmento individualmente) mas que mantiveram o escore de Gleason 6 quando utilizarmos biópsias guiadas por RNMMMP para estratificação de risco? Poderíamos manter em vigilância pacientes que foram reclassificados com Gleason 7 mas que têm pequeno volume de doença e que mantêm PSA abaixo de 10.0 ng/mL? Em última análise, estamos já numa situação

confortável para recomendar que todo paciente deva receber RNMMP e biopsia guiada antes de admitido a protocolos de vigilância? Acreditamos que estudos prospectivos randomizados, com análise anatomopatológica, e que incluam tanto a ressonância como marcadores moleculares na estratificação de risco possam trazer respostas a estas questões em um futuro próximo.

6. Conclusões

A ressonância nuclear magnética multiparamétrica de próstata é um instrumento importante na predição dos resultados da biópsia confirmatória em pacientes admitidos para vigilância ativa por câncer de próstata de baixo risco.

A análise multivariada mostrou que os fatores preditivos independentes de reclassificação na biópsia confirmatória foram a densidade de PSA e valores de PI-RADS 4-5 na RNMMP.

Poder-se-ia prescindir, à critério clínico, da biópsia confirmatória aleatória e guiada em casos com PIRADS 1 e 5, onde as taxas de reclassificação foram 0 e 100%, respectivamente.

A tabulação cruzada demonstrou que a biópsia guiada por imagem melhora a taxa de detecção dos casos de câncer de próstata de alto risco. Entretanto, nossos achados não suportam a substituição da biópsia sistemática quando da utilização da biópsia guiada por imagem e técnica de fusão por estimativa visual. Preconizamos que fragmentos aleatórios sistemáticos continuem sendo retirados na biópsia confirmatória de pacientes admitidos para vigilância ativa.

7. Referências Bibliográficas

Adamy, A Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al. Role of Prostate Specific Antigen and Immediate Confirmatory Biopsy in Predicting Progression During Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer. **Journal of Urology**, v. 185, n. 2, p. 477-482, Feb 2011. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000286047500033 >.

Albertsen, P. C, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of Comorbidity on Survival Among Men With Localized Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 10, p. 1335-1341, Apr 2011. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000288990100031 >.

Andriole, G. L , Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 2, p. 125-132, Jan 2012. ISSN 0027-8874. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000299346200008 >.

Auprich M , Bjartell A, Chun FK, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, et al. Contemporary Role of Prostate Cancer Antigen 3 in the Management of Prostate Cancer. **European Urology**, v. 60, n. 5, p. 1045-1054, Nov 2011. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000296149400039 >.

Berglund RK , Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological Upgrading and Up Staging With Immediate Repeat Biopsy in Patients Eligible for Active Surveillance. **Journal of Urology**, v. 180, n. 5, p. 1964-1967, Nov 2008. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000260102000027 >.

Bonekamp, D, Bonekamp S, Mullins JK, Epstein JI, Carter HB, Macura KJ. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Characterization of Prostate Lesions in the Active Surveillance Population: Incremental Value of Magnetic Resonance Imaging for Prediction of Disease Reclassification. **Journal of Computer Assisted Tomography**, v. 37, n. 6, p. 948-956, Nov-Dec 2013. ISSN 0363-8715. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000330349000016 >.

Carter, H. B. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. **Journal of Urology**, v. 190, n. 2, p. 419-426, Aug 2013. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000321436600012 >.

Carvalho, G. F , Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. **J Urol**, v. 161, n. 3, p. 835-9, Mar 1999. ISSN 0022-5347 (Print)0022-5347. Disponível em: < http://dx.doi.org/ >.

Cary, K. C , Cowan JE, Sanford M, Shinohara K, Perez N, Chan JM et al. Predictors of Pathologic Progression on Biopsy Among Men on Active Surveillance for Localized Prostate Cancer: The Value of the Pattern of Surveillance Biopsies. **European Urology**, v. 66, n. 2, p. 337-342, Aug 2014. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000340260600039 >.

Catalona, W. J, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease - A prospective multicenter clinical trial. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 279, n. 19, p. 1542-1547, May 1998. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000073608100032 >.

Center, M. M , Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. **European Urology**, v. 61, n. 6, p. 1079-1092, Jun 2012. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000303458000008 >.

Conti, S. L, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR, et al. Pathological Outcomes of Candidates for Active Surveillance of Prostate Cancer. **Journal of Urology**, v. 181, n. 4, p. 1628-1633, Apr 2009. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000264448200036 >.

Cooperberg, M. R , Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: Trends in clinical presentation and primary management. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 11, p. 2141-2149, Jun 2004. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000221808800015 >.

Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J. The University of California, San Francisco cancer of the prostate risk assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. **Journal of Urology**, v. 173, n. 6, p. 1938-1942, Jun 2005. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000229051700021 >.

Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, Reid JE, Djalilvand A, Bhatnagar S. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 11, p. 1428-34, Apr 2013. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460710> >.

Cucchiara, V , Cooperberg MR, Dall'Era M, Lin DW, Montorsi F, Schalken JA, et al. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. **Eur Urol**, Nov 2017. ISSN 1873-7560. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129398> >.

Dall'Era, M. A , Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. **European Urology**, v. 62, n. 6, p. 976-983, Dec 2012. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000310783500011 >.

Dong, F , Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: Efficacy in contemporary urological practice. **Journal of**

Urology, v. 180, n. 1, p. 150-154, Jul 2008. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000256643900036 >.

Draisma, G , Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. Lead times and overdetecion due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 12, p. 868-878, Jun 2003. ISSN 0027-8874. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000183556300009 >.

Eichler, K , Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review. **Journal of Urology**, v. 175, n. 5, p. 1605-1612, May 2006. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000236928400005 >.

Epstein, J. I , Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. **Jama**, v. 271, n. 5, p. 368-74, Feb 2 1994. ISSN 0098-7484 (Print)0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

Eure, G , Germany R, Given R, Lu R, Shindel AW, Rothney M, et al. Use of a 17-Gene Prognostic Assay in Contemporary Urologic Practice: Results of an Interim Analysis in an Observational Cohort. **Urology**, v. 107, p. 67-75, Sep 2017. ISSN 1527-9995. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28454985> >.

Fossati, N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. **European Urology**, v. 68, n. 1, p. 132-138, Jul 2015. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000355932000030 >.

Fradet, V , Kurhanewicz J, Cowan JE, Karl A, Coakley FV, Shinohara K, et al. Prostate Cancer Managed with Active Surveillance: Role of Anatomic MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging. **Radiology**, v. 256, n. 1, p. 176-183, Jul 2010. ISSN 0033-8419. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000279106900021 >.

Gosselaar, C , Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. **European Urology**, v. 54, n. 3, p. 581-588, Sep 2008. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000258991200014 >.

Guo, R , Cai L, Fan Y, Jin J, Zhou L, Zhang K. Magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates with low-risk prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. **Prostate Cancer and Prostatic**

Diseases, v. 18, n. 3, p. 221-228, Sep 2015. ISSN 1365-7852. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000359665400004 >.

Hamoen, E. H. J, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. **European Urology**, v. 67, n. 6, p. 1112-1121, Jun 2015. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000353808900027 >.

Hoeks, C. M, Somford DM, van Oort IM, Vergunst H, Oddens JR, Smits GA, et al. Value of 3-T multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance-guided biopsy for early risk restratification in active surveillance of low-risk prostate cancer: a prospective multicenter cohort study. **Invest Radiol**, v. 49, n. 3, p. 165-72, Mar 2014. ISSN 0020-9996. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/rli.0000000000000008> >.

Hu, J. C , Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Targeted Prostate Biopsy to Select Men for Active Surveillance: Do the Epstein Criteria Still Apply? **Journal of Urology**, v. 192, n. 2, p. 385-390, Aug 2014. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000342095400024 >.

Ilic, D, Neuberger, M. M, Djulbegovic, M, Dahm, P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 1, p. Cd004720, 2013. ISSN 1361-6137. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004720.pub3> >.

Iremashvili, V , Pelaez L, Manoharan M, Jorda M, Rosenberg DL, Soloway MS. Pathologic Prostate Cancer Characteristics in Patients Eligible for Active Surveillance: A Head-to-Head Comparison of Contemporary Protocols. **European Urology**, v. 62, n. 3, p. 462-468, Sep 2012. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000306999400019 >.

Klotz, L , Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical Results of Long-Term Follow-Up of a Large, Active Surveillance Cohort With Localized Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 1, p. 126-131, Jan 2010. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000273103900021 >.

Lee, D. H , Koo KC, Lee SH, Rha KH, Choi YD, Hong SJ, et al. Tumor Lesion Diameter on Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Could Help Predict Insignificant Prostate Cancer in Patients Eligible for Active Surveillance: Preliminary Analysis. **Journal of Urology**, v. 190, n. 4, p. 1213-1217, Oct 2013. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000325091700015 >.

Lee, M. C , Dong F, Stephenson AJ, Jones JS, Magi-Galluzzi C, Klein EA. The Epstein criteria predict for organ-confined but not insignificant disease and a high likelihood of cure at radical prostatectomy. **Eur Urol**, v. 58, n. 1, p.

90-5, Jul 2010. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.10.025> >.

Luengo-Fernandez, R , Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. **Lancet Oncology**, v. 14, n. 12, p. 1165-1174, Nov 2013. ISSN 1470-2045. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000326275300041 >.

Manolio, T. A. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. **N Engl J Med**, v. 363, n. 2, p. 166-76, Jul 2010. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647212> >.

Margel, D , Yap SA, Lawrentschuk N, Klotz L, Haider M, Hersey K, et al. Impact of Multiparametric Endorectal Coil Prostate Magnetic Resonance Imaging on Disease Reclassification Among Active Surveillance Candidates: A Prospective Cohort Study. **Journal of Urology**, v. 187, n. 4, p. 1247-1252, Apr 2012. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000301922300032 >.

Marliere, F , Puech P, Benkirane A, Villers A, Lemaitre L, Leroy X, et al. The role of MRI-targeted and confirmatory biopsies for cancer upstaging at selection in patients considered for active surveillance for clinically low-risk prostate cancer. **World Journal of Urology**, v. 32, n. 4, p. 951-958, Aug 2014. ISSN 0724-4983. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000339891600015 >.

Moore, C. M , Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, et al. Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies (START) of the Prostate: Recommendations from an International Working Group. **European Urology**, v. 64, n. 4, p. 544-552, Oct 2013. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000323939900012 >.

Okotle, O. T , Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. **Urology**, v. 70, n. 6, p. 1117-1120, Dec 2007. ISSN 0090-4295. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000253194400021 >.

Park, B. H , Jeon HG, Choo SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, et al. Role of multiparametric 3.0-Tesla magnetic resonance imaging in patients with prostate cancer eligible for active surveillance. **BJU Int**, v. 113, n. 6, p. 864-70, Jun 2014. ISSN 1464-4096. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12423> >.

Reese, A. C , Landis P, Han M, Epstein JI, Carter HB, et al. Expanded Criteria to Identify Men Eligible for Active Surveillance of Low Risk Prostate Cancer at Johns Hopkins: A Preliminary Analysis. **Journal of Urology**, v. 190, n. 6, p. 2033-2038, Dec 2013. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000327441000020 >.

Richie, J. P, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate-cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. **Urology**, v. 42, n. 4, p. 365-374, Oct 1993. ISSN 0090-4295. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1993MC62500004 >.

Roobol, M. J, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. **Eur Urol**, v. 57, n. 1, p. 79-85, Jan 2010. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.08.025> >.

Ross, A. E , Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-Specific Antigen Kinetics During Follow-Up Are an Unreliable Trigger for Intervention in a Prostate Cancer Surveillance Program. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 17, p. 2810-2816, Jun 2010. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000278548000002 >.

SA, R. A, Moreira Ados S, Cabello PH, Ornellas AA, Costa EB, Matos Cda S, et al. Human glutathione S-transferase polymorphisms associated with prostate cancer in the Brazilian population. **Int Braz J Urol**, v. 40, n. 4, p. 463-73, Jul-Aug 2014. ISSN 1677-5538. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2014.04.04> >.

Schoots, I. G , Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review. **European Urology**, v. 67, n. 4, p. 627-636, Apr 2015. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000349910900015 >.

Schroder, F. H , Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. **Lancet**, v. 384, n. 9959, p. 2027-2035, Dec 2014. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000346353600024 >.

Shore, N. D , Kella N, Moran B, Boczek J, Bianco FJ, Crawford ED, et al. Impact of the Cell Cycle Progression Test on Physician and Patient Treatment Selection for Localized Prostate Cancer. **J Urol**, v. 195, n. 3, p. 612-8, Mar 2016. ISSN 1527-3792. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26403586> >.

Siegel, R.; Naishadham, D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2013. **CA Cancer J Clin**, v. 63, n. 1, p. 11-30, Jan 2013. ISSN 1542-4863. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087> >.

Smaldone, M. C , Cowan JE, Carroll PR, Davies BJ. Eligibility for Active Surveillance and Pathological Outcomes for Men Undergoing Radical Prostatectomy in a Large, Community Based Cohort. **Journal of Urology**, v. 183, n. 1, p. 138-143, Jan 2010. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000272649300051 >.

Soloway, M. S , Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, et al. Careful Selection and Close Monitoring of Low-Risk Prostate Cancer Patients on Active Surveillance Minimizes the Need for Treatment. **European Urology**, v. 58, n. 6, p. 831-835, Dec 2010. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000283646600005 >.

Stamey, T. A , Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. **N Engl J Med**, v. 317, n. 15, p. 909-16, Oct 8 1987. ISSN 0028-4793 (Print)0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198710083171501> >.

Stattin, P , Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J, et al. Outcomes in Localized Prostate Cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden Follow-up Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 13, p. 950-958, Jul 2010. ISSN 0027-8874. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000279925600009 >.

Thompson, I. M , Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. **N Engl J Med**, v. 350, n. 22, p. 2239-46, May 27 2004. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031918> >.

Tosoian, J. J , Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active Surveillance Program for Prostate Cancer: An Update of the Johns Hopkins Experience. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 16, p. 2185-2190, Jun 2011. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000291032200028 >.

Turkbey, B , Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate Cancer: Can Multiparametric MR Imaging Help Identify Patients Who Are Candidates for Active Surveillance? **Radiology**, v. 268, n. 1, p. 144-152, Jul 2013. ISSN 0033-8419. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000320761400016 >.

Van Den Bergh, R. C. N , Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel Tools to Improve Patient Selection and Monitoring on Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: A Systematic Review. **European Urology**, v. 65, n. 6, p. 1023-1031, Jun 2014. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000335386700017 >.

Van Den Bergh RC¹, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of Men with Screen-Detected Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance Who Were Managed Expectantly. **European Urology**, v. 55, n. 1, p. 1-8, Jan 2009. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000262066700001 >.

Vasarainen, H, Lahdensuo K, Savolainen R, Ruutu M, Taari K, Rannikko A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer patients on active surveillance one year after diagnosis and before repeat biopsy. **Scandinavian Journal of Urology**, v. 47, n. 6, p. 456-461, Dec 2013. ISSN 2168-1805. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000328899000003 >.

Venkitaraman, R , Norman A, Woode-Amissah R, Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. **Journal of Urology**, v. 178, n. 3, p. 833-837, Sep 2007. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000248641300025 >.

Villeirs, G. M, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: A single-institution experience of 356 patients. **European Journal of Radiology**, v. 77, n. 2, p. 340-345, Feb 2011. ISSN 0720-048X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000286623100027 >.

Whitson, J. M, Porten SP, Hilton JF, Cowan JE, Perez N, Cooperberg MR, et al. The Relationship Between Prostate Specific Antigen Change and Biopsy Progression in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. **Journal of Urology**, v. 185, n. 5, p. 1656-1660, May 2011. ISSN 0022-5347. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000289279600033 >.

Wysock, J. S , Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. **Eur Urol**, v. 66, n. 2, p. 343-51, Aug 2014. ISSN 1873-7560. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262102> >.

Apêndice 1**Classificação TNM para câncer de próstata**

T – Tumor primário
Tx – Tumor primário não pode ser avaliado
T0 – Sem evidência de tumor primário
T1 – Tumor não palpável nem visualizável por exame de imagem
T1a – Achado histológico incidental em menos de 5% do tecido ressecado
T1b – Achado histológico incidental em menos de 5% do tecido ressecado
T1c – Tumor diagnosticado por biópsia transretal de próstata (por elevação do PSA)
T2 – Tumor confinado à próstata
T2a – Tumor envolve a metade ou menos de um lobo
T2b – Tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não os dois
T2c – Tumor envolve os dois lobos
T3 – Tumor com extensão além da cápsula prostática
T3a – Extensão extra capsular (uni ou bilateral) incluindo acometimento microscópico do colo vesical
T3b – Tumor invade a(s) vesícula (s) seminal (is)
T4 – Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes outras que não a vesícula seminal
N – Linfonodos regionais
Nx – Linfonodos regionais não podem ser acessados
N0 – Não há metástase linfonodal
N1 – Presença de metástases linfonodais regionais
M – Metástase à distância
Mx – Metástase à distância não pode ser avaliada
M0 – Ausência de metástase à distância
M1 – Metástase à distância presente
M1a – Metástase em linfonodos não regionais
M1b – Osso (s)
M1c – Outro (s) sítio (s) de metástase (s)

Classificação de grupos de risco para recorrência bioquímica no câncer de próstata localizado e localmente avançado.

	Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco	
Definição	PS < 10ng/mL e EG <7 e cT1-T2a	PSA 10-20ng/mL e/ou EG =7 e/ou cT2b	PSA >20ng/mL e/ou EG>7 e/ou cT2c	Qualquer PSA, qualquer EG cT3-4 ou N+
	Localizado			Localmente avançado

PSA: prostate-specific antigen; EG: escore de Gleason.

Apêndice 2

Contraindicações para realizar RMMP e Bx-USTR.

RMMP

- Instabilidade clínica
- Claustrofobia grave
- Contraindicação ao uso de contraste paramagnético (insuficiência renal grave, antecedente de anafilaxia por uso de contraste, etc)
- Portar materiais incompatíveis com o campo magnético

Bx-USTR

- Ausência do reto ou ânus
- Estenose anorretal
- Infecção anorretal ativa (por exemplo: prostatite aguda)
- Cirurgia colorretal anterior
- Hemorroida grave
- Coagulopatia
- Imunossupressão grave