

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós - Graduação em Saúde Mestrado em
Saúde Brasileira
Mestrado Acadêmico

Paulo José Gonçalves de Souza

Frequência de Adenocarcinoma Prostático em biópsias de 12 ou 18 fragmentos de pacientes com valores de PSA total entre 2,5 e 10 ng/ml, relação PSA livre / PSA total \leq 19% e densidade do PSA \geq 15ng/ml/cc

Juiz de Fora

2016

Paulo José Gonçalves de Souza

Frequência de Adenocarcinoma Prostático em biópsias de 12 ou 18 fragmentos de pacientes com valores de PSA total entre 2,5 e 10 ng/ml, relação PSAlivre / PSAtotal \leq 19% e densidade do PSA \geq 15ng/ml/cc

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-graduação em Saúde-área de concentração em Saúde Brasileira do Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. André Avarese de Figueiredo

**Juiz de Fora
2016**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Gonçalves de Souza, Paulo José.

Frequência de Adenocarcinoma Prostático em biópsias de 12 ou 18 fragmentos de pacientes com valores de PSA total entre 2,5 e 10 ng/ml, relação PSA livre/PSA total $\leq 19\%$ e densidade do PSA ≥ 15 ng/ml/cc. / Paulo José Gonçalves de Souza. -- 2016.
43f p.

Orientador: André Avarese de Figueiredo
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2016.

1. Câncer . 2. Próstata. 3. Biópsia. 4. Fragmentos. I. Avarese de Figueiredo, André, orient. II. Título.

Paulo José Gonçalves de Souza

Frequência de Adenocarcinoma Prostático em biópsias de 12 ou 18 fragmentos de pacientes com valores de PSA total entre 2,5 e 10 ng/ml, relação PSA livre / PSA total \leq 19% e densidade do PSA \geq 15ng/ml/cc

Dissertação submetida ao curso de Mestrado Acadêmico do Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Brasileira

Aprovado em 08 de agosto de 2016

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. André Avarese de Figueiredo
Universidade Federal de Juiz de Fora
(presidente da banca)

Prof. Dr. Paulo Ricardo Monti
Universidade Federal de Uberada

Prof. Dr. Humberto Elias Lopes
Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Professor José Murillo Bastos Netto convidou-me para participar do Núcleo Interdisciplinar de Urologia. A partir desse convite, iniciou-se uma nova etapa em minha vida. Mergulhei em um universo envolvido por estudos, pesquisas, crescimento e desenvolvimento técnicos, culturais e intelectuais. E a partir desse momento, a certeza da escolha definiu-se em meus projetos vitais. Iniciaram-se os trabalhos.

Agradeço ao Professor Dr. André Avarese de Figueiredo a condução e orientação do meu trabalho, da minha pesquisa. Sublinhem-se a segurança, a serenidade e respeito que foram imprimidos ao desenvolvimento do processo intelectual. Ressalto a honra e o privilégio de tê-lo como orientador nesta etapa profícua.

A minha esposa, Maria Cristina, e as minhas filhas, Carolina, Marcella, alicerces vitais, firmes em minha vida, a certeza de fazer do meu agradecimento um gesto de amor compromissado.

Agradecimento especial aos Senhores Professores, Dr. André Avarese de Figueiredo e Dr. José Murillo Bastos Netto, responsáveis pela condução do Núcleo Interdisciplinar em Urologia, direção essa feita de forma tranquila e responsável, ressaltando, outrossim, a experiência e o processo científicos.

A meus pais – Maria Therezinha e Arthur e a meus irmãos – apoio e incentivos constantes, o meu agradecimento.

A Deus – que ilumina meus caminhos e me concede força e coragem para encarar desafios – as minhas orações e a minha fé inabalável.

RESUMO

Introdução: O PSA (antígeno prostático específico) é a principal ferramenta no rastreamento do Câncer de Próstata. Estudos buscam melhoria no diagnóstico criando combinações do PSA com suas variáveis: PSA livre/PSA total; Densidade do PSA; Velocidade do PSA; associação com a idade do paciente; etnia e hereditariedade para Câncer de Próstata.

O diagnóstico do Câncer de Próstata é realizado através da análise do tecido prostático, obtido através da biópsia prostática, guiada por ultrassonografia, sendo considerado o procedimento padrão.

O objetivo deste trabalho é avaliar a frequência de Câncer de Próstata em homens: submetidos 18 fragmentos de biópsia prostática e comparar com a positividade se analisados apenas os 12 fragmentos iniciais.

Material e método: Entre maio de 2008 a outubro de 2013, foram analisados 216 prontuários de pacientes, submetidos à biópsia prostática com 18 fragmentos, que apresentavam PSA total $\geq 2,5$ ng/ml, PSA livre/PSA total $\leq 19\%$, densidade PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cc, com toque retal normal, e ausência de nódulos prostáticos à ultrassonografia transretal.

As biópsias prostáticas por agulha foram guiadas por Ultrassonografia transretal e distribuídas da seguinte maneira: 3 fragmentos base direita; 3 fragmentos base esquerda; 3 fragmentos 1/3 médio direito; 3 fragmentos 1/3 médio esquerdo; 3 fragmentos ápice direito e 3 fragmentos ápice esquerdo.

Estes foram numerados de 1 a 18 e separados em 2 grupos: grupo 1 com os fragmentos 1 a 12, sendo 2 fragmentos de cada região prostática e o grupo 2 com os fragmentos 13 a 18, sendo 1 fragmento de cada região prostática, cada fragmento foi analisado separadamente.

Foi realizada comparação da positividade entre os 18 fragmentos e apenas os 12 iniciais. Os pacientes com diagnóstico de câncer nos 12 fragmentos iniciais foram comparados com aqueles apenas na avaliação de todos os 18 fragmentos com relação aos valores do PSA e volume prostático.

Resultados: Foram avaliados 216 homens com idade média de 64 +- 8,0 anos, com extremos de 34 a 90 anos. A incidência de pacientes com Câncer de Próstata em 12 fragmentos foi de 42/216 (19,44%) e em 18 fragmentos a incidência foi de 58/216 (26,85%); com aumento de 38% na capacidade de detecção, o que nos revela 7,45% a mais de tumores. Ao compararmos os pacientes que apresentaram positividade da biópsia já nos 12 primeiros fragmentos (42 pacientes), com aqueles com positividade apenas na avaliação de todos os 18 fragmentos (16 pacientes), verificamos que: os pacientes com positividade apenas com 18 fragmentos apresentaram maior valor de PSA e próstata maiores. O que leva a consideração que pacientes com próstata maiores e maiores valores de PSA se beneficiariam de um maior número de fragmentos.

Conclusões: A análise de 18 fragmentos de biópsia de próstata em relação a 12 fragmentos, mostrou aumento de positividade na detecção de câncer de próstata e estes pacientes tiveram benefício com o aumento do número de fragmentos e apresentaram maior PSA e maior volume de próstata.

Palavras-chave: Câncer, Próstata, Biópsia, Fragmentos

ABSTRACT

Introduction: PSA (Prostate-Specific Antigen) is the main tool for screening for prostate cancer, and studies now seek to improve the diagnosis by creating combinations of PSA with its variables, free/total PSA, PSA density, PSA velocity, and an association with the patient's age, ethnicity and heredity for prostate cancer. The diagnosis of prostate cancer is achieved by the analysis of prostatic tissue obtained by prostate biopsy guided by ultrasound, and it is considered the standard procedure. The objective of this study was to evaluate prostate cancer frequency in men undergoing prostate biopsy of 18 fragments and to compare that with positivity, when only the first 12 fragments were analyzed. **Materials and methods:** from May 2008 to October 2013, 216 medical records of patients undergoing prostate biopsy that had total PSA between 2.5 and 10 ng/ml, free/total PSA \leq 19%, PSA density \geq 0.15 ng/ml/cc³ with normal digital rectal exam and absence of prostate nodules of trans rectal ultrasonography were analyzed. The trans rectal ultrasound guided biopsies involving using needles were distributed as follows: 3 right base fragments, 3 left base fragments, 3 1/3 right mid fragments, 3 1/3 left mid fragments, 3 right apex and 3 left apex fragments. These fragments were numbered from 1 to 18 and separated into 2 groups: Group 1 - 1 to 12, with two fragments of each prostatic region - and Group 2 - 13 to 18, with one fragment from each prostatic region (each fragment being analyzed separately). Positive comparison was made between the 18 fragments and only the first 12. Patients diagnosed with cancer in the first 12 fragments were compared with those for which all 18 fragments were analyzed regarding the values of PSA and prostate volume. **Results:** 216 men with mean age of 64 + - 8.0 years, with extremes 34-90 years were evaluated. The prevalence of patients with prostate cancer in 12 fragments was 42/216 (19.44%), and in 18 fragments it was 58/216 (26.85%); with an increase of 38% in the detection capacity, which shows 7.45% more tumors. When comparing the patients who had positive biopsy in the first 12 fragments (42 patients) with those with positivity only in the evaluation of all 18 fragments (16 patients), it was found that patients with positivity only in the 18 fragments showed higher PSA value and larger prostates. This leads to consider that patients with larger prostates and higher PSA values would benefit from a greater number of fragments. **Conclusions:** the analysis of 18 prostate biopsy samples compared to 12 fragments showed a positive increase in prostate cancer detection. Also, the patients who were benefited from the increase in the number of fragments had higher PSA and larger prostate volume.

Key Words: Cancer, Prostate, Biopsy, Fragments

LISTA DE TABELAS:

TABELA 1 - Valor mediano do PSAtotal, considerados normais pela faixa etária e etnia, com as referências idade específica	5
TABELA 2 - Comparação das características clínicas dos 216 pacientes de acordo com o resultado da biópsia.	20
TABELA 3 - Comparação das características clínicas dos 216 pacientes de acordo com 12 e 18 fragmentos de biópsia.....	20
TABELA 4 - Comparação do Volume Prostático dos 58 pacientes de acordo com 12 e 18 biópsias	27

Sumário

1.	Introdução.....	1
2.	Revisão bibliográfica.....	4
	2.1. Câncer de Próstata (epidemiologia)	4
	2.3. PSA (Antígeno Prostático Específico)	6
	2.4. Biópsia Prostática	9
	2.5. Diagnóstico do Câncer de Próstata e importância do diagnóstico precoce.....	10
3.	Objetivos	15
	3.1. Objetivos gerais.	15
	3.2. Objetivos específicos.....	15
4.	Material e método.....	16
5.	Resultados.....	19
6.	Discussão.....	21
7.	Conclusão.....	28
8.	Referências	29
9.	Apêndice	34

O Câncer de Próstata é a neoplasia maligna mais comum e a segunda causa de morte por câncer, no sexo masculino, constituindo-se em um relevante problema de saúde pública. No Brasil, há elevada incidência, sendo o tumor mais frequente, excluindo os tumores de pele, não melanoma. Estimaram-se em 2016, 61.200 novos casos, equivalendo a um risco de 62/100 mil homens, sendo a região Sul, com maior incidência, seguida pelo Centro-Oeste e Sudeste, nordeste e norte(1).

O PSA é a principal ferramenta no rastreamento de Câncer de Próstata. Estudos buscam melhoria no diagnóstico, criando combinações do PSA com suas variáveis, com a idade dos pacientes, etnia e hereditariedade para Câncer de Próstata.

PSA total até 2,5 ng/ml, em pacientes com até 65 anos de idade, é o limite máximo aceito por grande parte dos autores, uma vez que 20 a 40% destes pacientes têm Câncer de Próstata moderadamente diferenciado e localmente confinado à próstata, os quais podem ser beneficiados com o diagnóstico precoce (2). Estudo em homens com PSA total entre 4 e 10 ng/ml, demonstrou que 25 a 40% terão câncer de próstata e 60 a 75% com PSA total entre 4 e 10 ng/ml serão submetidos a biópsias prostáticas desnecessárias (4), concluindo-se que o PSA total menor que 10ng/ml, tem baixa especificidade.

Desta forma, estudos buscando melhorar a sensibilidade do método, devido à importância do diagnóstico precoce do câncer de próstata, propuseram um corte no valor do PSA total nos homens até 65 anos de idade, para 2,6 ng/ml; e demonstraram aumento no diagnóstico de câncer de próstata 22,5 a 25% (5), porém este corte diminui a especificidade e para melhorá-la, associam-se as variáveis do PSA, como: PSAlivre / PSAtotal, Densidade do PSA, Velocidade do PSA e PSA de acordo com a idade (6).

Estudo de metanálise, considerando pacientes com PSAtotal entre 2,0 ng/ml e 10 ng/ml com PSA livre/PSA total $\leq 19\%$, mostrou melhor curácia no diagnóstico de câncer de próstata diminuindo a realização de biópsias desnecessárias (7).

A Densidade do PSA tem boa acurácia para o Câncer de Próstata, corroborando que próstata com volume pequeno, em pacientes com níveis de PSA intermediário ou elevado, estão significativamente associadas ao diagnóstico de Câncer de Próstata. Benson et al. analisando a Densidade do PSA, concluiu que o valor 0,15ng/ml/cc, correlaciona de forma significativa, processos malignos e benignos. (8)

O avanço tecnológico dos procedimentos diagnósticos para o Câncer de Próstata evoluiu, mas a biópsia prostática guiada por ultrassonografia transretal, triada pelo antígeno prostático específico – PSA e o toque retal é o principal método para este fim, permitindo maior acurácia no diagnóstico (3).

A biópsia prostática foi iniciada de forma padronizada e sistemática a partir dos trabalhos de Hodge (9), retirando-se seis fragmentos (sextante), posteriormente McNeal (10) ampliou o número de biópsias para 8 e 10 fragmentos, aumentando a acurácia do método. Trabalhos posteriores confirmaram estes dados, e ainda melhoraram a acurácia ao realizar 12 fragmentos, denominada biópsia estendida (11).

Desta forma, teoricamente, aumentando o número de biópsias, aumentariam a acurácia, porém não houve unanimidade nos resultados dos trabalhos científicos (12), fazendo com que novos estudos surgissem. Guillaume e cols. avaliaram as taxas de detecção do câncer de próstata realizando 6 fragmentos (biópsia sextante), 12 (biópsia sextante e 6 laterais), 18 (biópsia sextante, 6 laterais e 6 na zona de transição) e 21 (sextante, 6 laterais, 6

na zona de transição, e 3 na região central, obtendo 31,7%, 38,7%, 41,5% e 42,5%, de positividade para o Câncer de Próstata respectivamente. O procedimento de 12 amostras melhorou a taxa de detecção de câncer em 22% em comparação com o procedimento de 6 amostras ($p = 0,0001$); as biópsias na zona de transição foram positivas em 7,2% e houve menos de 1% de positividade nas biópsias da região central da próstata. (13), tendo um aumento da positividade entre 12 e 18 fragmentos de 2,4%.

Nosso estudo avalia a Frequência de Adenocarcinoma de Próstata em biópsias de próstata com 12 e 18 fragmentos de pacientes com PSA total entre 2,5 e 10 ng/ml, a relação $PSA_{livre} / PSA_{total} \leq 19\%$ e densidade do $PSA_{total} \geq 0,15$ ng/ml/cc, em próstatas sem características de malignidade ao toque retal, como endurecimento e/ou nódulos prostáticos palpáveis, e ultrassonografia transretal não demonstrando nódulos prostáticos.

O objetivo de nosso estudo é avaliar se um maior número de biópsias na zona periférica prostática, aumentaria a detecção de câncer de próstata, região de maior incidência desta patologia.

2 - Revisão bibliográfica:

2.1 - Câncer de Próstata

O Câncer de Próstata é a segunda causa de morte entre os homens com neoplasia, e tem aumentado sua incidência nas últimas duas décadas. Este aumento pode ser associado à maior expectativa de vida e à difusão de hábitos nocivos à saúde, como a dieta hipercalórica (14).

A idade, a hereditariedade e os hábitos de vida são os principais fatores de risco. Entretanto, entre os países há variações na incidência, sendo de 15,3% nos países desenvolvidos e 4,3% nos países em desenvolvimento. Os países asiáticos possuem menor incidência em relação a Estados Unidos, Canadá, Brasil, Países Escandinavos, Austrália e África do Sul. As populações asiáticas, com baixo risco de Câncer de Próstata, ao migrarem para regiões com alto risco, aumentam a incidência da doença, o que caracteriza possível relação entre o Câncer de Próstata, fatores ambientais e hábitos de vida. Embora a incidência de Câncer de Próstata, clínico, seja tão discrepante entre as populações, a prevalência, de forma latente, em estudos de biópsia, é semelhante em todo o mundo. (15).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou, para o ano de 2016, 61200 casos novos, sendo a segunda causa de óbito, precedido apenas pelo câncer de pulmão. Variação na prevalência e agressividade do câncer de próstata também ocorre entre as raças. Há maior incidência na população negra, a qual apresenta, nos Estados Unidos, mortalidade por Câncer de Próstata 70% maior, comparada com a população branca e esta, por sua vez, tem incidência mais altas que as da população de origem asiática (16).

O Câncer de Próstata hereditário corresponde a 5% a 10% dos casos e acredita-se que 40% dos diagnósticos ocorrem antes dos 50 anos de idade; nestes casos, 40% são causados por herança de um gene de predisposição à doença; homens com pai ou irmão com câncer de próstata tem 2,8 vezes mais chance de desenvolver a doença que a população geral, se estiver associado a tios ou avôs, aumentará o risco da doença em 6,1 vezes (17)

A tabela 1: valor mediano do PSAtotal, consideradas normais pela faixa etária e etnia, com as referências idade específica (18)

<i>Homens</i>	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos
<i>Asiáticos</i>	0 a 2.0 ng/mL	0 a 3.0 ng/mL	0 a 4.0 ng/mL	0 a 5.0 ng/mL
<i>Negros</i>	0 a 2.0 ng/mL	0 a 4.0 ng/mL	0 a 4.5 ng/mL	0 a 5.5 ng/mL
<i>Branços</i>	0 a 2.5 ng/mL	0 a 3.5 ng/mL	0 a 4.5 ng/mL	0 a 6.5 ng/mL

2.2 - P.S.A. (antígeno prostático específico)

O antígeno prostático específico (PSA) é uma glicoproteína produzida pelo epitélio prostático, encontra-se em altas concentrações no fluído seminal (1 milhão ng/ml) e tem como função liquefazer o coágulo seminal (19).

Identificado em 1970, purificado e caracterizado em 1979, foi detectado no sangue, em 1980 (20).

O exato mecanismo pelo qual o PSA ganha acesso à circulação sanguínea, no Câncer de Próstata, permanece desconhecido.

Quando o PSA foi introduzido na prática clínica, em 1988 (21), o seu impacto no manejo do Câncer Prostático não foi totalmente compreendido, porém, após uma década, pode-se afirmar que o tratamento do Câncer de Próstata dividiu-se em duas fases: a era pré-PSA e a era pós-PSA. A produção de PSA é específica da Próstata, mas não é específica do Câncer de Próstata. Desta forma, a elevação de PSA no sangue pode ocorrer por Câncer de Próstata e também por Hiperplasia Benigna Prostática (HBP). Na maioria dos casos, o PSA produzido pelo Câncer de Próstata, é encontrado no sangue em quantidades até 10 vezes maiores, por grama de tecido prostático, do que aquele produzido por HPB (22).

O PSA encontrado na corrente sanguínea, corresponde a duas formas de PSA circulante: a forma livre, representando entre 5% e 30% e a forma complexada, ligada a antiproteases, representando entre 50% e 90%.

Os níveis de PSA podem estar temporariamente alterados em consequência de tratamentos farmacológicos (23), doenças geniturinárias (24) ou manipulações urológicas via uretral (25).

Nas últimas duas décadas, a disseminação do uso do PSA, no rastreamento de Câncer de Próstata, foi a responsável pelo aumento do diagnóstico da doença e pela mudança no seu estadiamento, aumentando a incidência de tumores em estágio mais precoce. Apesar de ser uma doença diretamente relacionada ao envelhecimento, o Câncer de Próstata vem acometendo indivíduos mais jovens, nos últimos 20 anos, passando de uma doença do idoso, para uma doença do homem adulto (26).

Estudos, que analisaram a importância do PSA no rastreamento do Câncer de Próstata, demonstraram que, aproximadamente, 35% dos homens com níveis de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml tenham Câncer de Próstata.

Essa incidência aumenta para 60% quando o PSA > 10 ng/ml (2); assim, também como, pacientes com PSAtotal entre 2,6 e 4,0 ng/ml, com idade até 65 anos, apresentam uma incidência de Câncer de Próstata de 22,5% a 25% (5).

O valor total do PSA apresenta variáveis a seguir: a relação PSAlivre/PSAtotal; a densidade do PSA; a velocidade do PSA; PSA por idade. Estas variáveis se associam e o PSA e contribuem significativamente para a triagem da biópsia prostática.

A relação PSAlivre/PSAtotal é a variável do PSA que mais contribui para a indicação de biópsia. O tecido prostático benigno possui mais PSA livre do que o tecido prostático maligno. Pacientes com câncer de próstata tendem a ter baixa relação PSAlivre/PSAtotal, exceto nos casos de prostatites. Usando esta relação, consegue-se reduzir o número de biópsia prostática, em pacientes com PSAtotal entre 4,0 e 10 ng/ml (27). Estudo de metanálise, avaliando conjuntamente a relação PSAlivre/PSAtotal e o PSAtotal, concluiu que esta associação, contribui significativamente para a indicação de biópsias prostáticas,

principalmente, em valores extremos, como: 7% a 10% ou alto 20% a 25% (6). A relação PSALivre/PSAtotal está entre 7% a 10%, a sensibilidade é 40% e a especificidade entre 72% e 92%, para Câncer de Próstata, contudo, ainda estuda-se o valor ideal da relação PSALivre/PSAtotal, na triagem da indicação de biópsia prostática (28). Uma metanálise concluiu que, em pacientes com PSAtotal entre 4,0 e 10,0 ng/ml e a relação PSALivre/PSATotal <10%, a incidência de câncer de próstata é de 60% e se esta relação for > 25%, a incidência é inferior a 10%. (7).

Outra variável do PSA, que contribui para a triagem dos pacientes para o rastreamento, é a densidade do PSA. Introduzida na prática clínica por Benson e cols, refere-se a divisão do PSA total pelo volume da próstata. Neste estudo, foi definido um valor de corte de 0,15ng/ml/cc, e demonstrou que grupo de homens com níveis de PSA semelhantes, mas o volume da próstata diferente, diferencia de forma significativa, processos malignos e benignos (8). Outros autores reconhecem a utilidade da densidade do PSA na diferenciação entre câncer e hiperplasia prostática benigna, quando associado ao PSA (29), contudo, usada isoladamente, tem baixa sensibilidade e especificidade. A densidade do PSA tem boa acurácia para o Câncer de Próstata, corroborando que próstata com volume pequeno, em pacientes com níveis de PSA intermediário ou elevado, estão significativamente associadas ao diagnóstico de Câncer de próstata (30).

A velocidade PSA é uma variável do PSA, que tem seu principal papel, na avaliação do prognóstico do paciente tratado de Câncer de Próstata, tendo basicamente duas medições de sua cinética, ou seja, o aumento anual absoluto, não devendo ser > 20% do valor anterior, e o tempo de duplicação do PSA (31).

2.3 - Biópsia Prostática.

O tecido prostático para o diagnóstico de Câncer de Próstata, é, principalmente, obtido, por meio da biópsia prostática, guiada por ultrassonografia transretal, sendo um procedimento ambulatorial sob anestesia local ou sedação venosa. A biópsia prostática passou a ser padronizada a partir do trabalho de Hodge (8), sendo realizada a retirada de seis fragmentos de seis regiões da próstata (ápice, terço médio e base, à direita e à esquerda), o que melhorou a acurácia do diagnóstico de Câncer de Próstata.

Contudo, foi demonstrado que, ampliando o número de biópsia para 10 e 12 fragmentos, aumentou-se a detecção de Câncer de Próstata para 20% e 35% respectivamente, diminuindo o resultado falso negativo de 20% para 5% (32). Nos casos de PSA_{total} persistentemente elevado e/ou múltiplas biópsias negativas, deve-se realizar biópsia de saturação, normalmente acima de 18 fragmentos, e que comprovadamente aumenta a acurácia do método (33).

A indicação da biópsia prostática deve ser baseada, primeiramente, no PSA_{total} e toque retal, mas devem ser consideradas as variáveis do PSA, a história familiar, etnia e comorbidades. Neste estudo, a indicação da biópsia prostática foi baseada na idade dos pacientes até 65 anos, PSA_{total} $\geq 2,5$ ng/ml, relação PSA_{livre}/PSA_{total} $\leq 19\%$ e densidade do PSA_{total} $\geq 0,15$ ng/ml/cc. Após a biópsia prostática, a presença de sangue nas fezes e urina, é comum mas, normalmente, desaparece em poucos dias; sangue no esperma pode ser detectado até vários meses após, mas em geral, desaparece após 5 a 10 ejaculações. Infecção que requer antibioticoterapia prolongada é incomum e ocorre em menos de 4% das biópsias (34).

2.4 - Diagnóstico precoce do Câncer de Próstata, importância e prognóstico.

O diagnóstico precoce do câncer de próstata reduz a morbidade, a mortalidade e aumenta os índices de cura. O rastreamento diminui o risco de diagnóstico de Câncer de Próstata avançado, reduzem 20% a mortalidade geral e aumenta a sobrevida dos pacientes com câncer de próstata localizado em relação aos pacientes com doença localmente avançada ou metastática. (27). Nos últimos anos, o rastreamento de Câncer de Próstata na população mundial vem sendo amplamente discutido, sendo analisado em vários estudos, em busca de uma definição, ou seja, ocorre efetiva redução da mortalidade específica pela doença?

Estudos realizados por Catalona e cols. em 1994 e 1997, analisando a importância do diagnóstico precoce, do grupo estudado encontraram 17% de homens com Câncer de Próstata, mas apenas 4% morreram da doença (4).

Entretanto, dois grandes estudos randomizados de rastreamento de Câncer de Próstata, iniciados na última década; analisaram a mortalidade pela doença. O primeiro estudo, após 9 anos, sugeriu uma modesta redução, ao comparar os pacientes submetidos ou não ao rastreamento (35). Com o mesmo objetivo, e com o mesmo seguimento de 9 anos, o segundo estudo não encontrou diferença na mortalidade (36). Contudo, o primeiro estudo reavaliou seus resultados com 11 e 13 anos de seguimento, e constatou que a redução da mortalidade mantém-se inalterada. No entanto, a proporção dos pacientes diagnosticados e que necessitaram de tratamento, aumentou com o decorrer do anos, ou seja, em 1410, 979, 781 pacientes; 48, 35 e 27 foram tratados, no seguimento de 9, 11 e 13 anos, respectivamente (37).

Acredita-se, portanto, que o tratamento traz benefício à sobrevida entre 10 e 15

anos, mas que muitos pacientes diagnosticados com Câncer de Próstata podem ser mantidos em observação e não devem ser submetidos a tratamento (5). Nos EUA, cerca de 34% dos pacientes são submetidos à vigilância ativa, ou seja, são apenas acompanhados, após o diagnóstico (35), e tumores não agressivos têm incidência de 24% (38).

Grupos raciais como os negros, pacientes com história familiar presentes ou com ascendentes jovens com Câncer de Próstata devem ser encorajados a realizar avaliação anual com exame de toque retal e PSA, já que estes têm alto risco de apresentar a doença e em estágios mais avançados (7). A detecção precoce deve também ser oferecida a pacientes que desejem a investigação da doença, mesmo que não apresentem nenhum dos fatores acima citados (39). O Câncer de Próstata tem sua maior incidência relacionada com o envelhecimento e; com as variáveis, maior sobrevida da população, melhora dos métodos diagnósticos e tratamento. Com o aumento da sobrevida, homens com idade > 70 anos, em casos selecionados, tem sido submetidos ao tratamento para o Câncer de Próstata (40).

Na tentativa de classificar os tumores menos ou mais agressivos, alguns estudos denominaram os tumores prostáticos em significantes e não significantes, o que tem ajudado nas discussões pré-tratamento para definir terapêuticas conservadoras ou invasivas. Com este foco, estudos prévios analisaram o volume do tumor, Escore de Gleason (41), mas, recentemente, outras pesquisas associaram o número de biópsias positivas, a extensão do acometimento no fragmento por Câncer, o PSA total e o estágio clínico, fazendo com que a avaliação da sobrevida dos pacientes com doença insignificante se tornasse mais segura (35).

Rastreamento do Câncer de Próstata tem demonstrado diminuição significativa do diagnóstico no estágio avançado; em 1988, foi de 19,2%, em 2002 somente 4,4%, e no estágio

precoce, atualmente, é de 48% e 85% (42), demonstrando que a maioria dos homens diagnosticados, a cada ano, com Câncer de Próstata, terão doença localizada clinicamente. Contudo, estes dados não conseguem prever, com certeza, a sobrevida livre de doença ou morte; o que se consegue prever, com mais exatidão, é se o paciente terá ou não progressão da doença; entretanto, os dados utilizados para se indicar o rastreamento, mantêm o viés do risco de não serem diagnosticados tumores de alto grau, em pacientes idosos, e tumores de baixo grau e de pequeno volume em homens mais jovens (43).

A análise do prognóstico, para pacientes com Câncer de Próstata, está bem estabelecida, e utiliza-se do grau e o Escore de Gleason, volume do tumor, maior número de biópsias prostáticas positivas e o PSA, sendo fatores importantes e determinantes. O Sistema de Escore de Gleason e o PSA total são os mais importantes para a análise do prognóstico. O Escore de Gleason é formado por dois números ($n_1 + n_2$). Gleason, avaliou o grau primário n_1 , de 1 a 5, sendo a área mais prevalente de tumor, no fragmento analisado, sendo 5 o grau mais agressivo. O grau secundário n_2 também varia de 1 a 5, sendo a área menos prevalente de tumor, no fragmento; estes dois graus são somados, determinando o Escore de Gleason, que variará de 2 a 10 (44). Os tumores com escore entre 2, 4 e 5 são incomuns e têm baixa agressividade biológica, não sendo descritos; escore 6 têm agressividade intermediária e os iguais ou maiores que 7 são tumores biologicamente agressivos, sendo que nos escores 7, quando o grau primário é 3, ou seja, escore 7 ($3 + 4$) é menos agressivo que o escore 7 ($4 + 3$). Existem algumas exceções a esta regra. Se o grau mais alto ocupa a maior parte da amostra, a nota para essa área é contada duas vezes como a pontuação de Gleason. Além disso, se 3 classes estão presentes em um núcleo da amostra, o grau mais alto é sempre

incluído na pontuação de Gleason, mesmo que a maior parte do núcleo esteja ocupado por áreas do tumor com notas mais baixas (45).

A International Society of Urothology (ISUP) apresentou em Chicago, EUA, em novembro de 2016, a nova classificação do critério de Gleason. Estudo multicêntrico, englobando 21 países, liderado Jonathan Epstein e cols, definiram que o grau 1,2 de gleason deverão ser descritos nos laudos anatomopatológicos, bem como enfatizar grau 4. Esta nova classificação foi nomeada grau ISUP 2014. Firmou-se o consenso de que será usado o Escore de Gleason em conjunto com ISUP 2014 (55).

O volume do tumor, normalmente, está associado a um maior número de fragmentos positivos, bem como, maior extensão de acometimento dos fragmentos por Câncer de Próstata, estes são fatores relevantes na avaliação do prognóstico e tratamento. Tumores maiores que 0,5 cc devem ser tratados (41). Tumores com volume entre 0,5 e 1,9cc são, frequentemente, associados a valores de PSAtotal aumentados e com alto risco de mortalidade se não tratados, como também apresentam maior incidência de doença metastática no momento do diagnóstico (30).

A mortalidade por câncer de próstata, nos Estados Unidos, tem diminuído. Na análise dos estudos mais recentes, tem-se sugerido que vários fatores podem estar relacionados a esta diminuição, e que a grande difusão do rastreamento com PSAtotal e toque retal sejam os grandes responsáveis. Contudo, ainda não se conseguiu demonstrar um ganho significativo na redução da mortalidade por Câncer de Próstata.

Desta forma, uma estratégia adaptada ao risco individualizado para a detecção precoce do Câncer de Próstata pode ser oferecido a um homem bem informado, com pelo

menos 10-15 anos de expectativa de vida. No entanto, esta abordagem pode ainda ser associada com um risco substancial de sobrediagnóstico. Portanto, é importante identificar, cuidadosamente, grupos de pacientes susceptíveis à doença agressiva, para que possam se beneficiar com o diagnóstico precoce.

No momento, sabe-se que há um grande número de diagnósticos de Câncer de Próstata insignificante, como também grande número de tratamentos, os quais, de forma global, não se pode afirmar, que estejam melhorando a sobrevida livre de doença. Entretanto, mesmo tendo várias controvérsias, o rastreamento para câncer de próstata, ainda é mais benéfico do que o não fazê-lo. Decisões a respeito da detecção precoce do câncer de próstata devem ser individualizadas e os benefícios e consequências devem ser discutidos com o paciente. Nem todos os homens são candidatos a realizar rastreamento de Câncer de Próstata, devendo-se evitar tal procedimentos em homens com expectativa de vida menor que 10 anos, associados à idade e co-morbidades.

3 – Objetivos

3.1 - Objetivo geral

Avaliar e comparar a frequência de Adenocarcinoma Prostático em biópsias de 12 ou 18 fragmentos de pacientes com valores de PSA total entre 2,5 e 10 ng/ml, relação $\text{PSA}_{\text{livre}} / \text{PSA}_{\text{total}} \leq 19\%$ e densidade do PSA $\geq 15\text{ng/ml/cc}$ com a positividade quando avaliados apenas os 12 primeiros fragmentos. Desta forma se avalia o ganho de positividade entre 12 e 18 fragmentos num mesmo paciente.

3.2 - Objetivos específicos

Avaliar e comparar a frequência de Câncer de Próstata em 18 fragmentos de biópsias prostáticas e comparar com a análise de apenas 12 fragmentos iniciais em relação as seguintes variáveis:

- Idade;
- valor do PSA;
- densidade do PSA;
- volume da próstata.

4 - Material e método:

Foi realizado estudo retrospectivo de pacientes submetidos a biópsia de próstata. Os critérios de elegibilidade foram pacientes submetidos a 18 fragmentos de biópsia prostática por agulha guiada por ultrassonografia transretal no período maio de 2008 a outubro de 2013, e que apresentavam PSAtotal $\geq 2,5$ e 10 ng/ml, PSAlivre/PSAtotal $\leq 19\%$, Densidade PSA ≥ 15 ng/ml/cc. Não foram incluídos no estudo pacientes que já haviam sido anteriormente submetidos a biópsia de próstata; que já realizaram cirurgia prostática para hiperplasia prostática benigna e pacientes que apresentaram alteração sugestiva de neoplasia ao toque retal ou presença de nódulos à ultrassonografia transretal.

Na análise estatística, foram avaliadas as variáveis quantitativas, contínuas ou ordinais, descritas por suas medidas de tendência central (médias ou medianas) e pelas respectivas medidas de dispersão (desvio-padrão, variação interquartil ou valores mínimo e máximo), enquanto as nominais ou qualitativas por seus valores absolutos, percentagens e proporções.

Para comparação das diferenças das variáveis contínuas, utilizamos o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney. Teste de D'Agostino – Pearson foi empregado na avaliação do padrão de distribuição das variáveis.

Na comparação dos dados categóricos, utilizamos os testes de Fisher ou do qui-quadrado e suas variantes.

Prevalência foi utilizada na descrição da proporção dos eventos e Intervalos de confiança de 95% como medidas de precisão dos resultados. Valores de p menores que 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos. Nas análises foi utilizado o programa estatístico computacional GraphPad Prism, versão 6.0.3, GraphPad Software, San Diego-CA, USA.

O projeto foi aceito pelo Comitê de Ética local, com parecer número 1.109.666 de 23/06/2015.

Foram coletados os seguintes dados nos registros dos pacientes: idade; valor do PSAtotal e PSAlivre (ng/ml) e com caracterização da relação entre PSAlivre/PSAtotal (%); volume da próstata avaliado pela ultrassonografia transretal e caracterização da densidade do PSA dividindo o valor do PSA total (ng/ml) pelo volume da próstata (cc).

Na realização da biópsia de próstata, como preparação o paciente foi orientado a descontinuar o uso de medicações anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários por sete dias antes da biópsia; foi orientado a utilizar laxativo via retal (10 ml de solução sorbitol e laurisulfato de sódio) três horas antes do procedimento e a ficar em jejum seis horas antes e a fazer uso de antibioticoprofilaxia com ciprofloxacino 500 mg de liberação lenta 24 horas antes, uma hora antes do procedimento e 24 horas após.

Todas as biópsias foram realizadas com agulha 18 gauge anexada a uma pistola automática (Promag), guiada por Ultrassonografia (Aparelho Toshiba Xario Premium) através de uma sonda endocavitária 160 graus de campo de visão, com guia de biópsia acoplado; o tamanho dos fragmentos variou entre 15 mm a 20 mm por 1mm. Na realização da biópsia, os pacientes receberam sedação venosa prévia e foram submetidos à retirada de 18 fragmentos na zona periférica prostática, distribuídos da seguinte maneira: três fragmentos base direita e esquerda, terço médio direito e esquerdo, ápice direito e esquerdo. Estes foram numerados de 1 a 18 e separados em 2 grupos; grupo 1: com os fragmentos 1 a 12, sendo 2 fragmentos de cada região prostática, somente depois iniciava a retirada dos fragmentos do grupo 2: enumerados de 13 a 18, sendo 1 fragmento de cada região prostática. Os fragmentos de

biópsia foram analisados separadamente por dois anatomopatologistas, os quais avaliaram a detecção de câncer global em cada região com análise de cada fragmento feita separadamente. Considerados 12 fragmentos aqueles com positividade nos 12 primeiros independente do resultado dos 6 últimos (12+ e 6-ou+) e considerados 18 fragmentos aqueles com positividade somente nos 6 últimos (12- e 6+).

5 - Resultados:

Foram avaliados 216 pacientes que apresentaram idade média de $64,0 \pm 8,0$ anos, (extremos de 34 a 90 anos). O valor médio de PSA foi de $6,0 \pm 3,6$ ng/ml (extremos de 0,1 e 17 ng/ml), o tamanho médio da próstata foi de 33 ± 12 g (extremos de 12 e 62 g) e a densidade média do PSA foi de $0,21 \pm 0,13$ ng/ml/g (extremos de 0,02 e 0,59).

Houve presença de Adenocarcinoma de Próstata quando avaliados apenas os 12 fragmentos iniciais em 42 casos (19,44%) e na análise de todos os 18 fragmentos a presença aumentou para 58 casos, (26,85%); caracterizando um aumento de 38%, o que nos revela 7,45% a mais de tumores. Ou seja, 16 pacientes se beneficiariam do aumento de 12 para 18 fragmentos.

Comparando os pacientes com e sem Adenocarcinoma de Próstata à biópsia constatamos que não houve diferença na idade e no peso da próstata, mas aqueles com biópsia positiva apresentaram PSA mais elevado, relação PSA_{livre}/PSA_{total} menor e densidade do PSA maior (tabela 2)

Ao compararmos os pacientes que apresentaram positividade da biópsia já nos 12 primeiros fragmentos (42 pacientes), com aqueles com positividade apenas na avaliação de todos os 18 fragmentos (16 pacientes), verificamos que: os pacientes com positividade apenas com 18 fragmentos apresentaram maior valor de PSA e próstata maiores (tabela 3). O que leva a consideração que pacientes com próstata maiores e maiores valores de PSA se beneficiariam de um maior número de fragmentos.

Tabela 2 – Comparação das características clínicas dos 216 pacientes de acordo com o resultado da biópsia.

<i>Variável</i>	<i>Biópsia negativa</i>	<i>Biópsia positiva</i>	<i>p</i>
Idade (anos)	63+- 9,0	64+-7,8	0,39
PSA (ng/ml)	5,1+-2,7	6,6+-3,8	0,001
Densidade do PSA (ng/ml/cc)	0,14+-0,09	0,22+-0,14	0,0001
PSAlivre/PSAtotal	15,4+-7,1	11,6+-5,7	0,003
Peso Prostático	40,7+-20,5	35,9+-15,1	0,1

Tabela 3 – Comparação das características clínicas dos 216 pacientes de acordo com 12 e 18 fragmentos de biópsia.

<u><i>Variável</i></u>	<u><i>12 fragmentos</i></u> <u><i>(12+ e 6+/-)</i></u> <u><i>(42 pacientes)</i></u>	<u><i>18 fragmentos</i></u> <u><i>(12- e 6+)</i></u> <u><i>(16 pacientes)</i></u>	<i>p</i>
Idade (anos)	63+- 7,5	68+-8,0	0,06
PSA (ng/ml)	6,0+-3,6	8,4+-3,8	0,03
Densidade do PSA (ng/ml/cc)	0,21+-0,13	0,24+-0,15	0,52
PSAlivre/PSAtotal	11+-5,4	13+-6,3	0,26
Peso Prostático	33,2 ± 12,7	43,2 ± 18,6	0,02

6 - Discussão:

Dentre os critérios de indicação de biópsia de próstata, as alterações ao toque retal e os valores do PSA e suas variáveis têm relevância. Paquete e cols. ao avaliarem homens com níveis de PSA total entre 4,0 e 10,0 ng/ml constataram a presença de Câncer de Próstata em 35% das biópsias e esta incidência aumentou para 60% quando os níveis de PSA total eram maiores que 10,0ng/ml (46). Quando à densidade do PSA, Benson e cols. a criaram e propuseram o valor de 0,15 ng/ml/cc como ponto de corte diminuindo o número de biópsias desnecessárias, sem perda na detecção do câncer de próstata (8). Ao analisar a relação PSALivre/PSATotal associada ao PSATotal, Roddan e cols. concluíram, em estudo de metanálise, que pacientes com PSATotal entre 2,0 e 10,0 ng/ml e relação PSALivre/PSAtotal <10%, a incidência de Câncer de Próstata é 60% e se esta relação for > 25%, a incidência é inferior a 10% (7). Desta forma, o presente estudo mostra, em acordo com a literatura, que os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata em relação aos com biópsia negativa apresentaram maior valor absoluto do PSA, maior densidade do PSA e menor relação PSALivre/PSA total.

O número ideal de fragmentos de biópsia ainda é objeto de discussão. Assim como em determinados grupos, seria indicado maior número de fragmentos do que o preconizado de rotina. Estudo multicêntrico e randomizado, englobando 7 centros, analisaram 339 pacientes randomizados, que foram submetidos a 12 ou 20 fragmentos de biópsia prostática. Neste estudo a detecção de câncer de próstata foi de 42,0% e 48,8% respectivamente, sem diferença estatística, o que manteve o

questionamento sobre a vantagem no aumento do número de fragmentos na biópsia de próstata. Outros parâmetros como: escore de Gleason, incidências de Câncer de Próstata quanto ao comprimento do fragmento de biópsia, complicações do método, também foram analisados e não mostraram diferença estatística, mas foi demonstrado que os pacientes com volume prostático aumentado tiveram maior incidência de Câncer de Próstata ao serem submetidos a 20 fragmentos com $p < 0,04$ (49). Este dado coincide com nosso trabalho, onde tivemos maior incidência de Câncer de Próstata ao aumentar o número de fragmentos, 12 para 18 e em próstatas de maior volume.

Em outro estudo realizado por Ceylan e cols, 1120 pacientes com PSA < 20ng/ml e/ou toque retal suspeito foram submetidos a primeira biópsia, sendo divididos grupos de 1 a 5, de acordo com o número de fragmentos: 8, 10, 12, 16 e 20 respectivamente. O diagnóstico de Câncer de Próstata foi: 229 (20.4%); 473 (42.2%); 100 (8.9%); 140 (12.5%); e 178 (15.9%), respectivamente. Conclui que o aumento do número de fragmentos aumenta a detecção de Câncer de Próstata $p = 0.008$ (50). Este estudo é relevante, pois estratifica de forma ampla e analisa separadamente os grupos de fragmentos, os quais são muito utilizados na prática clínica. Demonstra a acurácia da biópsia estendida e de saturação, e fortalece a indicação de biópsia de saturação, mesmo sendo a primeira biópsia do paciente. Esses dados também foram demonstrados em nosso estudo e comprovados com a positividade das biópsias estendida e de saturação. Diagnosticamos 58 pacientes com Câncer de Próstata em 216 (26,7%) e destes, 42 foram através de biópsias estendidas e 16 de saturação, ou seja, 7,4% de ganho positivo ao realizar biópsia de saturação.

A realização de biópsia de saturação, com aumento do número de fragmentos em homens com risco de Câncer da Próstata, com PSA total persistentemente elevado, toque retal normal e biópsias negativas anteriores, aumenta a acurácia no diagnóstico de Câncer de Próstata em 13,5% a 34% (32,47). Entretanto, estudos com o objetivo de aumentar o diagnóstico de tumores significantes e diminuir biópsias sequenciais, tem analisado o valor da indicação de biópsia de saturação na primeira biópsia; o que vem se consolidando através de trabalhos científicos. Desta forma, Jiang e cols., em uma revisão sistemática e de metanálise, comparando o diagnóstico na primeira biópsia estendida e de saturação, correlacionando com o PSA, volume prostático e densidade do PSA, analisaram oito ensaios clínicos com 11997 pacientes. A biópsia de saturação mostrou vantagem significativa na detecção do Câncer de Próstata em comparação com a biópsia estendida ($p = 0,02$), como também nos subgrupo com Câncer de Próstata e PSA $<10\text{ng/mL}$ ($p = 0,002$), volume prostático $> 40 \text{ cc}$ ($p=0,02$), e densidade do PSA $<0,25 \text{ ng/ml/cc}$ ($p=0,04$). Conclui que a evidência existente indica que a biópsia de saturação é mais eficiente do que a biópsia estendida para detecção de Câncer de Próstata, especialmente para aqueles homens com níveis mais baixos de PSA, maior volume prostático e valores de densidade do PSA menores, sem aumentar as complicações e o diagnóstico de câncer insignificante (33).

Se de uma maneira global, o aumento de fragmentos ainda não está bem definido, será que algum subgrupo de pacientes poderia se beneficiar? Dell'Atti analisando 1356 pacientes estratificados em 3 grupos: grupo 1 (12 fragmentos e volume prostático 30cc), Grupo 2 (14 fragmentos e volume prostático entre 30 e 60cc) e grupo 3

(18 fragmentos e peso prostático maior que 60cc), diagnosticou Câncer de Próstata 8,2%, 14,6% e 18,6% respectivamente. Obteve relevância estatística ao comparar 14 com 18 fragmentos ($p<0,003$) e conclui que o volume prostático, como parâmetro único, pode ser significativo na escolha do melhor esquema de biópsia. (52). De fato, Brawer MK e cols. demonstraram que ao realizar o mesmo número de fragmentos de biópsia em próstatas com menos de 40g e naquelas com peso entre 80 e 90g, houve queda da positividade nas próstatas maiores ($p<0,03$), questionando se em próstatas maiores haveria a necessidade de aumentar o número de fragmentos (24)

Analisando nosso estudo em relação ao número de fragmentos de biópsia e ao volume prostático, demonstramos que 18 fragmentos de biópsia aumentou o diagnóstico de Câncer de Próstata em 7,4%, ou seja, 16 pacientes a mais em comparação com 12 fragmentos, e ainda, apresentaram volume prostático maior com significância estatística ($p=0,02$). Estraticamos nossos resultados em relação ao volume prostático, dividindo em 4 subgrupos, sendo: próstatas com volume <25; 25 a 39; 40 a 49 e ≥ 50 cc. Comparando com 12 e 18 fragmentos, a incidência de Câncer de Próstata foi maior ao se realizar 18 fragmentos em todos os subgrupos e isso foi mais evidente quando o volume prostático era maior que 40cc. (tabela 4).

Uma possível explicação, para a maior acurácia nos 18 fragmentos, seria o fato de ser a zona periférica a região da próstata com maior incidência de Câncer de Próstata. Com o aumento da próstata ocorre um afinamento e aumento do seu diâmetro, desta forma seria necessário maior número de biópsia nesta região para aumentar a chance de coletar mais tecido periférico. De fato, o volume da próstata é um fator que

interfere no rendimento positivo da biópsia.

De maneira semelhante ao nosso estudo, Cornio e cols. compararam valores de PSA e número de fragmentos. Estudaram 1091 pacientes, divididos em 3 grupos, submetidos a 6, 8 e 10 fragmentos de biópsia prostática. Foram comparados com análise de dois intervalos do PSA: 4 a 10 ng/ml e 10,1 a 20 ng/ml respectivamente. A incidência de Câncer de Próstata em 6, 8 e 10 biópsias, no primeiro intervalo, foi de 22,3%, 30,0% , 43,2%. e no segundo intervalo, foi de 26,5%, 52,9% , 71,8; demonstrando crescimento significativo do diagnóstico de Câncer de Próstata com o aumento do PSA. O aumento de positividade em relação ao aumento do número de fragmentos foi maior no grupo de PSA mais elevado. Conclui que o próximo passo seria definir um valor de PSA, a partir do qual o aumento do número de fragmentos seria indicado (52).

Também de acordo com os achados de nosso estudo, Rodríguez-Covarrubias e cols. avaliaram a positividade de biópsia de próstata em 150 pacientes, divididos em 2 grupos de 75 pacientes, submetidos a 12 ou 18 fragmentos de biópsia. Foi demonstrado presença de Câncer de Próstata em 30,7% e 48% ($p = 0,02$) respectivamente, como também, apresentavam PSA e volume prostático maiores. Paciente com próstata menor que 65 cc, a incidência de Câncer de Próstata foi de 30,9% no Grupo 1 e 52,8% no Grupo 2 ($p = 0,02$). Pacientes com PSA < 10 ng / ml, a incidência de Câncer de Próstata foi de 19,6% no Grupo 1 e 38,4% no Grupo 2 ($p = 0,03$). Mesmo não avaliando os pacientes com próstata maior que 65 cc e com PSA maior que 10, conclui que 18 fragmentos de biópsia melhora a detecção de Câncer de Próstata. Coincidindo com nossos achados, 18 fragmentos de biópsia aumenta a detecção do Câncer de Próstata e está associado a PSA mais elevado e volume prostático maior. (53)

Park e cols. em estudo randomizado, prospectivo, com 233 pacientes, compararam os valores de diagnóstico de Câncer de Próstata, entre 12 e 18 fragmentos de biópsia, relacionando com o PSA e volume prostático. A incidência de Câncer de Próstata, ao realizar 12 e 18 fragmentos, foram analisadas em diferentes níveis de PSA e volumes prostáticos. Os pacientes foram estratificados em quatro grupos: grupo A: PSA menor que 7 ng/ml e próstata menor que 45 cc; grupo B: PSA menor que 7 ng/ml e próstata maior que 45 cc; grupo C: PSA maior ou igual a 7 ng/ml e próstata maior que 45 cc e grupo D: PSA maior ou igual a 7 ng / ml e próstata menor que 45 cc. Foi constatado que o grupo com maior ganho de positividade foi o Grupo C, com 24,1% e 55,2% de Câncer de Próstata em 12 e 18 fragmentos respectivamente ($p = 0,015$) e associado com PSA e volume prostático maiores. Este estudo estratificou o PSA e o volume prostático e encontrou valores absolutos em ambos, sendo de grande relevância, pois melhorou a acurácia do método e definiu parâmetros de rastreamento (54).

Comparando com nosso estudo, tivemos conclusões semelhantes, ou seja, 18 fragmentos é melhor que 12 e associado PSA e volume prostático maiores; nossos valores foram expressos em média, PSA ($8,4 \pm 3,8$) e volume prostático (43 ± 18), os quais englobaram os valores achados no estudo citado.

Tabela 4 - Comparação do Volume Prostático dos 58 pacientes de acordo com 12 e 18 biópsias

Volume Prostático (cc)	12 fragmentos	18 fragmentos	Incidência de Ca. Próstata em 18 fragmentos comparado com 12
<25	12	2	16,66%
25 a 39	18	6	33%
39 a 49	6	4	40%
≥ 50	6	4	44%
Global	42	16	38%

7 – Conclusão

O presente estudo teve relevância e demonstrou o impacto no diagnóstico de Câncer de Próstata ao realizar 18 fragmentos de biópsia, quando PSA e o volume prostático estão aumentados. Contudo, precisamos de análises prospectivas e maior estratificação das variáveis do estudo, objetivando melhorar a indicação de rastreamento.

Podemos concluir, portanto, que nosso estudo demonstrou impacto ao adicionar mais biópsias laterais na zona periférica, pois a amostragem de tecido desta área aumenta as taxas de detecção de Câncer de Próstata. Este aumento no diagnóstico de Câncer de Próstata foi mais evidente nos subgrupos com aumento de PSA_{total} e volume prostático.

8 - Referências:

1 - <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016>

2 - BABAIAN, R.J., JOHNSTON, D.A., NACCARATO,A., AYALA, A., BHADKAMKAR, V.A., FRITSCH, H.A. 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, 165: 757-760, 2001

3 - CLEMENTS, R. ET AL. O Papel da Ultra-sonografia Transretal no Diagnóstico de Câncer de Próstata. Current Urology Reports Brasil, 1: 154-160, 2002

4 - CATALONA, W.J., RICHIE, J.P., AHMANN, F.R., HUDSON, M.A., SCARDINO, P.T., AND R.C. FLANIGAN ET. AL. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 151, pp. 1283–1290, 1994

5 - CATALONA, W.J., SMITH, D.S., AND ORNSTEIN, D.K.. 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, 277: 1452, 1997

6 - LOUIE KS, SEIGNEURIN A, CATHCART P, ET AL. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. Ann Oncol Nov 17. pii: mdu525, 2014

7 - RODDAM, A.W., DUFFY, M.J., ET AL: Use of Prostate-Specific Antigen, isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2 – 10 ng/ml: Systematic Review and Meta-Analysis. European Urology, 48, issue 3, 386-399, 2005

8 - BENSON MC, WHANG IS, PANTUCK A, ET AL. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol.;147(3 Pt 2):815, 1992

9 - HODGE, K.K., MC NEAL, J.E., TERRIS, M.K., STAMEY, T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol, 142 : 71-75, 1989

10 - MCNEAL, J.E., REDWINE, E.A., ET AL.. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 12:897-906, 1988

11 - ESKEN, L.A., BAREN, R.L., MCCULLOUGH, D.L.. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextante method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol 157:199-202, 1997

12 - GREENLEE, R.T., HILL-HARMON, M.S., MURRAY, T., THUN, M. Cancer statistics, *Cancer J Clin*, 51 : 15-36, 2001

13 - GUILLAUME GUICHARD, A. STE´ PHANE LARRE´ ET AL. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur urol* 52 430–435.2007

14 - HANASH, K,A,. AL-OTHAIMEEN, A. KATTAN,.S. ET AL. Prostatic carcinoma: a nutritional disease? Conflicting data from the kingdom of Saudita Arabia. *J Urol* 164:1570-1572, 2000

15 - BRESLOW, N. CHAN, C.W., DHOM. G., ET AL. The internacional agency for research in cancer, lyon, france. *Int J Cancer* 20:680-688, 1977

16 - GRULICH, A.E.. SWERDLOW, A.J., HEAD, J. ET AL. Cancer mortality in african and caribbean migrants to england and wales. *Br J Cancer* 66:905-911, 1992

17 - APRIKIAN, A,G, ET AL.. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological pacient. *J Urol* 154 (2pt1):404-6, 1995

18 - POWELL IJ, BOCK CH, RUTERBUSCH JJ, SAKR W.. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white american men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol*;183(5):1792-6, 2010

19 - HARA, M, ET AL. Some physicochemical characteristics of gamma-seminoprotein an antigenic component specific for human seminal plasma. *Niippon Hoigaku Zasshi* 25:322, 1971.

20 - PAPSIDERO ET AL.. A prostate antigen in sera of prostate cancer patients. *Cancer Res.* 40:2428, 1980.

21 - BABAIAN RJ, FRITSCHÉ HA, EVANS RB.. Prostate-specific antigen and the prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal.*;4:135-7, 1990

22 - POLASCIK, T.J., OESTERLING, J.E., AND PARTIN, A.W. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162: 293, 1999.

23 - ROEHRBORN CG, BOYLE P, BERGNER D, GRAY T, GITTELMAN M, SHOWN T, ET AL.. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. *Urology* 54:662-9, 1999.

- 24 - BRAWER MK.. The influence of prostate volume on prostate cancer detection. *Eur Urol suppl*;1(6):35–9, 2002
- 25 - KLEIN, L,T. LOWE, F, C.. Effects of prostatic manipulation on psa levels. *Urol Clin North Amer* 24:293, 1997.
- 26 - HEIDENREICH A, BELLMUNT J, BOLLA M, JONIAU S, MASON M, MATVEEV V, ET AL.. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *European Urology*;59(1):61-71, 2011
- 27 - BASSO D1, FOGAR P, PIVA MG, NAVAGLIA F, MAZZA S, PRAYER-GALETTI T, CASTELLUCCI E, PAGANO F, PLEBANI M.. Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: which is clinically effective and when? . *Urology*,2000 May;55(5):710-5.
- 28 - POLASCIK, T.J., OESTERLING, J.E., AND PARTIN, A.W.. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162: 293, 1999
- 29 - ZINCKE, H.: RE.. Is tumor volume an independent predictor of progression following radicalprostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage b adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up (letter). *J Urol*, 151:435, 1994
- 30 - VENEZIANO S, PAVLICA P, QUERZÉ R, ET AL.. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. *J Urol*, 18:1126, 1990
- 31 - SUZMAN DL1, ZHOU XC1, ZAHURAK ML1, LIN J2, ANTONARAKIS ES12015.. Change in PSA velocity is a predictor of overall survival in men with biochemically-recurrent prostate cancer treated with nonhormonal agents: combined analysis of four phase-2 trials. *Mar*;18(1):49-55. doi: 10.1038/pcan.2014.44. Epub 2014 Nov 11.
- 32 - WALZ, J,. GRAEFEN, M,. CHUN, F, K,. ET AL.. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol. Sep*;50(3):498-505, 2006
- 33 - JIANG X1, ZHU S, FENG G, ZHANG Z, LI C, LI H, WANG C, XU Y. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol Jun*;63(6):1031-9, 2013
- 34 - JEON SS, WOO SH, HYUN JH, ET AL.. Bisacodyl rectal preparation can decrease infectious complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology*;62:461–6, 2003

- 35 - SCHRODER, F.H., HUGOSSON, J., ROOBOL, M.J., ET AL.. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. N Engl J Med, 360: 1132-08, 2009.
- 36 - ANDRIOLE, G.L., GRUBB, R.L., BUYS, S.S., ET AL.. Mortality results from a randomized prostate- cancer screening trial. N Engl J Med, 360: 1310-19, 2009.
- 37 - SCHRÖDER, FH., HUGOSSON, J., ROOBOL, MJ., ET AL.. ERSPEC INVESTIGATORS. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med mar;366(11):981-9, 2012
- 38 - JELDRES, C., SUARDI, N., WALZ, J. ET AL.. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in european men. Eur Urol, 54: 1306, 2008.
- 39 - SIEGEL, R., DESANTIS, C., VIRGO, K., STEIN, K., MARIOTTO, A., SMITH, T., ET AL.. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. ca: Cancer Journal for Clinicians;62(4):220-41, 2012.
- 40 - DROZ JP., AAPRO M., BALDUCCI L., ET AL.. Management of prostate cancer in senior adults: updated recommendations of a working group of the international society of geriatric oncology (siog). Lancet Oncol aug;15(9):e 404-14, 2014.
- 41 - EPSTEIN, J.I., CARMICHAEL, M., PARTIN, A.W., ET AL.. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage b adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. J Urol, 149: 1478, 1993a.
- 42 - LOUIE, KS., SEIGNEURIN, A., CATHCART, P., ET AL.. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of psa screening? A meta-analysis. Ann Oncol n° v 17. pii: mdu525, 2014.
- 43 - REED, A., ANKERST, D.P., POLLOCK, B.H., ET AL.. Current age and race adjusted prostate specific antigen threshold values delay diagnosis of high grade prostate cancer. J Urol, 178: 1929, 2007.
- 44 - GLEASON, D.F.. VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL GROUP: histologic grading and staging of prostatic carcinoma, in tannenbaum m, (eds): Urologic Pathology: the prostate, pp 171-198. philadelphia, 1977.
- 45 - CHEN N1, ZHOU Q1..The evolving Gleason grading system. Chin J Cancer Res 2016 Feb;28(1):58-64, 2016

46 - PAQUETTE, E.L., SUN, L., PAQUETTE, L.R., ET AL.. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology*, 60: 756, 2002.

47 - RABETS JC., JONES SJ., PATEL A.. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol*;172:94-7, 2004.

48 - PRESTI JC., JR., O'DOWD MILLER MC., MATTU R., VELTRI RW.. Extended peripheral zone biopsies increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates results of a community multi-practice study. *J Urol*;169(1):125-9, 2003

49 - IRANI J., BLANCHET P., SALOMON L., COLOBY P., HUBERT J., MALAUDAUD B., MOTTET N..

Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol* 2013 Jul;190(1):77-83.

50 - CEYLAN C., DOLUOGLU OG2, AGLAMIS E3, BAYTOK O1.

Comparison of 8, 10, 12, 16, 20 cores prostate biopsies in the determination of prostate cancer and the importance of prostate volume. *Can Urol Assoc. J.* 2014 Jan-Feb;8(1-2):E81-5.

51 - DELL'ATTI L1. The best prostate biopsy scheme is dictated by the gland volume: a monocentric study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015 Aug;19(15):2739-43.

52 - CORMIO L1, SCATTONI V., LORUSSO F., PERRONE A., DI FINO G., SELVAGGIO O., SANGUEDOLCE F., BUFO P., MONTORSI F., CARRIERI G.. Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes. Which cores for which patients? *World J.Urol.* 2014 Apr;32(2):341-6.

53 - RODRÍGUEZ-COVARRUBIAS F1, GONZÁLEZ-RAMÍREZ A., AGUILAR-DAVIDOV B., CASTILLEJOS-MOLINA R., SOTOMAYOR M., FERIA-BERNAL G.. Amostragem prolongada a primeira biópsia melhora a taxa de detecção de câncer: resultados de um estudo prospectivo, randomizado, comparando biópsia da próstata 12 versus 18-core. *J Urol* 2011 Jun; 185 (6): 2132-6.

54 - PARK HK1, LEE KY., KIM KH., JUNG H., YOON SJ., KIM TB.. Intermediate versus low or high prostate-specific antigen density level: comparison of cancer detection rate between 12- and 18-core prostate biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 2010 Dec;44(6):391-8.

55 - EPSTEIN JI., EGEVAD L., AMIN MB., DELAHUNT B., SRIGLEY JR., HUMPHREY PA.. Grading committee the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP). Consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Frequência do Adenocarcinoma de Próstata em homens entre 45 a 65 anos, em 12 e 18 biópsias prostáticas, com PSAtotal entre 2,5 a 10ng/ml, relação PSAlivre/PSAtotal $\leq 19\%$ e \geq Densidade do PSAtotal pós biópsia.

Pesquisador: Paulo José Gonçalves de Souza

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 37037114.5.0000.5147

Instituição Proponente: CENTRO BARBACENENSE DE ASSISTENCIA MEDICA E SOCIAL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.109.666

Data da Relatoria: 23/06/2015

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto está clara e detalhada de forma objetiva.

Descreve as bases científicas que justificam o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta clareza e compatibilidade com a proposta de estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Identificação dos riscos e dos benefícios esperados estão adequadamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto está em configuração adequada e há apresentação de declaração de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa, assinada pelo responsável da instituição onde será realizada a pesquisa. Apresentou de forma adequada a dispensa do termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: Dezembro de 2015.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.