

Fernando Biazzi

Características principais de pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, submetidos à biópsia de próstata guiada pelo ultrassom transretal

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

Botucatu

2010

Fernando Biazzi

Características principais de pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, submetidos à biópsia de próstata guiada pelo ultrassom transretal

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

Botucatu

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Biazzi, Fernando.

Características principais de pacientes com PSA menor ou igual a 4
ng/ml, submetidos á biópsia de próstata guiada pelo ultra-som transretal
/ Fernando Biazzi. – Botucatu, 2010

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista, 2010

Orientador: Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

Assunto CAPES: 40102009

1. Próstata – Biópsia por agulhas. 2. Próstata - Câncer. 3.
Ultrassonografia.

Palavras-chave: Biópsia por agulha; Câncer; Próstata; PSA;
Ultrassonografia.

Em memória

Aos meus pais, Júlia e Fulvio pelo amor e formação que me deram.

Dedico esta dissertação à Maria Helena, esposa e grande mulher; companheira "*ad eternum*".

Ao Renato e Maria Cecília, meus amados filhos.

Ao meu irmão e amigo Fulvio.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus, pelos ensinamentos e paciência.

Aos colegas da Disciplina de Urologia da PUC/SP, Prof. Saul Gun e Antônio A. Argento, pelo apoio.

Aos Profs. José Otávio Gozzano e Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela análise estatística.

Aos Profs. Nelson Brancaccio dos Santos, Orlando Fermozele, Maria Cecília Ferro e Dr. Geraldo Santiago Hidalgo, patologistas responsáveis pelos exames das biópsias e peças cirúrgicas.

Ao Dr. Milton R. Palma, Secretário de Saúde de Sorocaba, Dr. Oslam Teobaldo Ferreira, responsável pela Policlínica Municipal e Dr. Fernando Russo, urologista, que juntamente com os funcionários colaboraram e franquearam prontuários.

Aos funcionários da Pós-Graduação da FMB/UNESP, Regina Spadin, Nathanael Pinheiro Salles, pelo estímulo e orientação.

À Cristina, Vera e demais funcionários da biblioteca da PUC Sorocaba, pelo auxílio na realização da bibliografia.

As minhas secretárias Daniela e Lucilene, pela ajuda na digitação do trabalho.

Aos funcionários do SAME do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, pelo auxílio na revisão dos prontuários.

RESUMO

Introdução: O surgimento do antígeno prostático específico (PSA) revolucionou o diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes portadores do câncer de próstata (CaP). O limite da normalidade do PSA esta sendo modificado em virtude de um quarto dos CaP serem diagnosticados com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml melhorando o tratamento em virtude do diagnóstico precoce. **Pacientes e métodos:** Estudo retrospectivo com 300 pacientes que foram submetidos ao exame digital da próstata (EDP), PSA e biópsia prostática dirigida pelo ultrassom transretal, com a retirada mínima de 6 fragmentos, em três níveis de PSA, menor ou igual a 4,0 ng/ml, que foram subdivididos conforme os níveis séricos do PSA: menor ou igual a 4,0 ng/ml, entre 4,01 e 10,0 ng/ml e acima de 10,0 ng/ml que compunham respectivamente os grupos 1, 2 e 3. **Resultados:** O número e porcentagem de pacientes submetidos a biópsia prostática nos grupos 1, 2, 3 foram 58 (19,3%), 150 (50%) e 92 (30,7%). A taxa de detecção para CaP foi de 32% (96). A taxa de detecção nos G1, G2 e G3 foi 27,6%, 25,3% e 45,6% respectivamente, evidenciando maior positividade no grupo 3 ($p=0,003$). A idade média nos grupos foi $61\pm 6,5$, $64\pm 8,0$, $69\pm 9,0$ anos com $G1, G2 < G3$ ($p < 0,001$). O EDP foi normal em 48,7% dos pacientes e em 48,3% (G1), 58% (G2) e (G3) 33,7%, apresentando diferença estatística entre os grupos ($p < 0,001$). A proporção de fragmentos positivos foi superior no G1 em relação ao G2 (34,5 a 22,7%) mas inferior ao G3 (53,1%). O volume prostático foi menor no G1 (28 cm^3) em relação aos demais grupos. Quanto ao escore de Gleason na biópsia, no espécime e no estágio patológico os grupos 1 e 2 foram semelhantes. As principais indicações de biópsia para o G1 foram: EDP alterado: (n= 33) 57%; PSA em elevação isolado (n=19) 32,8%; PSA em elevação e EDP alterado (n= 5) 8,6%; PSA em elevação e relação PSA livre por PSA total menor que 15% (n= 4) 6,8%; Relação PSA livre por PSA total menor que 15% isolado (n = 1) 1,7%; EDP alterado e relação PSA livre por PSA total menor que 15% (n=1) 1,7%; proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP, n=1) 1,7%. As indicações com maior positividade foram: EDP alterado: 30,3% e relação PSA livre por PSA total menor que 15%: 33,3%. **Conclusão:** A taxa de detecção dos pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml foi semelhante àqueles pacientes com PSA entre 4,01 e 10,0 ng/ml. O volume prostático foi menor e a proporção de fragmentos positivos foi maior que o grupo com PSA intermediário. As demais características clínico patológicas foram semelhantes entre os grupos 1 e 2. O EDP alterado e a relação PSA livre pelo PSA total foram as indicações mais frequentes e com índice de positividade maior em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml.

Palavras-chave: Biópsia por agulha; Câncer; Próstata; PSA; Ultrassonografia.

ABSTRACT

Introduction: Prostatic Specific Antigen (PSA) changes the diagnoses, treatment, prognoses and follow-up of prostate cancer (PC). PSA cut-off has been changed due to many patients with PSA lower than 4,0 ng/ml will present a probability of 25% chance to have PC. In these cases, the treatment is favorable because of the early diagnosis. **Objective:** Characterize the main pathological and clinical aspects of patients with PSA lower than 4,0 ng/ml submitted to transrectal prostate biopsy guided by ultrasound. **Patients and Methods:** In an observational retrospective study, 300 patients were submitted to digital rectal exam (DRE), PSA serum dosage and transrectal prostate biopsy guided by ultrasound. At least six cores in three PSA levels were performed: lower than 4,0 ng/ml, 4,01 to 10,0 ng/ml, higher than 10,01ng/ml which were groups 1, 2 and 3, respectively. **Results:** The patients number and percentage submitted to prostatic biopsy in groups 1, 2 and 3 were 58 (19,3%), 150 (50%) e 92 (30,7%). Detection PC rate was 32% (96). Detection PC rate in G1, G2 and G3 was 27,6%, 25,3% and 45,6%, respectively. The age average was $61\pm 6,5$, $64\pm 8,0$, $69\pm 9,0$ years-old with $G1, G2 < G3$ ($p < 0,001$). The positive cores were higher in G1 than in G2. DRE was normal in 48.7% of all the patients and in 48,3% (G1), 58% (G2) e (G3) 33,7% ($p < 0,001$). G1 prostate volume was smaller than the others. Prostate biopsy, specimen Gleason Score and the pathological stage were similar between G1 and G2. The main indications for prostate biopsy in G1 were: abnormal DRE (33) 57%; velocity PSA (19) 32,8%; velocity PSA and abnormal DRE (5) 8,6%; velocity PSA and relation of free PSA by total PSA (fPSA/tPSA) less than 15% (4) 6,8%; fPSA/tPSA alone (1) 1,7%; Abnormal DRE and fPSA/tPSA less than 15% (1) 1,7%; Atypical small acinar proliferation (ASAP) (1) 1,7%. The main indication for malignancy positivity were abnormal DRE (30.3%) and fPSA/tPSA less than 15% (33,3%). **Conclusion:** Detection PC rate in patients with PSA lower than 4,0 ng/ml seems with patients in intermediate group. Prostatic volume was smaller and positive cores were higher than G2. The other clinical pathological characteristics were similar between G1 and G2. Abnormal DRE and fPSA/tPSA less than 15% were the most frequent indications and important indications for PC diagnoses in patients with PSA lower than 4,0 ng/ml.

Key words: Needle biopsy; Cancer; Prostate; PSA; Ultrasound.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Positividade entre os grupos de PSA.....	27
Tabela 2 -	Relação entre a faixa etária e PSA.....	28
Tabela 3 -	Nível sérico do PSA nos grupos.....	28
Tabela 4 -	Classificação do EDP.....	56
Tabela 5 -	Exame Digital da Próstata: Grupos de PSA.....	29
Tabela 6 -	Relação de raça entre os grupos de PSA.....	56
Tabela 7 -	Comparação entre os grupos.....	31
Tabela 8 -	Correlação do escore de Gleason com os grupos de PSA.....	56
Tabela 9 -	Comparação entre pacientes negativos e positivos pela biópsia em relação ao PSA, por grupo.....	32
Tabela 10 -	Relação de EDP positivo com câncer nos grupos 1 e 2.....	33
Tabela 11 -	Freqüência de tratamentos para neoplasia de próstata nos diferentes grupos segundo o valor de PSA (ng/ml).....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ASAP -	Proliferação Atípica de Pequenos Ácidos
BX6F -	Biópsia com 6 fragmentos
BX12F -	Biópsia com 12 fragmentos
EDP -	Exame Digital da Próstata
FDA -	Food and Drug Administration
Ht -	Hormonioterapia
PTR ou PR -	Prostatectomia Radical
PSA -	Antígeno Prostático Específico
PSAD -	Densidade do PSA
Qt -	Quimioterapia
Rt -	Radioterapia
TNM -	Classificação Internacional Tumor-Nódulo-Metástase
USTR -	Ultrassom Transretal

SUMÁRIO

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas

Resumo

Abstract

1	Introdução.....	10
2	Objetivos.....	22
3	Casuística e métodos.....	23
3.1	Crterios de incluso.....	23
3.2	Crterios de exclusão.....	23
3.3	Técnica da Biópsia Dirigida pela Ultrassonografia Transretal.....	24
3.3.1	Preparo do paciente.....	24
3.3.2	Técnica do exame.....	24
3.3.3	Exame microscópico.....	24
3.4	Exame microscópico da peça de prostatectomia radical.....	25
3.5	Metodologia para avaliação das características de pacientes.....	25
3.6	Análise Estatística.....	26
4	Resultados.....	27
4.1	Diagnóstico de Câncer.....	27
4.2	Faixa Etária e Grupos de PSA.....	27
4.3	Nível Sérico do PSA.....	28
4.4	Exame Digital da Próstata (EDP).....	29
4.5	Alteração do EDP conforme os Grupos de PSA.....	29
4.6	Raça.....	29
4.7	Número de Fragmentos Biopsiados nos Grupos.....	30

4.8	Número de Fragmentos Positivos.....	30
4.9	Porcentagem de Fragmentos Positivos.....	30
4.10	Volume da Próstata.....	31
4.11	Escore de Gleason.....	31
4.12	Mediana de PSA em Pacientes com CaP e sem CaP nos Diferentes Grupos.....	32
4.13	Relação de EDP Alterado e CaP nos Grupos 1 e 2.....	33
4.14	Tratamento por Grupos.....	34
4.15	Escore de Gleason Encontrado em Espécimes de Prostatectomia Radical (PR).....	35
4.16	Estadio Patológico em Espécimes de Prostatectomia Radical (PR).....	35
4.17	Indicação de Biópsia nos Pacientes do Grupo 1.....	35
5	Discussão.....	37
6	Conclusão.....	46
	Referências.....	47
	Apêndice A- Tabelas complementares dos resultados.....	56

1 INTRODUÇÃO

O câncer da próstata foi descrito inicialmente por Langstaff em 1917 ¹. Atualmente é o tumor mais prevalente em homens com mais de 50 anos de idade, sem considerar os tumores de pele não melanomas e será o câncer mais incidente entre os homens em todas as regiões do Brasil, com um risco estimado de 69 novos casos a cada 100.000 homens; em todo o mundo é o sexto tipo de câncer mais frequente. A incidência é maior em homens acima de sessenta e cinco anos, sendo que a mortalidade é considerada baixa, desde que o diagnóstico seja feito nos estágios iniciais da doença ². Admite-se que o câncer da próstata seja a 3ª causa de morte, só sendo inferior aos casos de câncer de pulmão e de intestino ^{3,4}, e por isso mesmo são intensas as pesquisas para encontrar métodos novos ou aperfeiçoar os já existentes para o diagnóstico, que sejam mais sensíveis e específicos ⁵.

No entanto, alguns autores criticam o emprego sistemático da investigação precoce do câncer da próstata diante da possibilidade de se identificar cânceres latentes e submeter pacientes a tratamento que nunca necessitariam, resultando em maior morbidade e mortalidade, além do alto custo e pobres resultados ⁶; outros autores citam que após o incremento dos programas preventivos houve aumento da incidência de câncer mínimo ou residual nas prostatectomias radicais num valor de 0,5% no ano de 1988 para 4% em 1993, e desde então vem crescendo nesses níveis ⁷. Para outros, o exame preventivo trouxe queda da morbidade e mortalidade, o que compensaria os fatos acima expostos, pela facilidade na execução dos exames e pelo diagnóstico feito nos estágios iniciais da doença ⁸; acrescenta-se a isso que o valor preditivo positivo do exame digital da próstata (EDP) foi significativo, 13%, mesmo com antígeno prostático específico (PSA) normal em estudo realizado em 1905 homens ⁹.

A previsão de casos novos de câncer de próstata estimado para o Brasil no ano de 2010 será de 52.350. Estes valores correspondem a um risco estimado de 54 casos novos a cada 100.000 homens. A incidência é maior nas regiões mais desenvolvidas, assim ele é mais freqüente na região Sul (69/100.000), Sudeste (62/100.000), Centro-Oeste (48/100.000), Nordeste (44/100.000) e Norte (24/100.000).

A incidência desse câncer é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos. No Brasil, o aumento da incidência pode ser devido ao aumento da expectativa de vida da população, da evolução dos métodos diagnósticos e da melhoria da qualidade dos sistemas de informação do país.

A sobrevida média mundial em cinco anos é de 58%, sendo maior nos países desenvolvidos, cerca de 76% e menor nos em desenvolvimento, cerca de 45%.

Para a detecção precoce usamos um dos três métodos: detecção em massa, detecção seletiva, isto é, em população de risco, e detecção casual durante consulta médica; nessa população examinada existem quatro grupos básicos de pacientes, quais sejam, os que tiveram diagnóstico de câncer, mas que não teriam sintomas durante a vida (diagnóstico em excesso); os que tiveram diagnóstico no estágio inicial e que provocariam sintomas e/ou aqueles que necessitariam tratamento; os que tiveram diagnóstico de câncer em estágio curável usando-se tratamento agressivo para evitar metástases; os que tiveram câncer diagnosticado no mesmo estágio do que seria numa consulta médica de rotina, e os que tiveram diagnóstico de câncer tardiamente sem possibilidade de terapia curativa. O ideal seria reduzir o número de pacientes do quarto grupo e aumentar o número do segundo e terceiro grupos¹⁰. Quanto ao primeiro grupo o número de pessoas sem o diagnóstico continua a ocorrer mais frequentemente que o diagnóstico em excesso¹¹. Dentre os fatores de risco inclui-se a hereditariedade principalmente¹²; idade, etnia e processos inflamatórios¹³; por último são citados os fatores geográficos e a obesidade¹⁴.

É interessante observar que além das controvérsias sobre a detecção precoce do câncer existe a decisão de muitos homens de não fazer os exames e sobre isso alguns autores estudaram um grupo de 850 homens sendo que 224 deles recusaram-se a se submeter à detecção (57%) por ausência de queixas urológicas, 18% por medo de sentir dor, 13% por falta de supervisão urológica, 8% já tratados no passado e 5% por esquecimento¹⁵.

A glândula prostática é dividida em quatro zonas: de transição, central, periférica e estroma fibro-muscular e têm 5%, 20%, 70-80% e 0% de tecido glandular e 25%, 5%, 70% e 0% de possibilidade de câncer, respectivamente¹⁶. A glândula é revestida por tecido fibroso chamado de cápsula que quando

ultrapassada pelas células cancerosas é sinônimo de tumor extraprostático ou não órgão confinado. Noventa e nove por cento dos tumores são adenocarcinomas desenvolvidos nos ácinos dos dutos da próstata que podem ser classificados histologicamente e graduados pelo escore de Gleason; outros tipos histológicos são carcinomas de pequenas células, células transicionais e sarcomas principalmente¹⁷.

O sistema de Gleason é baseado no padrão glandular do tumor: os primários (predominantes) e os secundários (segundo mais prevalente), sendo que ambos são graduados de 1 a 5 e o número 1 corresponde às células mais diferenciadas e o número 5 às menos diferenciadas¹⁸. O escore de Gleason indica a agressividade do tumor e o grau da biópsia pode ser menor que a da peça cirúrgica o que pode ocorrer em cerca de 25% dos casos¹⁹.

Os métodos utilizados para o diagnóstico do câncer da próstata são: o exame digital da próstata (EDP), antígeno prostático específico (PSA) e biópsia da próstata guiada pelo ultrassom transretal (USTR). O USTR não é comumente usado nos exames preventivos, pois além de serem invasivos e necessitarem sedação ou anestesia local, com custo operacional alto, tem valor preditivo semelhante ao EDP; estudo realizado em 204 pacientes com PSA menor que 6ng/ml, 54 deles ou 26,4% apresentavam lesões hipoecóicas que após biópsia resultou em 51% (n=22) de casos positivos enquanto que o EDP foi positivo em 62% (n=21) de 34 homens, que tiveram biópsia positiva²⁰.

Outros pacientes têm diagnóstico de câncer, incidentalmente, após serem submetidos à prostatectomia transvesical, retropúbica ou principalmente ressecção transuretral, isto é, pacientes que tinham o diagnóstico de hiperplasia benigna da próstata; representam 6,2% de casos em estudo com 218 pacientes²¹.

O EDP pode ser realizado com o paciente em posição genupeitoral, supina ou decúbito lateral. O exame deve contemplar o tamanho, consistência, presença de nódulos em um ou nos dois lobos, limites e sensibilidade. A avaliação do toque é feita através da classificação TNM onde T_{1c}: toque normal, porém com elevação do PSA; T_{2a}: alteração do toque em no máximo metade de um lobo; T_{2b}: acometimento (nódulo) de mais da metade de um lobo; T_{2c}: acometimento bilateral e T₃: toque sugestivo de doença extraprostática, próstata pétreia e sem limites nitidos¹⁴; o EDP isoladamente não é satisfatório para estadiar o câncer¹⁷; apresenta 50% de sensibilidade e 80% de especificidade¹⁸, outros autores referem 86% de

sensibilidade e 44% de especificidade¹⁹. O EDP realizado por vários examinadores, o que é comum nas instituições de ensino e nos programas de detecção precoce de câncer, não mostrou grandes diferenças nos resultados quando esses examinadores eram urologistas, tendo a desvantagem de ser examinador dependente²². Mesmo nos casos em que o PSA é menor que 4,0 ng/ml o valor preditivo positivo do EDP foi apreciável e a maioria tinha características de câncer clinicamente importantes e potencialmente curáveis²³; a combinação de EDP suspeito e PSA maior ou igual a 3,0 ng/ml pode resultar em detecção significativa de câncer com escore de Gleason maior que 7²⁴.

O segundo método usado para o diagnóstico é a dosagem do antígeno prostático específico (PSA), glicoproteína de cadeia simples e encontrada em altos níveis no epitélio da próstata e identificada por Wang em 1979, através do isolamento e caracterização de proteínas do plasma seminal e posteriormente no soro²⁵; o PSA é da família das calicreínas e hoje sabe-se que é produzida também em outros tipos de tumores, tecidos sadios e fluidos biológicos femininos e masculinos²⁶. É o marcador tumoral mais utilizado para detecção do câncer de próstata, mas não é ideal porque não tem 100% de sensibilidade podendo dar resultados falso positivos ou negativos; pode ser usado também no estadiamento e evolução do câncer²⁷. O desenvolvimento dos biomarcadores para detecção precoce do câncer fez com que o FDA (Food and Drug Administration) adotasse como limite máximo do PSA o nível de 4,0 ng/ml²⁸; no entanto como muitos pacientes apresentassem câncer com valores menores adotou-se reduzir o ponto de corte para 2,5 ng/ml^{29,30}.

Para aumentar a sensibilidade e especificidade do PSA passou-se a utilizar outros conceitos como velocidade de crescimento anual (até 0,75 ng/ml/ano) que pode alcançar até 81% de sensibilidade e 50% de especificidade³¹; densidade do PSA (relação entre PSA total e peso da próstata) cujo valor acima de 0,15 ng/ml/g é sugestivo de câncer⁹; estratificação por faixa etária³²; PSA livre e relação PSA livre/PSA total que quanto maior, menor a probabilidade de câncer³³. Apesar das controvérsias sobre a sensibilidade, especificidade e a incerteza sobre o nível máximo para se indicar a biópsia, o PSA foi incorporado a vários nomogramas preditivos do estágio patológico e de recorrência tumoral, juntamente com o escore de Gleason, número de fragmentos positivos na biópsia, porcentagem de

fragmentos positivos e porcentagem de tumor em cada fragmento³⁴. Da mesma forma o nível sérico do PSA cai após o tratamento, mais ou menos rápido³⁵; na cirurgia radical a queda é mais rápida, seguida da radioterapia e tratamento hormonal^{36,37}. A queda do nível sérico do PSA tem relação direta com o estadiamento clínico e patológico da doença e do volume do tumor³⁸. Visto que o câncer da próstata pode ser detectado com níveis séricos menor ou igual a 4,0 ng/ml em cerca de 20% dos casos, se faz necessário a dosagem anual nos exames preventivos³⁹. Exames de imagem também são usados no diagnóstico e estadiamento da doença, entre os quais a ressonância magnética, cintilografia óssea, tomografia computadorizada e ultrassonografia transretal^{40,41}; este último é o método mais utilizado nas biópsias prostáticas^{42,43}. Os exames de imagem podem não ser necessários estando o PSA menor que 20 ng/ml porque raramente encontramos metástases nesses níveis séricos⁴⁴.

A primeira descrição de biópsia de próstata com agulha de Vim-Silverman, dirigida através do EDP foi feita em 1937, mas com o advento do ultrassom e seu emprego transretal em 1981, os nódulos passaram a ser visualizados e biopsiados com agulhas apropriadas⁴⁵; inicialmente eram retirados seis fragmentos em sextante (BX6F)⁴⁰; outros autores propuseram a retirada de mais fragmentos, cerca de 12 (BX12F) das zonas laterais especialmente, e concluíram que o número de biópsias positivas aumentou 10% em relação à BX6F⁴⁶; outros autores concluíram que a BX12F não aumenta a sensibilidade diagnóstica, no entanto em próstatas maiores que 40g a técnica aumenta o número de casos diagnosticados⁴⁷; outra técnica é a de saturação com a retirada de 24 fragmentos (BX24F) e é mais usada nas rebiópsias^{48,49,50}. As indicações para biópsia são: EDP alterado com nódulo suspeito; PSA maior que 4,0 ng/ml; PSA maior que 2,5 ng/ml em homens até 55 anos; aumento da velocidade de crescimento de PSA maior que 0,75 ng/ml ao ano; relação PSA livre/PSA total menor que 10%; densidade do PSA maior que 0,15 ng/ml/g⁵¹. As indicações para rebiópsias são PIN (neoplasia intraepitelial) de alto grau na 1ª biópsia; ASAP (proliferação atípica de pequenos ácinos) na 1ª biópsia e PSA em elevação (mais de 0,75 ng/ml/ano)⁵². PIN e ASAP são dois achados histológicos fortemente preditivos de adenocarcinoma daí a indicação de rebiópsia, sendo que PIN pode ser encontrado em cerca de 4% das biópsias e ASAP em 2%⁵⁰.

Courtenay K Moore et al.⁵¹ em artigo objetivando o significado prognóstico do PIN de alto grau e ASAP quanto ao diagnóstico do câncer de próstata, encontraram em 22 homens com PIN de alto grau somente 1 paciente com câncer na rebiópsia ou 4,5% e nos pacientes com ASAP na 1ª biópsia, encontraram na rebiópsia 36% de câncer (n=19) e concluem que ASAP é altamente associado a câncer da próstata e requer pelo menos uma rebiópsia. Quanto à relação da presença de PIN e ASAP com elevação do PSA alguns autores afirmam que isso é verdadeiro⁵²; outros afirmam não encontrar relação alguma⁵³; estudos feitos em 61 homens submetidos a cistoprostatectomia por câncer de bexiga, com dosagem de PSA no pré-operatório e cuja peça cirúrgica foi submetida a exame anátomo patológico para verificar a presença de PIN e adenocarcinoma foi encontrado PIN em 75% dos pacientes (n=46) dos quais 21 pacientes tinham PIN de alto grau e adenocarcinoma concomitante, a maioria dos adenocarcinomas (95%) tinha escore de Gleason seis ou menos, e a média de PSA foi de 1,9 ng/ml em pacientes com PIN de alto grau e sem adenocarcinoma e concluem que PIN isolado não provoca alteração no nível sérico do PSA⁵⁴.

O USTR é também utilizado para calcular o volume da próstata, e sendo a densidade da glândula semelhante à da água, o volume é igual ao peso; o US é mais sensível que o EDP principalmente nas próstatas pequenas⁵⁵; os mesmos autores analisaram os níveis séricos do PSA em relação a biópsia em 1905 homens e obtiveram os seguintes resultados: 824 pacientes com PSA até 1 ng/ml com biópsia positiva em 40 casos; 766 pacientes com PSA de 1,1 a 2,6 ng/ml e biópsia positiva em 109 casos; 315 pacientes com PSA de 2,6 a 4,0 ng/ml e biópsia positiva em 95 pacientes, todos os pacientes tinham EDP positivo e em termos percentuais 5% de pacientes com câncer e PSA até 1,0 ng/ml, 14% com PSA de 1,1 a 2,6 ng/ml e 30% com PSA de 2,6 a 4,0 ng/ml; o valor preditivo do EDP foi de 13%.

Quanto a sensibilidade e especificidade de cada um dos métodos, Catalona et al.⁴⁹ encontraram para EDP sensibilidade de 86%, PSA 79% e USTR 92%; especificidade EDP: 44%, PSA 49% e USTR 27% concluindo-se que sendo a sensibilidade maior que a especificidade o número de biópsias negativas aumentou.

Com esses dados explicitados (EDP+PSA+USTR com biópsia) pode-se elencar as características de pacientes com câncer da próstata com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml e que foram submetidos a biópsia. Thompson et al.²⁶ estudaram as

características de pacientes com câncer da próstata após examinarem 3568 homens e que resultaram em 2950 biópsias sendo 14,9% positivas (n=449), todos com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml. Do total de homens biopsiados, a média do PSA foi de $1,78 \pm 0,92$ ng/ml entre os homens (n=449) com câncer e $1,34 \pm 0,86$ ng/ml nos homens sem câncer (n=2501); o aumento anual do nível de PSA nos 7 anos deste estudo não foi significativo. O risco de câncer aumentou em 6,6% quando os valores do PSA eram de 0,5 ng/ml ou menos para 26,9% quando os valores eram de 3,1 a 4,0 ng/ml. A análise regressiva mostrou que o nível do PSA teve efeito significativo no risco de câncer, da mesma forma que o histórico familiar de câncer da próstata. Houve uma significativa relação entre nível de PSA e doença de alto grau que persistiu tanto com escore de Gleason de 4+3 ou de 3+4. O valor preditivo positivo do PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml não está definido, mas há estudos mostrando que a proporção de detecção de câncer clinicamente importante entre homens com PSA entre 2,6 a 4,0 ng/ml é maior⁵⁶ do que câncer clinicamente não importante.

Estudos sobre as características de câncer prostático detectadas com PSA menor ou igual a 2,6 ng/ml, foram feitos em 77 pacientes submetidos à prostatectomia radical, 66% deles tinham EDP suspeito, 16% aumento da velocidade do PSA, 5% hemoespermia, 5% USTR anormal e 8% com diagnóstico feito após ressecção transuretral; como características clínicas a média de idade foi de 56 anos, a do PSA foi de 1,63 ng/ml, EDP 66% T₂, 26% T_{1c} e 8% T_{1a/b}; Gleason 6 em 89%, 7 em 7,8% e 8 em 2,6%; no anátomo patológico da peça cirúrgica, Gleason 6 em 73%, 7 em 21% e 8 em 5%; extensão extracapsular 9,1%, margens positivas em 7,8%, invasão de vesículas seminais em 1,3%, linfáticos 0%, escore de Gleason 15,6% maior que na biópsia; quando o EDP foi normal houve 46% de tumores insignificantes e quando foi positivo 20% de insignificantes, entretanto os tumores foram mais agressivos histologicamente quando o EDP foi suspeito⁵⁷.

Baseado em achados patológicos de peças cirúrgicas retiradas em prostatectomias radicais de pacientes com EDP normal e PSA elevado, isto é, estágio clínico T_{1c}, Epstein et al.⁵⁸ pesquisaram 157 pacientes e encontraram como características pré-operatórias PSA médio de 10,4 ng/ml, mediana de 8,1 ng/ml (limites de 0,5 a 114,0 ng/ml) sendo que em 23 ou 14,64% dos casos o nível de PSA foi menor que 4,0 ng/ml, entre 4,0 e 10,0 ng/ml em 75 ou 47,77% dos casos e maior que 10,0 ng/ml em 59 ou 37,57% dos casos.

Fundamentado nos achados histopatológicos os autores subdividiram os tumores da próstata em quatro categorias: insignificantes, mínimos, moderados e avançados. Os tumores insignificantes tem características histopatológicas favoráveis, são menores que 0,2 cm³, órgão confinados, Gleason 4 ou 5, sem invasão da vesícula seminal e dos linfonodos; os mínimos tem o tamanho de 0,2 a 0,5 cm³, são órgão confinados, Gleason 4 ou 5, sem invasão de vesículas seminais ou linfonodos; os moderados tem tamanho maior ou igual a 0,5 cm³, órgão confinados, Gleason menor que 7, invasão capsular focal, margens negativas; e avançados, assim chamados pela alta possibilidade de não serem curados pela cirurgia radical, com invasão capsular, margens positivas, Gleason maior ou igual a 7, invasão de vesículas seminais e linfonodos. Concluem que o nível do PSA, densidade do PSA e achados histopatológicos dos cortes da biópsia (grau de Gleason, número de cortes positivos e extensão de câncer nos cortes) são preditores sensíveis da extensão tumoral. Acharam ainda que este modelo tem valor preditivo positivo de 95% e negativo de 66%; e 73% de valor preditivo positivo nos casos de tumores insignificantes⁵⁹.

Outro fator preditivo de câncer insignificante ou indolente é a presença de 3 cortes ou menos com câncer, em biópsia com 6 cortes e menos de 50% de infiltração nos cortes positivos⁶⁰.

Também outros autores⁶¹ descreveram as características do câncer insignificante como tendo PSAD menor que 0,15, Gleason menor que 6, menos que três cortes com câncer (BX12F) e menos ou igual a 50% de carcinoma envolvendo 1 desses cortes; estudando 237 pacientes com essas características encontraram 217 pacientes ou 91,57% com câncer órgão confinado todos com margem negativa; 20 pacientes ou 8,43% com câncer não órgão confinado; o PSA médio era de 4,77 ng/ml e limites de 0,1 a 20,3 ng/ml.

Noguchi et al.⁶² consideram que a extensão do tumor no fragmento da biópsia é o melhor método de avaliação; assim afirmam que a combinação de 1 corte positivo com menos que 3 mm de comprimento e Gleason 4 ou 5 tem alto valor preditivo de tumor não palpável; afirmam ainda que o PSA e o PSAD não aumentam o valor preditivo.

Todas essas características são úteis para a escolha do tratamento, ou seja, prostatectomia radical, radioterapia ou mesmo conduta expectante. Outros

autores citam ainda que os vários nomogramas existentes podem auxiliar nessa escolha⁶³.

Dentre os nomogramas citamos a Tabela de Partin, usada para prever o estágio patológico do tumor baseado no estágio clínico (TNM), nível sérico do PSA e grau de Gleason dos fragmentos da biópsia; de 4419 pacientes com estágio clínico T₁c, Gleason 5 e 6, PSA menor ou igual a 2,5 ng/ml, 226 ou 5,11% tinham tumor órgão confinado e 19 ou 0,42% não órgão confinado; PSA entre 2,6 e 4,0 ng/ml 619 ou 14% órgão confinado e 92 ou 2,08% não órgão confinado; esses dados devem ser discutidos entre o médico e o paciente para decisão do tratamento a ser efetuado, principalmente quando o uso da tabela sugerir tumor indolente ou clinicamente insignificante⁶⁴ e ainda levar em consideração que tumor de alto grau e órgão não confinado não é raro em pacientes com PSA menor ou igual a 2,0 ng/ml⁶⁵.

Similar à tabela de Partin, alguns autores desenvolveram outra, conhecida como tabela de Han, que correlaciona nível do PSA, escore de Gleason e estágio clínico ou patológico, porém a tabela de Han é usada para prever a probabilidade de recorrência do câncer com até 10 anos de seguimento, tanto no pré-operatório como no pós-operatório de prostatectomia; estudando 2091 pacientes no pré-operatório de prostatectomia radical (PTR) usando o nível de PSA, escore de Gleason da biópsia e estágio clínico e no modelo pós-operatório usaram nível do PSA, escore de Gleason da peça cirúrgica e estágio patológico; todos os pacientes tinham câncer localizado clinicamente; como exemplo citamos modelo pré-operatório com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, estágio clínico T₁c e escore de Gleason da biópsia com grau 5, usando a tabela 3 anos após a cirurgia: 0% de recidiva; 5 anos após PTR, 1%; 7 anos após PTR 1% e 10 anos após PTR 1% (PSA de 1 a 5 ng/ml). No modelo pós-operatório pacientes com nível do PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, estágio patológico órgão confinado e Gleason da peça cirúrgica 5, usando a tabela, citam como resultados: recorrência em 3 anos, 0% (PSA de 0-1 ng/ml); 5 anos, 1% (PSA 0-2 ng/ml); 7 anos, 1% (PSA de 0-3 ng/ml) e 10 anos, 1% (PSA de 0-4 ng/ml); nos casos com estágio patológico não órgão confinado segundo a tabela: 3 anos, 2% (PSA 0-5 ng/ml); 5 anos, 2% (PSA de 1-7 ng/ml); 7 anos, 4% (PSA de 1-11 ng/ml) e 10 anos, 5% (PSA de 1-14 ng/ml)⁶⁶.

Nadler et al.⁶⁷ usaram a partir de maio de 1995, ponto de corte de 2,5 ng/ml para o PSA; relatam que 782 homens submetidos à biópsia de próstata, todos

com PSA entre 2,6 a 4,0 ng/ml, dos quais 362 ou 46,29% com menos de 60 anos, 277 ou 35,42% entre 60 a 69 anos e 143 ou 18,28% com mais de 70 anos, encontraram câncer em 127 homens ou 16,20% no total; em homens com menos de 60 anos ou 18% tinham biópsia positiva (n=67); 16% com idade de 60 a 69 anos tinham biópsia positiva (n=44); 11% tinham biópsia positiva, estes com mais de 70 anos (n=16).

Babaian et al.⁶⁸ citam que após biópsia prostática em sextante realizada em 151 homens com PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml, identificaram câncer em 37 ou 24,5% deles cuja idade média foi de 62 anos, limites de 43 a 74 anos, sendo que 25 pacientes ou 67,6% tinham câncer significativo clinicamente. A velocidade de crescimento do PSA, o estágio do tumor, escore de Gleason e volume do tumor foram similares em todas as faixas etárias.

Grubb et al.⁶⁹ em estudo realizado após maio de 1995, ou seja, após a alteração do ponto de corte do PSA, examinaram 11.636 homens com idade entre 45 a 59 anos com PSA de 2,5 ng/ml ou menos e com EDP normal inicialmente. Destes homens 571 ou 6% apresentaram no seguimento, alteração no EDP ou elevação do PSA acima do ponto de corte e foi indicada biópsia que foi realizada em 429 homens ou 75%. Entre estes, 232 ou 54% tiveram diagnóstico de câncer; na época do diagnóstico o PSA era menor que 2,6 ng/ml em 30 homens ou 13%, 2,6 a 4,0 ng/ml em 153 homens ou 66% e 4,1 a 10 ng/ml em 49 ou 21%. Prostatectomia radical realizada em 182 homens ou 78,44% cujo anátomo patológico mostrou 79% de tumor órgão confinado (n=158), 13% tinham provável tumor indolente (n=21) e 2% tumor provavelmente rapidamente progressivo (n=3), quanto ao escore de Gleason da biópsia e peça cirúrgica, 25% tinham grau maior na peça cirúrgica (n=49); 58% tinham grau igual (n=115) e 17% tinham grau de Gleason da biópsia maior que da peça cirúrgica (n=34). Para avaliar o valor preditivo positivo do EDP, faixa etária e níveis séricos do PSA menor que 4,0 ng/ml, Bozeman et al.⁷⁰ estudaram 916 pacientes dos quais 81 tinham câncer e EDP alterado e acharam o valor preditivo positivo com valor de 8,8%; em relação à faixa etária, acharam 5,4% no pacientes abaixo de 50 anos, 6,3% nos pacientes de 50 a 59 anos, 9,2% nos pacientes de 60 a 69 anos e 11,3% nos pacientes acima de 70 anos, isto é, o valor preditivo positivo aumenta com a idade; da mesma forma relatam que o valor preditivo positivo aumenta com o nível sérico do PSA encontrando os seguintes

valores: 1,8% em pacientes com PSA até 0,9 ng/ml, 5,8% em pacientes com PSA de 1,0 a 1,9, 12,7% em pacientes com 2,0 a 2,9 ng/ml e 21% nos pacientes com níveis de 3,0 a 3,9 ng/ml.

Canby-Hagino et al.⁷¹ conduziram investigação relacionando histórico familiar de câncer prostático em homens com EDP normal e nível sérico de PSA menor que 4,0 ng/ml definindo parentes de primeiro grau, pai, irmão ou filho e segundo grau, avô ou tio. Estudaram 87 homens que foram submetidos à biópsia de próstata encontrando 25,3% com câncer (n=22) e 74,7% sem câncer (n=65); 90,9% dos homens com câncer (n=20) tinham parentes de primeiro grau com a doença, sendo 6 deles irmãos; 74,7% não tinham câncer (n=65). O nível sérico do PSA tinha limites de 0,3 a 3,7 ng/ml com mediana de 2,1 ng/ml para os homens com câncer e os sem câncer tinha limites de 0,2 a 4,0 ng/ml com mediana de 1,2 ng/ml. Concluíram que é alta a frequência de câncer de próstata em homens com antecedentes familiares da doença. Não acharam diferença estatisticamente significativa nos homens com ou sem câncer no que se refere à idade, raça e etnia.

Pelzer et al.⁷² investigaram o escore de Gleason em câncer da próstata diagnosticado em 313 pacientes com PSA menor que 4,0 ng/ml e compararam com 560 pacientes com câncer e PSA acima de 4,0 ng/ml e encontraram seguintes resultados: dos 313 pacientes, 24% tinham escore de 7 ou mais (n=74) enquanto que 33% ou 183 pacientes tinham PSA acima de 4,0 ng/ml (n=183); a média de idade nos pacientes com PSA menor que 4,0 ng/ml foi de 57 anos, enquanto que nos pacientes com PSA maior que 4,0 ng/ml, a média foi de 62,7 anos, concluindo que câncer de próstata com baixo PSA ocorre em homens mais jovens e em estágio mais favorável que os com PSA maior que 4,0 ng/ml.

Pepe et al.⁷³ estudando 403 pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml e EDP normal, sendo 82 ou 20,34% (primeiro grupo) com PSA menor que 2,5 ng/ml e 321 ou 79,65% com PSA entre 2,6 a 4,0 ng/ml (segundo grupo), com relação PSA livre/PSA total menor ou igual a 15% no primeiro grupo e 20% no segundo grupo, encontraram 27% de câncer (n=109) sendo que 19,26% no grupo com PSA menor ou igual a 2,5 ng/ml (n=21) e 80,73% no segundo grupo (n=88); 44% fizeram PTR (n=48) sendo 4,16% do primeiro grupo (n=2) ou 4,16% e 95,83% do segundo grupo (n=46); após graduação histológica os resultados foram: 70,8% tinham tumor órgão confinado (n=34) e 4,1% tinham tumor localmente avançado

(n=2), em 25% foi encontrada margem cirúrgica positiva (n=12). Os autores concluem que a maioria desses pacientes tinha tumores clinicamente significantes e órgão confinado e são candidatos à cirurgia curativa.

Da mesma forma Zhu et al.⁷⁴, concluíram que pacientes com valores de PSA entre 2,6 a 4,0 ng/ml podem ter diagnóstico de câncer de próstata clinicamente significativo e com tumores órgão confinados, mas sugerem mais estudos para confirmar essa conclusão.

Eastham et al.⁷⁵ criaram um nomograma exclusivo para pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml e com EDP alterado e baseados em modelo matemático, levando em conta também a raça e idade dos pacientes, chegaram a números que indicariam a probabilidade do paciente ter biópsia positiva. Mas os nomogramas infelizmente não alcançaram o objetivo nos pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml para indicação ou não da biópsia; assim sendo, alguns autores citaram limitações ao seu uso e segundo Shariat et al.,⁷⁶ nenhum deles prevê com total acurácia o objetivo a que se propõe e citam ainda a necessidade de novos marcadores biológicos para aperfeiçoar a predição dos nomogramas.

Stamey et al.⁷⁷ também citam a necessidade e prioridade de se encontrar um marcador biológico que seja verdadeiramente proporcional ao volume e estágio do tumor, e que reduzir o ponto de corte de 4,0 ng/ml para 2,5 ng/ml para indicar biópsia simplesmente agrava o problema, adicionando muito mais homens à lista desse procedimento, talvez desnecessário. Catalona et al.⁷⁸ discordam dessa assertiva e afirmam ser o PSA o melhor marcador disponível para a detecção precoce e que as suas variáveis tais como velocidade de crescimento, densidade, relação PSA livre e total devem ser usados para indicação de biópsia; recomendam biópsia em homens com PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml com densidade maior que 0,1 ng/ml e relação menor que 10%.

2 OBJETIVOS

2.1 Avaliar os métodos de indicação de biópsia de próstata em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml.

2.2 Avaliar a positividade do câncer da próstata em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, e que foram submetidos à biópsia de próstata guiada pelo US.

2.3 Avaliar as principais características dos pacientes com câncer de próstata, com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml e comparar os resultados de pacientes com PSA entre 4,1 a 10,0 ng/ml e maior que 10,0 ng/ml.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Estudo retrospectivo de casos revistos em prontuários clínicos realizado no período de 2005 a 2008, de pacientes do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, hospital escola do Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba – PUC/SP e da Policlínica Municipal de Sorocaba.

Foram estudados 300 pacientes que tinham sido submetidos à exame digital da próstata, dosagem do nível sérico do antígeno prostático específico e biópsia em sextante realizada sob orientação da ultrassonografia transretal da próstata.

Os pacientes tinham idade de 41 a 85 anos.

O nível sérico do PSA tinha valores de 0,5 ng/ml a 980 ng/ml.

O exame digital da próstata feito exclusivamente por médicos urologistas, visou ao tamanho, presença de nódulos suspeitos e consistência. A classificação utilizada foi a TNM.

3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com biópsia realizada através de ultrassonografia transretal da próstata com retirada de no mínimo 6 fragmentos de próstata.

Biópsia em sextante com retirada de no mínimo 6 fragmentos de próstata.

3.2 Critérios de Exclusão

Fragmentos retirados por outros meios tais quais biópsia perineal, transretal ou ressecção transuretral da próstata.

O PSA teve o seu nível sérico dosado pelos métodos imunoensaio Hybritech Tandem R.⁷⁹ com os pacientes orientados para fazer jejum de 12 horas. Nenhum dos pacientes tinha sido submetido a qualquer instrumentação urológica ou toque retal imediatamente anterior à coleta do sangue.

3.3 Técnica da Biópsia Dirigida pela Ultrassonografia Transretal.

3.3.1 Preparo do paciente

Prévia à realização do exame, os pacientes foram orientados a manter jejum de 3 horas, aplicar um fleet-enema[®] também 3 horas antes do procedimento assim como iniciar a ingestão de uma cápsula de Ciprofloxacina 500mg a cada 12 horas por cinco dias consecutivos. A anestesia utilizada foi feita através de injeção local com Lidocaina 5 cc ao nível da inervação da próstata ou sedação com Midazolam 2,5 mg intravenoso.

3.3.2 Técnica do exame

Os pacientes foram colocados na posição de decúbito lateral esquerdo com os membros inferiores fletidos. O exame foi realizado com aparelho de ultrassonografia e transdutor cavitário com frequência de 5 MHz. Este após ser envolto com preservativo e lubrificado com gel foi introduzido no reto e a próstata examinada em vários planos com registro em filmes, verificação de zonas suspeitas e medida do volume que no caso da próstata se equivale ao peso. A agulha introduzida no reto, perfura a parede anterior e penetra na glândula. O material obtido foi identificado com relação ao local retirado e colocado em formalina e enviado ao laboratório de patologia onde foi preparado e corado.

3.3.3 Exame microscópico

Quando o diagnóstico histopatológico foi de adenocarcinoma, o escore de Gleason foi utilizado para graduação histológica de acordo com o método citado anteriormente.

O número de fragmentos positivos foi avaliado, em porcentagem, em relação ao total de fragmentos retirados.

3.4 Exame Microscópico da Peça de Prostatectomia Radical

Da mesma forma o material foi preparado e corado, o escore de Gleason foi utilizado para a graduação histológica e o estadiamento feito conforme o sistema TNM.

3.5 Metodologia para Avaliação das Características de Pacientes

Indicação da biópsia:

- EDP com alteração;
- Toque normal, mas com alteração do PSA, ou ambos;
- PSA em elevação;
- Relação PSA livre/PSA total menor que 15%;
- ASAP na primeira biópsia.

Para o estudo das características clínicas e histopatológicas, dividimos os pacientes em 3 grupos conforme o nível sérico do PSA:

Grupo 1 – PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml;

Grupo 2 – PSA de 4,1 ng/ml a 10,0 ng/ml;

Grupo 3 – PSA acima de 10,0 ng/ml.

Feito isso, comparamos os grupos entre si em relação à:

- Idade (média, desvio padrão, mediana e limites);
- PSA (média, desvio padrão, mediana e limites);
- Porcentagem de EDP positivo ou não;
- Número médio de fragmentos obtidos na biópsia (média, desvio padrão, mediana e limites);
- Porcentagem de grau de Gleason menor ou igual a 6 e acima de 6;
- Número de fragmentos positivos nos diferentes grupos (média, desvio padrão, mediana e limites);
- Raça (em porcentagem);

- Correlação do grau de Gleason dos fragmentos positivos para neoplasia com a peça cirúrgica nos grupos 1, 2 e 3.

3.6 Análise Estatística

Os dados são mostrados como média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, bem como as frequências encontradas.

Na análise dos dados foram usados os métodos Kruskal-Walis e para a comparação dos subgrupos o método de Mann-Whitney com correção de Bonferroni e teste de Dunn.

Para correlacionar o grau de Gleason foi utilizado o teste de Spearman.

O valor de p foi considerado significativo se menor que 0,05 ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 Diagnóstico de Câncer

No presente estudo 96 (noventa e seis) pacientes tiveram diagnóstico de câncer de próstata, ou 32%.

No Grupo 1 a positividade para câncer de próstata foi de 27,6% ou 16 pacientes; no Grupo 2, 25,3% ou 38 pacientes e no Grupo 3, 45,6% ou 42 pacientes.

Os grupos 1 e 2 foram semelhantes entre si quanto à positividade de câncer. No entanto, o Grupo 1 mostrou ter maior positividade em relação aos outros ($p=0,003$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Positividade entre os grupos de PSA

GRUPOS DE PSA		CÂNCER PÓS BIÓPSIA		Total
		Não	Sim	Não
Grupo 1	Contagem	42	16	58
	%	72,4%	27,6%	100,0%
Grupo 2	Contagem	112	38	150
	%	74,7%	25,3%	100,0%
Grupo 3	Contagem	50	42	92
	%	53,26%	45,65%	100,0%
Total	Contagem	204	96	300
	%	68%	32%	100,0%

$p = 0,003$ – teste de Qui-quadrado

4.2 Faixa Etária e Grupos de PSA

A idade média do total de pacientes foi de 65 anos, com mediana de 65 anos, desvio padrão de 8,68 e limites de 41 e 85 anos.

Entre os grupos a faixa etária variou como segue:

Grupo 1 (n=58): mediana de 61 anos, média de 61 anos, limites de 45 a 73 anos, +/- 6,58 anos;

Grupo 2 (n=150): mediana de 64 anos, média de 64 anos, limites entre 41 a 84, +/- 8,14 anos;

Grupo 3 (n=92): mediana de 70 anos, média de 69 anos, limite entre 45 a 85 anos, +/- 8,99 (Tabela 2).

Tabela 2 - Relação entre a faixa etária e PSA

	N	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Média
Grupo 1	58	60,86	6,584	45	73	61
Grupo 2	150	63,72	8,146	41	84	64
Grupo 3	92	69,15	8,987	45	85	69
Total	300	64,83	8,679	41	85	65

A idade média foi maior no Grupo 3 em relação aos outros grupos com $p < 0,001$

4.3 Nível Sérico do PSA

A média do PSA sérico foi de 18,13 ng/ml com mediana de 7,50 ng/ml e desvio padrão de 63,21 ng/ml; limite inferior de 0,5 ng/ml e superior de 980 ng/ml, $n=300$.

Entre os grupos o nível sérico variou como segue:

Grupo 1 ($n=58$): PSA médio de 2,97 ng/ml, mediana de 3,34 ng/ml, desvio padrão de 1,04, limites entre 0,5 ng/ml a 4,0 ng/ml;

Grupo 2 ($n=150$): PSA médio de 6,89 ng/ml, mediana de 6,9 ng/ml, desvio padrão de 1,51 ng/ml, limites entre 4,10 ng/ml e 10,0 ng/ml;

Grupo 3 ($n=92$): PSA médio de 46,0 ng/ml, mediana de 18,60 ng/ml, desvio padrão 109,49 ng/ml, limites entre 10,10 ng/ml e 980,00 ng/ml.

Utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis verificou-se que os grupos diferem entre si ($p < 0,0001$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Nível sérico do PSA nos grupos

	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Grupo 1	58	2,97	1,0427	0,5	4,0	3,34
Grupo 2	150	6,89	1,5152	4,1	10,0	6,9
Grupo 3	92	45,98	109,4911	10,1	980,0	18,6
Total	300	18,13	63,2191	0,5	980,0	7,5

Os grupos diferem entre si ($p < 0,0001$)

4.4 Exame Digital da Próstata (EDP)

O sistema TNM¹⁹ foi utilizado para estadiamento do CAP. O EDP estava normal em 48,7% dos pacientes (n=146). O EDP estava alterado nos restantes 51,3% (n=154) (Tabela 4 no apêndice).

4.5 Alteração do EDP conforme os Grupos de PSA

O EDP estava alterado em 51,7% (n=30), 42% (n=63) e 66,3% (n=61) nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente. As frequências e percentagens estão mencionadas na tabela 5. Usando teste qui-quadrado de Pearson, os grupos 1 e 2 diferem ao Grupo 3 estatisticamente ($p < 0,001$). No entanto, o Grupo 1 e 2 não diferem entre si.

Tabela 5 - Exame Digital da Próstata: Grupos de PSA

			Categorias de PSA			Total
			Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	
EDP	Normal	Número	28	87	31	146
		%	48,3%	58,0%	33,7%	48,7%
	Alterado	Número	30	63	61	154
		%	51,7%	42,0%	66,3%	51,3%
Total		Número	58	150	92	300
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Os grupos 1 e 2 diferem do 3 ($p < 0,001$)

4.6 Raça

Os pacientes se declararam brancos em 70,7% dos casos (n=212) e 29,3% se declararam afrodescendentes (n=88).

No Grupo 1 os brancos totalizaram 40 pacientes ou 69%, no Grupo 2 108 pacientes ou 72% e no Grupo 3 64 ou 69,6%; os afrodescendentes no Grupo 1 foram 18 ou 31%, no Grupo 2 42 pacientes ou 28% e no Grupo 3 28 pacientes ou 30,4%, com $p=0,877$, não havendo diferença estatística (Tabela 6 no apêndice).

4.7 Número de Fragmentos Biopsiados nos Grupos (Tabela 7)

O número de fragmentos biopsiados foi na média 11,37, mediana de 12 +/- 1,99, limites de 6 a 19 fragmentos.

Entre os grupos o número de fragmentos foi a seguir:

Grupo 1: média 11,38; mediana 12 +/- 1,99; limites 6 a 17

Grupo 2: média 11,51; mediana 12 +/- 1,99; limites 6 a 19

Grupo 3: média 11,14; mediana 12 +/- 1,99; limites 6 a 16

Não houve diferença significativa entre os grupos.

Kruskall-Wallis $p=0,33$

4.8 Número de Fragmentos Positivos

A mediana de fragmentos positivos no Grupo 1 foi de 4 com limites entre 2 e 4,8; no Grupo 2 a mediana foi de 2 com limites entre 1 e 3 e no Grupo 3 a mediana foi de 4,5 fragmentos com limites de 2 a 9,3.

O número de fragmentos positivos foi semelhante nos grupos 1 e 3 e menor no Grupo 2 com $p<0,001$ (Tabela 7).

4.9 Percentagem de Fragmentos Positivos

Grupo 1: a percentagem média de fragmentos positivos foi de 34,50% e mediana de 32,1% (22,9 a 43,7);

Grupo 2: a percentagem média foi de 22,68% e mediana de 16,7% com limites de 8,3 a 25,9;

Grupo 3: a percentagem média foi de 53,17% e mediana de 50% (20,8 a 91,7).

Todos os grupos apresentaram diferença estatística entre si. O Grupo 1 apresentou uma percentagem maior que o Grupo 2 ($p<0,05$); o Grupo 2 apresentou uma percentagem menor que o Grupo 3 ($p<0,001$) pelo teste de Kruskal-Wallis (Tabela 7).

4.10 Volume da Próstata

O volume da próstata foi de 28 cm³ com limites de 20 a 36,3 cm³ no Grupo 1; no Grupo 2 foi de 34 cm³ (24 a 45,3 cm³); no Grupo 3 foi de 35 cm³ (23 a 54 cm³).

Os volumes dos grupos 2 e 3 foram semelhantes entre si; o volume do Grupo 1 foi inferior aos acima mencionados ($p=0,008$).

Uma síntese dos resultados descritivos está disposta na tabela 7.

Tabela 7 – Comparação entre os grupos.

Variável	PSA						p ^(*)
	Nº	Grupo 1	Nº	Grupo 2	Nº	Grupo 3	
Volume (cm ³)	58	28,0 (20,0 ; 36,3)	150	34,0 (24,0 ; 45,3)	92	35,0 (23,0 ; 54,8)	0,008 ⁽²⁾
Total de fragmentos biopsiados	58	12,0 (12,0 ; 12,0)	150	12,0 (12,0 ; 12,0)	92	12,0 (12,0 ; 12,0)	0,330
Total de fragmentos biopsiados no lado direito	58	6,0 (6,0 ; 6,0)	150	6,0 (6,0 ; 6,0)	92	6,0 (6,0 ; 6,0)	0,495
Total de fragmentos biopsiados no lado esquerdo	58	6,0 (6,0 ; 6,0)	150	6,0 (6,0 ; 6,0)	92	6,0 (6,0 ; 6,0)	0,356
Total de fragmentos positivos	16	4,0 (2,0 ; 4,8)	38	2,0 (1,0 ; 3,0)	42	4,5 (2,0 ; 9,3)	< 0,001 ⁽³⁾
% de Fragmentos positivos	16	32,1 (22,9 ; 43,7)	38	16,7 (8,3 ; 25,9)	42	50,0 (20,8 ; 91,7)	< 0,001 ⁽⁴⁾

(*) Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes. Resumo descritivo em mediana e quartís.

(2) $G_1 < G_2, G_3$ ($p < 0,05$ #) - Volume

(3) $G_2 < G_3$ ($p < 0,001$ #) – Total de fragmentos positivos

(4) $G_1 > G_2$ ($p < 0,05$ #); $G_2 < G_3$ ($p < 0,001$ #) - % fragmentos positivos

Teste de Dunn para comparações múltiplas

4.11 Escore de Gleason

O escore de Gleason foi menor ou igual a 6 em 44,80% dos casos ($n=43$) e maior que 6 em 55,20% ($n=53$). O escore de Gleason menor ou igual a 6 ocorreu no G1 em 68,8% ($n=11$), G2 em 59,5% ($n=22$) e G3 em 21,4% ($n=9$). O escore de Gleason maior que 6 ocorreu no G1 em 31,3% ($n= 5$), G2 em 40,5% ($n=15$) e G3= 78,6% ($n= 33$).

Os grupos 1 e 2 apresentaram escore de Gleason semelhante, no entanto o Grupo 3 apresentou escore maior ($p<0,001$) (Tabela 8 no apêndice).

4.12 Mediana de PSA em Pacientes com CaP e sem CaP nos Diferentes Grupos

A mediana do PSA no Grupo 1 para pacientes com CaP foi de 3,15 ng/ml versus 3,40 ng/ml em pacientes sem CaP ($p=0,727$).

A mediana do PSA no Grupo 2 nos pacientes com CaP foi de 7,01 ng/ml versus 6,9 ng/ml nos sem CaP ($p=0,713$).

A mediana do PSA no Grupo 3 nos pacientes com CaP foi de 34,18 ng/ml versus 14,44 ng/ml nos pacientes com ausência de CaP ($p<0,0001$).

Tabela 9 - Comparação entre pacientes negativos e positivos pela biópsia em relação ao PSA, por grupo.

Grupo 1	Não	N	Válido	42
			Faltando	0
			Mediana	50
	Sim	N	Válido	16
			Faltando	0
			Mediana	50
Grupo 2	Não	N	Válido	112
			Faltando	0
			Mediana	50
	Sim	N	Válido	38
			Faltando	0
			Mediana	50
Grupo 3	Não	N	Válido	49
			Faltando	0
			Mediana	50
	Sim	N	Válido	42
			Faltando	0
			Mediana	50

Grupo 1 $\rho=0,727$
 Grupo 2 $\rho=0,713$
 Grupo 3 $\rho < 0,0001$

4.13 Relação de EDP Alterado e CaP nos Grupos 1 e 2

Os pacientes com EDP alterado no G1 foram de 52,4% dos casos sem CaP contra 62,5% em pacientes com CaP. Não houve diferença significativa ($p=0,489$) neste grupo em relação ao EDP alterado.

O percentual de pacientes com EDP alterado no G2 foi de 33,9%, em pacientes sem CaP, enquanto que nos pacientes com CaP a percentagem foi de 60,5% dos casos. Nesse caso houve diferença significativa demonstrando correlação entre o EDP alterado com a presença de câncer ($p=0,004$).

A proporção entre EDP alterado com CaP nos 2 grupos foi semelhante (G1=62,5% VS 60,5% com $p=0,48$), não demonstrando diferença quanto percentagem diagnosticada (Tabela 10).

Tabela 10 – Relação de EDP positivo com câncer nos grupos 1 e 2

GPO/PSA				EDP ALTERADO		Total	
				Não	Sim	Não	
Grupo 1	CANCER PÓS BIÓPSIA	Não	Contagem	20	22	42	
			%	47,6%	52,4%	100,0%	
		Sim	Contagem	6	10	16	
			%	37,5%	62,5%	100,0%	
	Total			Contagem	26	32	58
				%	44,8%	55,2%	100,0%
Grupo 2	CANCER PÓS BIÓPSIA	Não	Contagem	74	38	112	
			%	66,1%	33,9%	100,0%	
		Sim	Contagem	15	23	38	
			%	39,5%	60,5%	100,0%	
	Total			Contagem	89	61	150
				%	59,3%	40,7%	100,0%

Grupo 1 $p = 0,489$ – teste de Qui-quadrado

Grupo 2 $p = 0,004$ – teste de Qui-quadrado

4.14 Tratamento por Grupos

No G1, 9 pacientes (56,3%) foram submetidos à prostatectomia radical (PR) e 7 (43,8%) realizaram Radioterapia em loja prostática (Rt).

No G2, 21 pacientes (55,3%) foram submetidos à PR, 9 (23,7%) à Rt e 6 pacientes (15,8%) submetidos à quimioterapia sistêmica.

No G3, 3 pacientes realizaram PR (7%), 1 paciente realizou Rt (2,3%), 36 pacientes fizeram Qt (83,7%) e 2 pacientes se submeteram à Qt e Orquiectomia bilateral (4,7%).

Houve diferença estatística entre o grupo 3 e os grupos 1 e 2 em relação à PR ($p=0,05$). Entre os grupos 1 e 2 não houve diferença na indicação de PR ($p=0,41$).

A indicação de Rt não apresentou diferença significativa entre os pacientes do grupo 1 quanto a realização de PR e Rt (Tabela 11).

Tabela 11 - Frequência de tratamentos para neoplasia de próstata nos diferentes grupos segundo o valor de PSA (ng/ml)

PSA	Número percentagem	Tratamento					Total
		Observação	PR	RT	QT	QT + Horm	
Grupo 1	0	9	7	0	0	16	
	0%	56,3%	43,8%	,0%	,0%	100,0%	
Grupo 2	2	21	9	6	0	38	
	5,3%	55,3%	23,7%	15,8%	,0%	100,0%	
Grupo 3	1	3	1	36	2	43	
	2,3%	7,0%	2,3%	83,7%	4,7%	100,0%	
Total	3	33	17	42	2	97	
	3,1%	34,0%	17,5%	43,3%	2,1%	100,0%	

Legenda. PR: prostatectomia radical; Rt: radioterapia; QT: quimioterapia sistêmica; Qt+ horm: quimioterapia sistêmica associado à hormonioterapia.

4.15 Escore de Gleason Encontrado em Espécimes de Prostatectomia Radical (PR)

No grupo 1 foram realizadas 9 prostatectomias radicais. Na biópsia pré-operatória 8 pacientes apresentaram escore de Gleason menor ou igual a 6 e somente 1 maior que 6.

No entanto na peça cirúrgica 3 apresentaram escore de Gleason igual ou maior que 7, totalizando 4 casos ou 44,4%.

No grupo 2 foram realizadas 21 prostatectomias radicais. Como no grupo 1, 3 casos passaram o escore de Gleason para maior que 7, compondo assim 12 casos no total ou 57,1% dos casos. Não houve diferença estatística entre os grupos 1 e 2 quanto ao escore de Gleason maior que 7 ($p=0,16$).

4.16 Estadio Patológico em Espécimes de Prostatectomia Radical (PR)

Os pacientes dos grupos 1 e 2 que foram submetidos à prostatectomia radical, 9 e 21 respectivamente foram comparados e verificado o anátomo patológico da peça cirúrgica quanto ao confinamento do tumor.

No grupo 1, 77,78% (n=7) eram órgão confinado e 22,22% (n=2) não órgão confinado.

No grupo 2, 76,19% (n=16) eram órgão confinado e 23,81% (n=5) não órgão confinado.

Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p=0,95$).

4.17 Indicação de Biópsia nos Pacientes do Grupo 1

As indicações de biópsia de próstata em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml foram as seguintes:

1. EDP alterado: 56,89%;
2. PSA em elevação, isolado: (n=19) 32,8%;
3. PSA em elevação e EDP alterado: (n=5) 8,6%;

4. Relação PSA livre/PSA total menor que 15% e PSA em elevação (n=4): 6,8%;

5. Relação PSA livre/PSA total menor que 15%, isolado: (n=1);

6. EDP alterado e relação PSA livre/PSA total menor que 15%:
(n=1);

7. ASAP: (n=1).

O índice de positividade para CAP conforme as indicações foram:

1 - EDP alterado: 30,3%;

2 – PSA em elevação: 14,2%;

3 - Relação PSA livre por PSA total menor que 15% isolado:
33,3%.

4 - ASAP: 100%.

5 DISCUSSÃO

Com o aumento da expectativa de vida do brasileiro, o câncer da próstata, que incide em homens de maior faixa etária passou a representar um problema de saúde pública e como tal tem sido tratado através de programas de rastreamento da doença que tem como objetivo o diagnóstico nos estádios iniciais e, portanto com características clínico patológicas que permitam tratamento e possivelmente cura^{80,81}.

Na prática os exames iniciais para a detecção precoce do câncer da próstata são o exame digital da próstata e a dosagem do nível sérico do PSA que devem ser realizados a partir dos 50 anos salvo nos homens com antecedentes familiares de câncer de próstata. Nesta situação a avaliação é realizada a partir dos 40 anos⁸².

Antes do advento do PSA o principal e único método para indicação da biópsia de próstata era o exame digital da próstata que quando positivo o tumor muitas vezes já estava em estágio avançado e sem possibilidade de cura; quando feito em conjunto com o PSA aumenta a possibilidade diagnóstica^{30,83}; o mesmo afirma Catalona et al.⁷⁸ que concluíram que 45% de tumores foram detectados pelo PSA e não pelo EDP e que 18% foram detectados pelo EDP e não pelo PSA, em estudo realizado em 264 biópsias.

A prevalência de CaP entre pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml é amplamente variável. Em nosso estudo a taxa de detecção foi de 27,6% (16 pacientes). Outros estudos semelhantes que utilizam somente pacientes referenciados ou com sintomas ou por demanda espontânea ou com EDP alterado apresentaram taxa de detecção menor do que por nós apresentados como Lee et al.⁸⁴ e Pelzer et al.⁷² que referiam taxas de 16,2% e 21% respectivamente.

Uma das explicações para esta discrepância de incidência de CaP entre os estudos, talvez seja pelo tamanho da amostra realizado em nosso estudo ser pequeno. O estudo de Lee et al.⁸⁴ apresenta amostra 3 vezes maior e de Pelzer et al.⁷² 6 vezes maior. Por outro lado uma série brasileira publicada por Leite et al.⁸⁵ mostraram taxa de detecção de 32% em pacientes referenciados com

anormalidades no EDP, história familiar de CaP, elevação do PSA, presença de Neoplasia Prostática Intraepitelial (NIP) e ASAP.

Em nossa casuística, houve uma taxa de detecção semelhante ao grupo 2, ou seja, com um nível intermediário de PSA entre 4 e 10ng/ml (25,3%). Embora com a taxa de detecção ainda maior, Leite et al.⁸⁵ encontraram uma taxa de detecção de 35% no grupo de PSA maior que 4,0 ng/ml. No entanto, o grupo referenciado pelos autores também incluía pacientes com PSA maior que 10,0 ng/ml, o que explica uma incidência maior de CaP neste grupo em relação ao nosso. Apesar disso a diferença entre as incidências nos grupos não evidenciou significância estatística. Estes dados também foram compartilhados por nós, porém com uma incidência de CaP menor. A semelhança entre as incidências em ambos os grupos (1 e 2) sinaliza um comportamento similar entre eles.

Nos programas de rastreamento a taxa de detecção variou entre 14 e 23% com EDP sem alteração, sendo a indicação de biópsia devido à percentagem do PSA livre e total com PSA maior ou igual a 2,6 ng/ml⁷⁸ ou indicação devido à percentagem entre livre e total com PSA maior ou igual a 2,0 ng/ml⁷², PSA maior ou igual a 2,6 ng/ml⁸⁴ ou PSA maior ou igual a 2,0 ng/ml⁸⁶. Estes números semelhantes corroboram a hipótese que a taxa de detecção não se altera de forma significativa com demanda referida, sintomatologia ou presença de EDP alterado.

No presente estudo, os pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, 52,4% (n=22) tinham EDP alterado e 62,5% dos pacientes (n=10) apresentavam câncer de próstata com EDP alterado. Não houve diferença significativa entre a proporção EDP alterado entre pacientes com CaP e ausência de CaP. Apesar de 31,5% dos pacientes (10/32) apresentarem positividade para CaP com EDP alterado, somente um paciente (3,1%) apresentou CaP com PSA menor ou igual a 2,0 ng/ml nesta condição. Embora seja mais uma indicação para biópsia, neste grupo de pacientes, talvez não seja a mais importante.

No entanto, o mesmo não se confirmou no grupo intermediário com PSA entre 4,01 e 10,0 ng/ml. Nesta situação 60,5% dos pacientes com CaP apresentam EDP alterado contra somente 33,9% de pacientes com ausência de CaP e com EDP alterado, o que foi estatisticamente significativo (p=0,004). Neste grupo alteração do EDP está associado a CaP. A possível explicação para este fato é que talvez no subgrupo com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, as alterações encontradas no EDP

sejam referentes a patologias benignas tais como a Hiperplasia Prostática Benigna, prostatite crônica ou infarto prostático. Este fato não acontece no grupo de PSA intermediário onde provavelmente existe maior volume tumoral capaz de causar alteração ao EDP. Sokoloff et al.⁸⁷ em estudo com 79 homens com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, 61% dos pacientes tinham EDP alterado e câncer de próstata semelhantes a nossa casuística. A positividade do câncer da próstata nos pacientes do grupo 1 foi de 27,6% (n=16) e foi estatisticamente semelhante ao grupo 2 e inferior ao grupo 3. A maior detecção no grupo 3 é esperada, pois há um maior volume tumoral e estadios mais avançados, se aproximando a quase metade dos casos biopsiados (45,6%). A taxa de detecção semelhante entre os grupos 1 e 2 demonstra a superposição entre eles, também refletindo a mesma condição clínico patológica. Estes dados também foram observados por outros autores^{72,78,84,86}. Além da taxa de detecção, a idade, o escore de Gleason e a proporção de CaP órgão confinado foram variáveis que demonstraram ser semelhantes entre o grupo 1 e 2, reforçando a hipótese que estes pacientes têm o mesmo comportamento biológico. Se além do EDP isolado acrescentarmos a dosagem do PSA e suas variáveis como velocidade de crescimento anual e relação PSA livre e total, podemos ter um maior número de indicações sem que haja um número excessivo de biópsias desnecessárias.

Ito et al.⁸⁸ concluíram que o valor do aumento da velocidade do PSA ao ano pode aumentar a acurácia da indicação de biópsia e citam como valores 1,2 e 0,75 ng/ml/ano em indivíduos com PSA inicial de 1,0 a 1,9 ng/ml e 2,0 a 4,0 ng/ml respectivamente.

Wolters et al.⁸⁹ concluíram que a velocidade de crescimento do PSA não deve ser usada como indicador de biópsia quando utilizada independentemente.

A nossa casuística apresentou no grupo 1, 48,27% (n=28) pacientes com PSA em elevação com 6,89% de casos de câncer (n=4); quanto à relação PSA livre/total houve 12,06% (n=7) casos dos quais 3,44% (n=2) com câncer.

Sokoloff et al.⁸⁷ citaram que de 79 homens biopsiados 12% (n=9) tiveram indicação devido à elevação da velocidade do PSA/ano maior que 0,75 ng/ml e os pacientes com biópsia positiva tinham PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml.

A média de idade no grupo 1 foi de 61 anos, mediana de 60,8 e limites de 45 a 73, praticamente semelhante ao grupo 2. O grupo 3 apresentou idade mais avançada que os demais grupos ($p= 0,001$). Este fato pode ser explicado por que os pacientes mais idosos geralmente têm um maior nível de PSA sérico³⁰. Além disso, o valor preditivo do PSA aumenta com idade e também com valores maiores que 10 ng/ml podendo variar entre 42 e 70% nestes casos. Apesar de haver uma tendência dos pacientes do grupo 1 serem mais jovens que o grupo 2, este fato não se confirmou neste estudo. A média do PSA desse grupo foi de 2,97 ng/ml com mediana de 3,34 ng/ml $\pm 1,04$ e limites de 0,5 a 4,0 ng/ml.

Leite et al.⁸⁵ encontraram média de idade de 59,3 anos em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml. A média do PSA foi de 2,85 ng/ml e mediana de 3,04 ng/ml $\pm 0,94$, limites de 0,3 a 4,0 ng/ml. Apesar de médias semelhantes à nossa, no referido estudo houve diferença entre os grupos em relação à idade. Talvez esta diferença seja explicada devido a uma percentagem de pacientes com PSA maior que 10,0 ng/ml que por consequência são mais velhos. Outro fator seria o tamanho amostral que foi aproximadamente 3 vezes maior do que o nosso.

Quanto à raça, encontramos 69% de brancos ($n=40$) e 31% de não brancos ($n=18$) não havendo diferença estatística significativa com os demais grupos.

No total de pacientes de cor branca ($n=212$) encontramos 66 pacientes com biópsia positiva ou 31,13%, nos de raça não branca ($n=88$) ou 34,09% tinham biópsia positiva, que não tinha diferença estatística significativa. Valores semelhantes foram encontrados por Bozeman et al.⁷⁰ que concluíram em seus estudos que a raça não foi estatisticamente significativa em relação ao câncer de próstata.

Entretanto, Carvalho et al.⁹⁰ encontraram incidência maior em indivíduos afrodescendentes em estudo que compreendem 1.852 brancos e 53 afrodescendentes nos E.U.A. Essa diferença em relação a nossa casuística provavelmente ocorre pela maior miscigenação existente no Brasil. Portanto a diferença racial não interferiu na positividade de câncer nos meus pacientes.

O número de fragmentos biopsiados foi de 11,37 na média com mediana de 12 $\pm 1,99$, limites de 6 a 19 fragmentos ($n=300$), demonstrando que não houve

diferença de incidência de CaP devido a uma diferença no número de fragmentos retirados por grupo. Entre os grupos o número de fragmentos foi de: Grupo 1: média 11,38; mediana $12 \pm 1,99$; limites de 6 a 17; (n=58). Grupo 2: média 11,51; mediana $12 \pm 1,99$; limites de 6 a 19; (n=150). Grupo 3: média 11,14; mediana $12 \pm 1,99$; limites de 6 a 16; (n=92).

Não houve diferença significativa entre os grupos, e portanto, o número de fragmentos retirados não teve relação com a incidência de câncer.

Um fato realmente não esperado foi a mediana de fragmentos positivos e a porcentagem de fragmentos positivos. Houve uma menor porcentagem de fragmentos positivos no grupo 2 (mediana de 16,7% com limites entre 8,3 a 25,9%) contra os grupos 1 e 3 (Grupo 1: 32,1% de mediana com limites de 22,9 a 43,7% e Grupo 3: 50% de mediana com limites de 20,8 a 91,7%) com $p < 0,001$. Nossos dados não foram compartilhados por Lee et al.⁸⁴ e Kobayashi et al.⁸⁶ que demonstraram mesma proporção de fragmentos positivos entre os grupos com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml e PSA entre 4 e 10 ng/ml (20,16 vs 22,9% e 20 vs 33,3%, respectivamente). Kim et al também chegaram a ao mesmo resultado com 22,6% de fragmentos positivos para o grupo menor ou igual a 4,0 ng/ml e 22,2% para o grupo com o PSA intermediário, porém em seu estudo só foram incluídos pacientes sem alteração ao EDP ou seja T1c⁹¹.

Destes resultados podemos chegar algumas conclusões. Primeiro, o nosso resultado é contraditório em relação às outras séries mencionadas. Em uma primeira análise poderíamos imputar a maior proporção de CaP no grupo 1 a um volume prostático menor, favorecendo assim a uma maior probabilidade de se biopsiar mais fragmentos neste grupo em relação ao Grupo 2. No entanto, esta idéia não se fortalece à medida que outras séries demonstraram que o volume no grupo menor ou igual a 4,0 ng/ml é menor e a proporção de fragmentos positivos entre os grupos é semelhante. Talvez, nossos tumores do grupo 1 sejam maiores do que outras séries, mas neste estudo não podemos afirmar esta asserção, pois não tivemos a informação dos espécimes de prostatectomia radical (PR), revelando as fragilidades de um estudo retrospectivo. Segundo, os resultados só vêm a fortalecer que a história natural dos tumores com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml se assemelha àqueles com PSA entre 4,01 e 10,0 ng/ml. Terceiro, adicionar a idéia que a alteração do EDP em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml não aumenta

a proporção de CaP, visto que em uma série somente com T1c em ambos o grupos a taxa de detecção e proporção de fragmentos positivos foi semelhante.

O volume pré-operatório da próstata foi avaliado através do ultrassom transretal e os valores em mediana foram os seguintes: Grupo 1: 28 cc com limites de 20 a 36,3 cc. Grupo 2: 34 cc com limites de 24 a 45,3 cc. Grupo 3: 35 cc com limites de 23 a 54 cc. O volume do Grupo 1 foi significativamente menor que o dos grupos 2 e 3, e o volume destes foram semelhantes entre si, resultados estes que foram praticamente iguais de Pelzer et al.⁷² e Leite et al.⁸⁵, que estudaram pacientes com níveis séricos de PSA entre 2,0 a 3,9 ng/ml e menor ou igual a 4,0 ng/ml respectivamente. A nossa casuística não comparou o volume do tumor após a prostatectomia radical, por falta de dados. Como foi dito anteriormente, este resultado também foi observado por outros autores^{84,86,91}.

O escore de Gleason foi avaliado nos pacientes com biópsia positiva (n=96) nos níveis até 6 e acima de 6. Quarenta e três pacientes ou 44,80% tinham escore até 6 e 53 pacientes ou 55,20% escore acima de 6. O Grupo 1 apresentou uma proporção de 31,3% (n=5) de escore de Gleason maior ou igual a 7. No Grupo 2 esta proporção atingiu 40,5% (n=15), não havendo diferença estatística. Pelzer et al.⁷² encontraram em pacientes com PSA entre 2,0 e 4,0 ng/ml 74 ou 24% de pacientes com escore com escore acima de 6. No grupo de PSA entre 4,0 a 10,0 ng/ml 83 ou 33% dos pacientes apresentavam escore de Gleason acima de 6 mostrando uma diferença estatística (p<0,004). Os autores concluíram que os tumores do grupo acima de 4,0 ng/ml teriam uma proporção de tumores mais agressivos.

Por outro lado, diversos autores observaram resultados semelhantes ao nosso, quanto à proporção de Escore de Gleason maior ou igual a 7 com taxas variando de 11 a 24%^{56,67,72,85} não demonstrando diferença em proporção de CaP nestas condições, e sim comportamento similar entre os grupos e destacando que pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml tem tumores significantes clinicamente. A mesma correlação foi evidenciada entre os grupos 1 e 2 com escore de Gleason maior que 6 no espécime cirúrgico cuja proporção foi semelhante (44,4% VS 57,1% com p = 0,16). O volume não foi avaliado para se enquadrar no critério de Epstein et al.⁵⁸, mas indiretamente o tumor com soma de Gleason maior que 6 já pode ser considerado clinicamente significativo.

Quando consideramos os resultados do estadió patológico pós PR, foi observado novamente semelhança entre os pacientes com doença extraprostática nos grupos 1 e 2. Foram nove pacientes submetidos à PR no Grupo 1, sendo 2 deles apresentando doença extraprostática (22,2%) e 21 no Grupo 2, sendo 5 com doença extraprostática (23,8%) com $p = 0,95$. Estes resultados são compartilhados com outros autores, que descrevem taxas de doença extraprostática variando de 6,7 a 16% semelhantes aos do grupo com PSA intermediário. Krumholtz et al.⁵⁶ foram os únicos a encontrar diferença estatística entre os grupos nesta característica patológica revelando 12% de doença extraprostática no grupo com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml contra 37% no grupo com PSA intermediário. Em relação aos outros grupos, a diferença era que todos eram pacientes com EDP normal. Os autores concluem que pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml apresentam maior probabilidade de ter tumores insignificantes, e neste caso pode-se realizar um tratamento excessivo e não necessário para este subgrupo de pacientes.

A nossa casuística incluiu ainda pacientes com PSA maior que 10,0 ng/ml com resultados do escore significativamente maiores que os do Grupo 1 e 2 quais sejam: escore até 6, 21,4% (n=9) e acima de 6, 78,6% (n=33), o que resulta em maior número de doença não órgão confinado nesses pacientes com nível alto de PSA como já se tem amplo conhecimento pela literatura^{19,35}.

Dos métodos de tratamento a que os pacientes foram submetidos, a prostatectomia radical e a radioterapia foram comparados. No Grupo 1, 9 pacientes com prostatectomia radical e 7 com radioterapia. No Grupo 2, 21 pacientes fizeram prostatectomia radical e 9 radioterapia e no Grupo 3, 3 pacientes fizeram prostatectomia radical e 1 fez radioterapia. Os que fizeram outro tipo de tratamento não foram computados.

Houve diferença estatística significativa entre o Grupo 3 e os Grupos 1 e 2 em relação à prostatectomia.

O tratamento com radioterapia e prostatectomia radical não apresentou diferença significativa nos pacientes do Grupo 1.

Nos pacientes do Grupo 2 houve diferença estatística significativa entre os que foram submetidos à prostatectomia em relação à radioterapia.

Quanto às indicações para biópsia em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml, em nossa casuística foi o EDP alterado (57%) o tipo mais freqüente seguido da elevação do PSA no seguimento (32,8%). Embora seja uma das maiores causas de biópsia nesta faixa de pacientes, acreditamos que esta indicação não seja a mais importante, pois geralmente são alterações decorridas de patologias benignas. Por ser um estudo retrospectivo demonstra as fragilidades inerentes deste tipo de estudo, visto que somente alguns pacientes com EDP alterado têm dosagem de PSA livre e com toda certeza se todos o fizessem, o número de pacientes dentro da faixa para indicação de biópsia seria maior. A confirmação é que maior taxa de positividade para CaP por indicação foi apresentar relação PSA livre por PSA total menor que 15% (33,3%). Infelizmente, o uso deste parâmetro ainda não está arraigado entre os urologistas e necessitam de estudos posteriores para confirmar esta hipótese.

A maioria do PSA circulante é complexado com o inibidor α 1-antiquimotripsina serina protease ou α 2 macroglobulina. Esta relação de PSA livre/total é menor em pacientes com CaP do que naqueles com HPB ou prostatite⁹³. Portanto, a relação PSA livre/total é usada para pacientes com PSA intermediário e pode-se comportar de forma semelhante ao grupo de pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml. Quando o limite usado foi de 25% como critério para biópsia, 90% dos CaP podem ser detectados, evitando 18% das biópsias⁷⁸. O autor concluiu que o PSA livre/total é um preditor independente do CaP para pacientes com PSA entre 4,01 a 10,0 ng/ml. Outro estudo com uso de um limite de 18% de PSA livre/total poupou 45% de biópsias com uma taxa de detecção de 100%⁹³.

Em um estudo usando 1809 voluntários para rastreamento de CaP com PSA variando de 2,6 a 10,0 ng/ml, não contando com EDP para indicação de biópsia e sim baseado no PSA total estratificado pela idade³⁰, demonstrou que o PSA livre/total menor que 15% aumentou o diagnóstico de CaP em relação aos pacientes de Pelzer et al.⁷² em mais de 15%. Outros estudos indicaram a importância do PSA livre/total para o diagnóstico de CaP em pacientes com PSA total baixo. Haese et al.²² em um estudo somente com pacientes com EDP normal observaram em uma faixa de PSA livre/total de 18 a 20%, 50% de probabilidade de se encontrar CaP, evitando 73% de biópsias desnecessárias com relação biópsia/câncer variando de 3 a 4:1. Outros autores em uma casuística de 409 pacientes referenciados para clínica

urológica, porém sem anormalidades ao EDP, constataram 27% de prevalência de CaP em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml com PSA livre/total < 20%. Entre os pacientes com CaP, 48 (44%) foram submetidos à PR e todos os tumores foram maiores que 0,5cm³, 44% deles tinham um escore de Gleason igual ou maior que 7 e 29% apresentavam doença extraprostática semelhante ao nosso achados⁷³. Em um estudo britânico, foi observada a incidência de 11% de CaP em uma amostra com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml de voluntários com uso do PSA L/T menor que 20%, que poderiam ser perdidos se a indicação somente fosse realizada pelo PSA total ajustado pela idade⁹⁵. Neste caso acreditamos que a prevalência seria ainda maior, pois somente foi realizada uma biópsia sextante nas próstatas menores que 30 cm³. Vários estudos indicam perda de 15 a 34 % de CaP com este método^{41,95,96}. O número de biópsias influenciou no resultado que poderia ser melhor.

Em relação à velocidade do PSA, em nossa ótica esta modalidade não se presta para auxiliar a detecção de CaP em PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml. Em nossa casuística, quando foi indicado biópsia por este motivo a taxa de detecção foi de 14%. O estudo de Rotterdam avaliou retrospectivamente a utilidade do uso da velocidade de PSA de 0,1 ng/ml/ano em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml e em uma regressão logística multivariada não encontrou diferença estatística que justificasse o método para indicar biópsia, favorecendo o diagnóstico de CaP ao contrário das variáveis idade, PSA total e volume prostático. De forma interessante neste seletivo grupo de pacientes o EDP não altera o resultado do diagnóstico de CaP, assim como a velocidade de PSA, corroborando a idéia que o mesmo não é ferramenta importante e decisiva para o achado de CaP nestes pacientes⁹⁷.

De forma contrária, Ito et al.⁸⁹ realizaram uma análise em 2888 pacientes em no mínimo 3 visitas consecutivas e concluíram que a velocidade do PSA pode ser útil quando usada com um aumento superior a 1,2 ng/ml/ ano em pacientes na faixa de PSA total entre 1,0 e 1,9 ng/ml. Quando a faixa de pacientes se encontra entre 2,0 e 4,0 ng/ml o limite mínimo aceitável de velocidade do PSA é de 0,75 ng/ml/ano. A média das elevações do PSA durante os anos também deve ser considerada segundo o autor, sendo neste caso de 0,75 e 0,4 ng/ml para os grupos de 1,0 a 1,9 e 2,0 a 4,0 ng/ml respectivamente.

6 CONCLUSÃO

A taxa de detecção de câncer da próstata em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml que foram submetidos à biópsia guiada pela ultrassonografia transretal foi de 27,6%.

As principais indicações de biópsia da próstata em pacientes com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml foram a relação PSA livre e total menor que 15% e o exame digital alterado.

Os pacientes submetidos à biópsia de próstata guiada pelo ultrassom transretal, com PSA menor ou igual a 4,0 ng/ml apresentam volume prostático menor e número de fragmentos positivos para câncer maior que o grupo de pacientes com PSA entre 4,01 a 10,0 ng/ml. As demais características não demonstraram alterações significantes em relação aos pacientes com PSA entre 4,01 a 10,0 ng/ml, mostrando comportamento clínico patológico semelhantes entre si.

REFERÊNCIAS

1. Condé E. A urologia e sua história. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Cultura. Serviço de Documentação; 1958. p.91-2.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2010 [acesso em 2010 Jan 04]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>
3. Campozano G. PSA, novo enfoque no diagnóstico precoce do câncer da próstata. *Med Lab.* 1992; 2(4):81-91.
4. Srougi M, Simon SD. Câncer urológico. São Paulo: Platina; 1996. p.307.
5. Valdez-Collin JA. Câncer da próstata: uso do PSA como prova de investigação sistemática. *Bol Col Mex Urol.* 1997; 14(3):135-8.
6. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Tachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA.* 1994; 272(10):773-80.
7. Di Giuseppe JA, Sauvageot J, Epstein JI. Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21(2):174-8.
8. Littrup PJ. Future benefits and cost-effectiveness of prostate carcinoma screening. American Cancer Society. *Cancer.* 1997; 80(9):1864-70.
9. Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice. *Cancer Lett.* 2007; 249(1):30-9.
10. Bangma CH; Roemeling S; Schröder FH. Over diagnosis and over treatment of early detected prostate cancer. *J Urol.* 2007; 25(1):3-9.
11. Graif T, Loeb S, Roehl KA, Gashti SN, Griffin C, Yu X, et al. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer. *J Urol.* 2007; 178(1):88-92.
12. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol.* 2002; 168:906-13.
13. Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation in the etiology of prostate cancer: an epidemiologic perspective. *Urol Oncol: Semin Original Invest.* 2007; 25:242-9.
14. Skolarus TA, Wolin KY, Grubb RL. The effect of body mass index on PSA levels and the development, screening and treatment of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2007; 4(11):605-14.

15. Nijs HGT, Essink-Bot ML, DeKoning HJ, Kirkels WJ, Schröder FH. Why do men refuse or attend population-based screening for prostate cancer? *J Public Health Med.* 2000; 22(3):312-6.
16. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma, correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1988; 12:897-906.
17. Vikon K, Silverman PM, Matin SF, Haesum C. Diagnosis, staging and surveillance of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189(4):830-44.
18. Antunes AA, Freire GC, Aiello DF, Cury J, Srougi M. Análise dos fatores de risco para o diagnóstico do carcinoma incidental da próstata em pacientes com hiperplasia prostática benigna. *Clinics.* 2006; 61(6):545-50.
19. Partin AW, Kattan MW, Subong EW, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997; 277(18):1445-51.
20. Heman-Ackah CA, Festenstein JB, Hibbert P, Harvey DJ, Bunce CJ, Gelister JSK. Experience with assay for prostate specific antigen and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol.* 1997; 79(3): 439-44.
21. Sociedade Brasileira de Urologia. Correa LA, Bendaack ML, Souza AAO. Câncer de próstata: fatores prognósticos. In: Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. São Paulo: AMB/CFM; 2006. p.1-11.
22. Haese A, Graefen M, Palisaar J, Huland E, Huland H. [Serum markers for early detection and staging of prostate cancer]. *Urol Ausg. A.* 2003; 42(9):1172-87.
23. Matthew BG, Partin, AW. Prostate cancer tumor markers. In: Campbell M, Walsh P. *Urology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. v. 3, CaP. 93, p. 2897.
24. 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. *Eur Urol.* 2008; 54(3): 483-4.
25. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2,6 to 4,0ng/ml range. *J Urol.* 2002; 168(3):922-5.
26. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Scott LM, Parves HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men a prostate specific antigen level than/equal 4,0ng/ml. *N Engl J Med.* 2004; 350(22):2239-46.

27. Ortiz W. Reduzir o ponto de corte do PSA? Vantagens e desvantagens. [editorial]. Urol On Line [Internet]. 1999; 3(6) [Acesso em 2007 Ago18]. Disponível em: <http://tuiu.epm.br/dcir/urologia/uronline/ed0999/psa.htm>
28. Fang J, Metter J, Landis P, Carter Ballantine H. PSA Velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2,0 and 4,0ng/ml Urology. 2002; 59(6):889-94.
29. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. J Urol. 2007; 177(2):505-9.
30. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993; 270(7):860-4.
31. Stephan C, Jung K, Lein M, Diamandis EP. PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. Eur J Cancer. 2007; 43(13):1918-26.
32. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of PSA, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol. 1993; 150(1):110-4.
33. Hering FL, Srougi M. Adenocarcinoma de próstata: correlação entre o valor sérico do PSA pré-operatório, doença extra-prostática e progressão do tumor. J Bras Urol. 1995; 21(2):51-3.
34. Gonzáles CM, Roehl KA, Antenor JAV, Blunt LW, Misop H, Catalona WJ. Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retro-pubic prostatectomy. Urology. 64(4):723-8.
35. Calvete AC, Srougi M, Nesralla LJ, Dall'Oglio MF, Ortiz V. Avaliação da extensão da neoplasia em câncer da próstata: valor do PSA da porcentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason. Rev Assoc Méd Bras. 2003; 49(3):250-4.
36. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided trans-rectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol. 1989; 142(1):66-70.
37. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonics CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of resonance imaging and ultra-sonography in staging early prostate cancer. N Engl J Med. 1990; 323(10):621-6.
38. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of chemically significant prostate cancer by trans-rectal ultrasound guided systemic biopsy. J Urol. 1992; 148(3):829-32.

39. Brawer MK. The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1993; 71(3 Suppl): 899-905.
40. Sociedade Brasileira de Urologia. Rocha LCA, Silva EA, Costa RP, Hering FLO. Biópsia de próstata. In: Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. São Paulo: AMB/CFM; 2006. p. 2-6.
41. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme include 8 rather than 6 biopsies: results of prospective trial. *J Urol*. 2000; 163(1):163-6.
42. Fuganti PE, Machado MT, Pinto MA, Simardi LH, Wroclanski ER. Biópsia de próstata com 12 fragmentos versus biópsia sistemática em sextante. *J Bras Urol*. 2002; 28(3):207-13.
43. Trucco C, Diaz M, San Francisco I, Mendez E, Moreno S, Jimenez F, et al. Biópsia prostática por saturación bajo anestesia local. *Rev Chil Urol*. 2006; 71(1):64-7.
44. Naya Y, Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. *J Urol*. 2004; 171(6):2203-8.
45. Fernandez M, Marchant F, Rodriguez X, Olea M, Diaz P, Donoso M, et al. Optimización de esquemas para detección de cáncer de prostata en re-biópsias: estudio prospectivo. *Rev Chil Urol*. 2005; 70(1-2):33-8.
46. Ramey JR, Halpern EJ, Gomella LG. Ultrasonography and biopsy of the prostate In: Campbell M, Walsh P. *Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. v. 3, CaP. 92, p. 2888.
47. Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol*. 2004; 170(1):360-1.
48. Leite KR, Mitteldorf CA, Camara-Lopes LH. Repeat prostate biopsies following diagnoses of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation. *Int Braz J Urol*. 2005; 31(2):131-6.
49. Catalona WV, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at risk of prostate cancer when PSA levels are 2,5 to 4,0ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology*. 1999; 54(2):220-4.
50. Bostwick DG, Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130:952-7.
51. Moore CK, Karikehall's, Nazeer T, Fisher HAG, Kaufman P, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and

- atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol.* 2005; 173(1):70-2.
52. Brawer MK, Lange PH. Prostate specific antigen and premalignant change: implications for early detection. *CA Cancer J Clin.* 1989; 39:361-75.
53. Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI. Does high grade prostatic intra epithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol.* 1993; 150:386-9.
54. Kim HL, Yang XJ. Prevalence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and its relationship to serum prostate specific antigen. *Int Braz J Urol.* 2002; 28:413-7.
55. Loeb S, Han M, Roehl KA, Antenor JAV, Catalona WJ. Accuracy of prostate weight estimation by digital rectal examination versus transrectal ultrasonography. *J Urol.* 2005; 173:63-5.
56. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate specific antigen cutoff of 2,6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology.* 2002; 60:469-73.
57. Meeks JJ, Loeb S, Helfand BT, Kan D, Smith ND, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancers detected at prostate specific antigen level less than 2,5 ng/ml. *J Urol.* 2009; 181:2515-9.
58. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathological and clinical findings to predict tumor extent of non palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994; 271(5):368-74.
59. Loeb S, Roehl KA, Thaxton CS, Catalona WJ. Combined prostate-specific antigen density and biopsy features to predict "clinically insignificant" prostate cancer. *Urology.* 2008; 72(1):143-7.
60. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, et al. Non palpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol.* 1998; 160:2407-11.
61. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate cancer tumors a contemporary analysis. *Cancer.* 2004; 101:2001-5.
62. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with non palpable prostate cancer. *J Urol.* 2001; 166:104-9.

63. Graefen M, Ohori M, Karakiewicz PI, Caggiannos I, Hammerer PG, Haese A et al. Assessment of the enhancement in predictive accuracy provided by systematic biopsy in predicting outcome. *J Urol.* 2004; 171:200-3.
64. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007; 69(6):1095-101.
65. Ward JF, Bartsch G, Sebo TJ, Pinggera GM, Blute ML, Zincke H. Pathologic characterization of prostate cancers with a very low serum prostate specific antigen (0-2 ng/ml) incidental to cystoprostatectomy: is PSA a useful indicator of clinical significance? *Urol Oncol.* 2004; 22:40-7.
66. Han M, Partin AW, Zahurack M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169(2):517-23.
67. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, Antenor JAV, Eggener S, Catalona WJ. Use of 2,6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol.* 2005; 174(12):2154-7.
68. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamar JA, Fritsche HA Jr. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2,5 and 4,0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol.* 2001; 165:757-60.
69. Grubb RL, Roehl KA, Antenor JAV, Catalona WJ. Results of compliance with prostate cancer screening guidelines. *J Urol.* 2005; 174:668-72.
70. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, Venable DD, Eastham J. Prostate cancer in patients with abnormal digital rectal examination and serum prostate specific antigen less than 4,0 ng/ml. *Urology.* 2005; 66(4):803-7.
71. Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, Troyer DA, Higgins B, Ankerst DP, et al. Prostate cancer risk with positive family history, normal prostate examination findings and PSA less than 4,0 ng/ml. *Urology.* 2007; 70(4):748-52.
72. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, Berger AP, Frauscher F, Bartsch G, et al. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4,0 ng/ml: observation and clinical implications from tyrol screening project. *Urology.* 2005; 66(5):1029-33.
73. Pepe P, Panella P, Savoca F, Cacciola A, D'arrigo L, Dibenedetto G, et al. Prevalence and clinical significance of prostate cancer among 12682 men which normal digital rectal examination, low levels (≤ 4 ng/ml) and percent free PSA cutoff values of 15 and 20%. *Urol Int.* 2007; 78:308-12.

74. Zhui H, Roehl KA, Antenor JAV, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2,6 ng/ml to 4,0 ng/ml associated with favorable pathologic features and progressive rate: a preliminary analysis. *Urology*. 2005; 66(3):547-51.
75. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate specific antigen between 0,0 and 4,0 ng/ml. *Urology*. 1999; 54(4):709-13.
76. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res*. 2006; 14(14):4400-7.
77. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol*. 2004; 172:1297-301.
78. Catalona WJ, Smith DS, Omstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*. 1997; 277(18):1452-5.
79. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulation of guidelines. *Urology*. 1999; 54:780-6.
80. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 1998; 48(1): 6-29.
81. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, Antenor JAV, Eggener S, Catalona WJ. Use of 2,6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol*. 2005; 174(12):2154-7.
82. Mettlin C, Murphy GP, Ray P, Shanberg A, Toi A, Chesley A, et al. American Cancer Society – National Prostate Cancer Detection Project. Results from multiple examinations using transrectal ultrasound, digital rectal examination, and prostate specific antigen. *Cancer*. 1993; 71(3Suppl):891-8.
83. Gerber GS, Thompson IM, Thisted R, Chodak GW. Disease specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *JAMA*. 1993; 269(1):95-6.
84. Lee SE, Byun SS, Park HK, Shim HB, Ku JH. Detection of prostate cancer at low and intermediate serum prostate-specific antigen levels in a country with a low incidence of prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(6):376-80.
85. Leite KR, Srougi M, Dall'Oglio MF, Sanudo A, Camara-Lopes LH. Histopathological findings in extended prostate biopsy with PSA \leq 4,0 ng/ml. *Int Braz J Urol*. 2008; 34:283-92.

86. Kobayashi T, Nishizawa K, Ogura K, Mitsumori K, Ide Y. Detection of prostate cancer in men with prostate-specific antigen levels of 2.0 to 4.0 ng/mL equivalent to that in men with 4.1 to 10.0 ng/mL in a Japanese population. *Urology*. 2004; 63(4):727-31.
87. Sokoloff MH, Yang XJ, Fumo M, Mhoon D, Brendler CB. Characterizing prostatic adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of < 4.0 ng/mL. *BJU Int*. 2004; 93(4):499-502.
88. Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Kubota Y, Fukabori Y, Kurokawa K, et al. Usefulness of prostate specific antigen velocity in screening for prostate cancer. *Int J Urol*. 2002; 9(6):316-21.
89. Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH, Schröder FH. Is prostate specific velocity selective for clinically significant prostate cancer in screening? *Eur Urol*. 2009; 55(2):392.
90. Carvalhal GF, 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*. 1999; 161(3):835-9.
91. Kim HS, Jeon SS, Choi JD, Kim W, Han DH, Jeong BC, et al. Detection rates of nonpalpable prostate cancer in Korean men with prostate-specific antigen levels between 2.5 and 4.0 ng/mL. *Urology*. 2010 Mar 17. [Epub ahead of print].
92. Lilja H, Stenman UH. Successful separation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer by measurement of free and complexed PSA. *Cancer Treat Res*. 1996; 88:93-101.
93. Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, Gschwendtner A, Steiner H, Niescher M, et al. Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate*. 2004; 58:232-7.
94. Rowe EW, Laniado ME, Walker MM, Patel A. Prostate cancer detection in men with a 'normal' total prostate-specific antigen (PSA) level using percentage free PSA: a prospective screening study. *BJU Int*. 2005; 95(9):1249-52.
95. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001; 165(5):1554-9.
96. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol*. 2004; 171(3):1089-92.

97. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schröder FH. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology*. 2004; 63(2):309-15.

APÊNDICE A- Tabelas complementares dos resultados

Tabela 4 – Classificação do EDP

	Freqüência	Porcentagem
T1c	146	48,7
T2a	121	40,3
T2b	13	4,3
T2c	9	3,0
T3	11	3,7
Total	300	100,0

Tabela 6 – Relação de raça entre os grupos de PSA

		RAÇA		TOTAL
		Branca	Não branca	Branca
Grupo 1	Contagem	40	18	58
	%	69,0%	31,0%	100,0%
Grupo 2	Contagem	108	42	150
	%	72,0%	28,0%	100,0%
Grupo 3	Contagem	64	28	92
	%	69,6%	30,4%	100,0%
Total	Contagem	212	88	300
	%	70,7%	29,3%	100,0%

$p = 0,877$ – teste do Qui-quadrado

Tabela 8 – Correlação do escore de Gleason com os grupos de PSA

GRUPOS DE PSA		GLEASON TOTAL		TOTAL
		Até 6	Acima de 6	Até 6
Grupo 1	Contagem	11	5	16
	%	68,8%	31,3%	100,0%
Grupo 2	Contagem	23	15	38
	%	59,5%	40,5%	100,0%
Grupo 3	Contagem	9	33	42
	%	21,4%	78,6%	100,0%
Total	Contagem	43	53	96
	%	44,80%	55,20%	100,0%

Escore de Gleason até 6 e acima de 6 entre os grupos com $p < 0,001$ – teste do Qui-quadrado. Os G1 e G2 são semelhantes; o G3 tem escore maior ($p < 0,001$)