

JAMAL BARACAT

**ESTUDO *DOPPLER* COM CONTRASTE
ENDOVENOSO EM PACIENTES COM
SUSPEITA DE CÂNCER DE PRÓSTATA**

**CAMPINAS
2001**

i
UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

JAMAL BARACAT

**ESTUDO *DOPPLER* COM CONTRASTE
ENDOVENOSO EM PACIENTES COM
SUSPEITA DE CÂNCER DE PRÓSTATA**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Doutor em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

Orientador: *Prof. Dr. Gentil Alves Filho.*

**CAMPINAS
2001**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

B23e Baracat, Jamal
Estudo Doppler com contraste endovenoso em pacientes com
suspeita de câncer de próstata / Jamal Baracat. Campinas, SP : [s.n.],
2001.

Orientador : Gentil Alves Filho
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Ultra-sonografia Doppler. 2. Tumores. 3. Diagnóstico por
imagem. 4. Ultra-som. I. Gentil Alves Filho. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado

Orientador(a): Prof.Dr. Gentil Alves Filho

E L

Membros:

1. Professor Doutor Cláudio Campi de Castro Cláudio Campi de Castro
 2. Professora Doutora Kiyomi Kato Uezumi Kiyomi Kato Uezumi
 3. Professora Doutora Inês Carmelita Minniti Pereira Inês Carmelita Minniti Pereira
 4. Professora Doutora Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin
-

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 18/05/01

200238269

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais
Osman e Mahassem*

*À Maria Helena, pelo companheirismo, carinho e apoio na realização deste
trabalho*

À querida Juliana (JUJU), saudades...

Ao Prof. Dr. Gentil Alves Filho, pela orientação, paciência e apoio na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ubirajara, por sempre estar disponível para esclarecer e ajudar.

Às enfermeiras, Alda, Sebastiana e Cecília, pelo auxílio constante.

Aos funcionários do Departamento de Radiologia.

À Cleusinha, pelo apoio e incentivo.

À Renata, por acreditar e incentivar.

Ao técnico Marciel, ajudando sempre a resolver os bugs do computador.

À Érika e Aldo, e a todos que de maneira direta e indireta tornaram possível a realização deste trabalho.

	Pág.
RESUMO	xxix
1. INTRODUÇÃO	33
1.1. Generalidades sobre o câncer de próstata.....	35
1.1.1. Aspectos epidemiológicos.....	35
1.2. Fatores de risco.....	35
1.3. Diagnóstico.....	36
1.3.1. Toque retal.....	38
1.3.2. Antígeno específico da próstata (PSA).....	39
1.3.3. Biópsia.....	44
1.3.3.1. Complicações das biópsias.....	46
1.3.4. Diagnóstico por imagem.....	47
1.3.4.1. Ultra-sonografia trans-retal.....	47
1.3.4.1.1. Modo B.....	47
1.3.4.1.2. <i>Color Doppler</i>	49
1.3.4.1.3. <i>Power Doppler</i>	50
1.3.4.1.4. Estudo <i>Doppler</i> com contraste.....	51
1.3.4.2. Tomografia computadorizada.....	53
1.3.4.3. Ressonância nuclear magnética.....	53
1.4. Estadiamento clínico.....	56
1.5. Tratamento.....	58
2.OBJETIVOS	63
3.CASUÍSTICA E MÉTODOS	67
3.1. Casuística.....	69

3.1.1. População estudada.....	69
3.2. Método.....	71
3.2.1. Preparo do paciente.....	71
3.2.2. Técnica de exame.....	72
3.2.2.1. Modo B.....	72
3.2.2.1.1. Anatomia prostática.....	72
3.2.2.2. Estudo <i>color Doppler</i> e <i>power Doppler</i>	75
3.2.2.2.1. Generalidades.....	75
3.2.2.2.2. Generalidades sobre o contrastes ultra- sonográficos e o Levovist tm	77
3.2.2.3. Biópsia.....	82
3.2.2.3.1. Técnica de biópsia.....	82
3.3. Análise estatística.....	85
3.3.1. Análise descritiva.....	85
3.3.2. Análise comparativa.....	86
3.3.2.1. Índice de concordância Kappa.....	86
3.3.3. Índice de eficiência.....	86
4. RESULTADOS.....	89
5. DISCUSSÃO.....	133
6. CONCLUSÕES.....	139
7. SUMMARY.....	143
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	147

	Pág
TABELA 1: Valores de PSA ajustado para a idade.....	43
TABELA 2: Sensibilidade, especificidade, e a acurácia da RNM em detectar a localização do tumor de câncer de próstata, o envolvimento capsular e a extensão para as vesículas seminais.....	55
TABELA 3: Estadiamento tumoral, segundo TNM.....	57
TABELA 4: Pacientes com seus respectivos dados clínicos e laboratoriais.....	70
TABELA 5: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do exame de toque retal, em detectar câncer na próstata, tendo como padrão ouro o resultado das biópsias trans-retais.....	92
TABELA 6: Resultados verdadeiramente positivos, verdadeiramente negativos, os falsos-positivos e os falsos-negativos encontrados em cada local de biópsia, ao modo B.....	93
TABELA 7: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo na detecção de câncer pela ultra-sonografia modo B em relação ao diagnóstico histológico.....	94
TABELA 8: Resultados verdadeiramente positivos, verdadeiramente negativos, os falsos-positivos e os falsos-negativos encontrados em cada local de biópsia, ao estudo <i>color Doppler</i> com contraste, comparados com os achados histológicos.....	95
TABELA 9: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo na detecção de câncer pela ultra-sonografia <i>color Doppler</i> com contraste em relação ao diagnóstico histológico.....	96
TABELA 10: Distribuição dos valores, segundo a pontuação de <i>Gleason</i>	97
TABELA 11: Distribuição de <i>Gleason</i> na zona de transição.....	97
TABELA 12: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, ápice direito.....	102

TABELA 13: Resultados obtidos através do ultra-som modo B e <i>Doppler</i> com contraste, ápice direito.....	102
TABELA 14: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, ápice direito.....	103
TABELA 15: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, na detecção do câncer prostático, para o ultra-som em modo B e <i>Doppler</i> com contraste.....	104
TABELA 16: Biópsia dirigida: concordância entre as biópsias aleatórias e dirigidas.....	105
TABELA 17: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, região médio-medial direita.....	105
TABELA 18: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e <i>Doppler</i> com contraste, região médio medial direita.....	106
TABELA 19: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, médio medial direita.....	106
TABELA 20: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, na detecção do câncer prostático, para o ultra-som em modo B e <i>Doppler</i> com contraste.....	107
TABELA 21: Concordância entre as biópsias, região médio medial direita.....	108
TABELA 22: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, região médio-lateral direita.....	108
TABELA 23: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e <i>Doppler</i> com contraste, na região médio lateral direita.....	109
TABELA 24: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, na região médio lateral direita.....	109

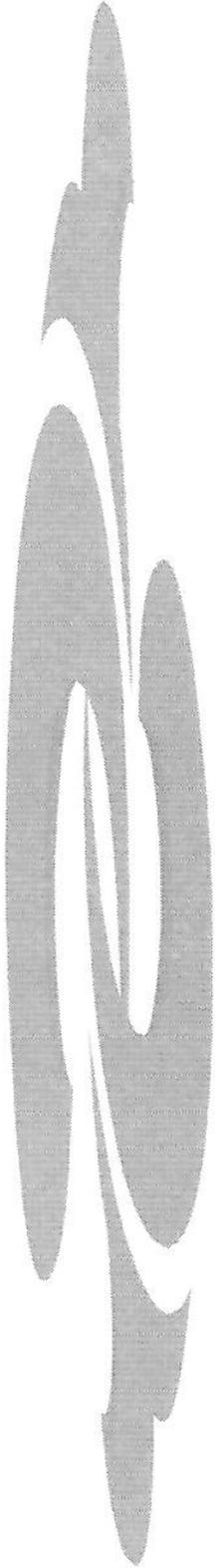
TABELA 25: Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do ultra-som, em modo B, no diagnóstico de câncer de próstata, na região médio lateral direita.....	110
TABELA 26: Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do ultra-som, <i>color Doppler</i> com contraste, no diagnóstico de câncer de próstata, na região médio lateral direita.....	111
TABELA 27: Concordância entre as biópsias no diagnóstico de câncer prostático, na região médio lateral direita.....	112
TABELA 28: Resultados obtidos, em ultra-som, modo B, na região basal direita.....	112
TABELA 29: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e <i>Doppler</i> com contraste, na região basal direita.....	113
TABELA 30: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, na região basal direita.....	113
TABELA 31: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para o ultra-som, modo B, na detecção do câncer prostático.....	114
TABELA 32: Cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia para o ultra-som <i>color Doppler</i> , com contraste, na detecção do câncer prostático.....	115
TABELA 33: Concordância entre as biópsias, no diagnóstico do câncer prostático, na base direita.....	116
TABELA 34: Resultados obtidos através do ultra-som, na região apical esquerda....	116

TABELA 35: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e <i>Doppler</i> com contraste, ápice esquerdo.....	117
TABELA 36: Resultados obtidos através da Biópsia Aleatória, ápice esquerdo.....	117
TABELA 37: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o diagnóstico do câncer prostático, em ultra-som modo B e <i>color Doppler</i> com contraste.....	118
TABELA 38: Concordância entre as biópsias no diagnóstico do câncer prostático, no ápice esquerdo.....	119
TABELA 39: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, médio-medial esquerda.....	119
TABELA 40: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B com <i>Doppler</i> e contraste, região médio-medial esquerda.....	120
TABELA 41: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, região médio-medial esquerda.....	120
TABELA 42: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do ultra-som em modo B e <i>color Doppler</i> , com contraste, para o diagnóstico de câncer prostático.....	121
TABELA 43: Concordância entre as biópsias para o diagnóstico de câncer prostático, na região médio medial esquerda.....	122
TABELA 44: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, médio-lateral esquerda.....	122
TABELA 45: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e <i>Doppler</i> com contraste, região médio-lateral esquerda.....	123

TABELA 46: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, região médio-lateral esquerda.....	123
TABELA 47: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, para o ultra-som em modo B e <i>color Doppler</i> , com contraste, no diagnóstico de câncer prostático.....	124
TABELA 48: Concordância entre as biópsias, para o diagnóstico de câncer prostático.....	125
TABELA 49: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, base esquerda.....	125
TABELA 50: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e <i>Doppler</i> com contraste, base esquerda.....	126
TABELA 51: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, base esquerda.....	126
TABELA 52: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para o ultra-som em modo B, no diagnóstico de câncer prostático.....	127
TABELA 53: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para o ultra-som <i>color Doppler</i> , com contraste, no diagnóstico de câncer prostático.....	128
TABELA 54: Concordância entre as biópsias, para o diagnóstico de câncer prostático.....	129

	Pág
FIGURA 1: Corte coronal, em modo B, identificando a zona de transição e a zona periférica da próstata.....	74
FIGURA 2: Corte longitudinal, em modo B, demonstrando a zona periférica e a zona de transição da próstata.....	74
FIGURA 3: <i>Color Doppler</i> , sem contraste.....	79
FIGURA 4: Corte coronal da próstata, <i>color Doppler</i> , com contraste.....	80
FIGURA 5: <i>Power Doppler</i> sem contraste, corte coronal da próstata.....	81
FIGURA 6: Corte coronal da próstata, <i>power Doppler</i> , com contraste.....	82
FIGURA 7: Corte coronal, modo B, na região basal da próstata, demonstrando as vesículas seminais e o direcionamento da agulha na zona periférica...	83
FIGURA 8: Direção da biópsia na região lateral e medial da zona média, bilateral.....	84
FIGURA 9: Direção da agulha na zona periférica apical bilateral.....	85
FIGURA 10: Modo B, área hipocogênica suspeita em região médio lateral direita.....	98
FIGURA 11: <i>Color Doppler</i> , na área hipocogênica suspeita da região médio lateral direita, evidenciando-se pequenos vasos, sem contraste.....	99
FIGURA 12: <i>Color Doppler</i> , na área hipocogênica suspeita da região médio lateral direita, após a injeção de contraste, evidenciando-se um maior realce da vasculatura, na lesão.....	99

- FIGURA 13:** *Power Doppler*, na área hipoecogênica suspeita da região médio lateral direita, sem a injeção de contraste, evidenciando-se um discreto realce da vasculatura, na lesão..... 100
- FIGURA 14:** *Power Doppler*, na área hipoecogênica suspeita da região médio lateral direita, após a injeção de contraste, evidenciando-se um realce acentuado da vasculatura, na lesão..... 100
- FIGURA 15:** *Power Doppler*, em área hipoecogênica suspeita, na região apical direita, após a injeção de contraste, evidenciando-se um realce da vasculatura, na lesão..... 101



RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o papel do agente de contraste ultrassonográfico (Levovist™), através do estudo *Doppler* e *power Doppler*, na detecção de cânceres prostáticos em pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de câncer prostático. Os critérios de inclusão neste estudo foram pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de câncer prostático. Trinta e nove pacientes apresentaram ou dosagem sérica de PSA > 4,0 ng/ml e/ou toque retal alterado, e um paciente apresentou diagnóstico de neoplasia intraepitelial prostática (NIP), em exame anterior.

Um total de quarenta pacientes foi submetido ao estudo trans-retal em modo B, *color Doppler* e *power Doppler*, comparando-se estes métodos, antes e depois da injeção de contraste, usando a biópsia como padrão ouro.

Primariamente, todos os pacientes foram submetidos ao estudo ultra-som trans-retal em modo B, ou na escala de cinza. Uma lesão era considerada anormal caso fosse hipocogênica, hipercogênica ou apresentasse um padrão misto em relação ao tecido adjacente.

Subseqüentemente, nas avaliações pelo estudo *color* e *power Doppler*, o fluxo sanguíneo foi subjetivamente classificado em normal ou aumentado, quando comparado ao tecido adjacente ou à região contra-lateral da próstata. Após estas avaliações, foi injetado um agente de contraste endovenoso (Levovist™, 4g) e observado seu efeito sobre a vasculatura prostática.

Foram realizadas biópsias dirigidas em todas as áreas consideradas suspeitas tanto no modo B quanto no estudo *color Doppler*, *power Doppler*, com e sem contraste, e individualmente correlacionadas com os achados histológicos. Além das biópsias dirigidas, foram efetuadas biópsias aleatórias na zona periférica, em diferentes áreas daquelas consideradas suspeitas ao estudo ultrassonográfico trans-retal, *color* e *power Doppler* com e sem contraste.

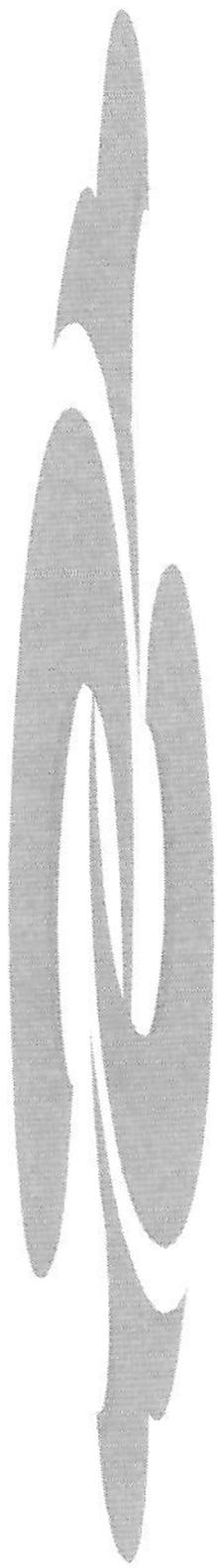
Rotineiramente, utiliza-se a biópsia sextante como padrão das biópsias aleatórias, com duas biópsias na região basal, duas na região média e duas na região apical da próstata, uma de cada lado da próstata. Neste estudo, optou-se pela biópsia octante, com o acréscimo de duas biópsias laterais na região média da próstata. Para a realização das

biópsias, foi utilizado um dispositivo automático de disparo, no qual era acoplada uma agulha de calibre 18, para a coleta de material prostático e subsequente avaliação histológica.

Dos 40 pacientes examinados, 13 (32,5%) apresentaram diagnóstico de câncer nos resultados das biópsias. O diagnóstico foi realizado corretamente em 12 pacientes (92%), por todos os métodos (Ultra-som trans-retal, *color Doppler* e *power Doppler*), antes e após a injeção de contraste. O contraste (Levovist™, 4g) aumentou o sinal *Doppler* e *power Doppler* da vasculatura prostática em todos os pacientes, tanto nas áreas tumorais, quanto no parênquima prostático normal, mas não demonstrou nenhuma área nova de tumor. Em 11 biópsias aleatórias com câncer, nem o estudo em Modo B, nem o estudo *Doppler* e *power Doppler* com e sem contraste evidenciaram estas lesões (isoecogênicas, 29%). As lesões restantes com câncer comprovado pela biópsia eram hipoeogênicas (71%) e todas apresentaram uma vascularização aumentada ao estudo *color Doppler* e *power Doppler*. A sensibilidade (S), especificidade (E), acurácia (A), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foram os seguintes para o ultra-som trans-retal modo B (S= 71,05%, E= 93,55%, A= 90,85%, VPP= 60,00% e VPN= 95,96%), *Color Doppler* e *power Doppler* com e sem contraste (S= 71,79%, E= 93,50%, A= 90,82%, VPP= 60,87% e VPN= 95,96%) e o toque retal (S= 50,00%, E= 55,56%, A= 53,85%, VPP= 33,33% e VPN= 71,43%).

Quanto à biópsia octante, o acréscimo de duas biópsias laterais no campo médio da zona periférica à biópsia sextante aumentou a sensibilidade da biópsia aleatória em 26,3% (10/38 lesões encontradas).

Apesar de a injeção do contraste endovenoso realçar, de forma qualitativa, a vasculatura tanto nos locais com cânceres, quanto no parênquima prostático normal e região peri-prostática, não se mostrou útil em detectar novas áreas tumorais. O ultra-som trans-retal, *color* e *power Doppler* apresentaram uma sensibilidade semelhante em detectar as áreas com câncer. Em relação às biópsias aleatórias, a biópsia octante mostrou-se mais sensível que a biópsia sextante.



1. INTRODUÇÃO

1.1. Generalidades sobre o câncer de próstata

1.1.1. Aspectos epidemiológicos

Segundo o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, E.U.A, 2000), depois da neoplasia cutânea, o câncer de próstata é a forma mais comum de neoplasia maligna e a segunda causa de morte, por neoplasia, entre homens nos Estados Unidos. A previsão do CDC de novos casos de câncer de próstata para o ano 2000 foi de aproximadamente 180.400 com 31.900 mortes por esta doença (CDC, 2000).

No Brasil, de acordo com os dados do Instituto Nacional do Câncer, a estimativa para o ano 2000 foi de 14.830 novos casos de câncer de próstata e 6.850 mortes (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2000).

1.2. Fatores de risco

Vários fatores são apontados como agentes predisponentes no câncer de próstata: dietas ricas em gordura (carne vermelha), história familiar, hereditariedade, idade, tabagismo e raça. Foi evidenciada uma associação entre o câncer de próstata e a ingestão de gordura animal total, principalmente para as gorduras insaturadas, não se observando correlação entre a incidência do tumor e a ingestão de gordura de origem vegetal (BAIRATI et al, 1998).

Aproximadamente, 25% dos cânceres de próstata detectados são de origem familiar e entre 5 a 10% são hereditários. Tanto os de origem familiar quanto os hereditários têm início mais precoce. Não foram evidenciadas diferenças quanto ao valor do antígeno específico da próstata (PSA), estadiamento ou graduação do tumor entre a forma familiar e hereditária (VALERI et al, 1999).

O fator idade mostrou-se um sinalizador importante no comportamento do câncer de próstata. Pacientes classificados como T1c (não palpável, com PSA alterado), submetidos à prostatectomia radical, foram sub-divididos em três grupos quanto à idade e em cinco grupos quanto ao valor do PSA; a probabilidade de cura foi calculada em cada grupo, considerando-se como livres da doença, pacientes com cânceres confinados ou com extensão capsular, porém de baixo grau (*Gleason* < 7), margens negativas, ausência de

envolvimento linfonodal e da vesícula seminal. Avaliando-se cada grupo de idade (40-50 anos, 51-60 anos, e 61-73 anos) em cada valor de PSA (2,5-4,0 ng/ml, 4,1-6,0 ng/ml, 6,1-8,0 ng/ml, 8,1-10,0 ng/ml e > 10 ng/ml), verificou-se que quanto maior a idade, menor a probabilidade de cura para todos os valores de corte de PSA e quanto maior o PSA, menor a probabilidade de cura para todos os grupos de idade (CARTER et al, 1999).

Segundo o SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*), parte do *National Cancer Institute (EUA)*, há um acometimento muito maior de câncer de próstata entre os indivíduos da raça negra americana (180,6 por 100.000) do que entre a população geral, sendo duas vezes maior que na raça branca e sete vezes maior do que o valor encontrado entre os asiáticos (24,2/100.000). As menores incidências encontradas foram entre os asiáticos e os nativos americanos. Com a idade, há um aumento significativo da doença, com 60% dos novos casos diagnosticados e 80% das mortes pelo tumor ocorrendo em pacientes com 70 anos ou mais (MILLER et al, 1996).

Comparando-se o comportamento dos tumores na raça negra e raça branca americana, evidenciou-se que o tumor é mais agressivo na raça negra (FARKAS et al, 2000). No entanto, outros autores ressaltam que há sérias limitações técnicas e conceituais para se considerar a raça como fator determinante de doenças crônicas como o câncer de próstata. Vários outros fatores devem ser também considerados como, por exemplo, o *status* sócio-econômico (COOPER e FREEMAN, 1999; MERRIL et al, 2000).

1.3. Diagnóstico

Para a detecção precoce do câncer de próstata, exames como o toque retal, marcadores tumorais séricos (PSA) e a ultra-sonografia trans-retal são utilizados, porém todos apresentam suas limitações (ISMAIL et al, 1997). O exame de referência é a confirmação anátomo-patológica no tecido analisado obtido por biópsia trans-retal ou ressecção cirúrgica.

Estima-se que 50% dos homens, com idade superior a 50 anos, em todo o mundo, tenham focos microscópicos de câncer de próstata (tumores latentes) e que a maioria dos homens, a partir dos oitenta anos, tenha, no mínimo, evidência microscópica de câncer (RIFKIN, 1997).

Aproximadamente 1/3 a 2/3 dos pacientes com câncer de próstata, ao serem diagnosticados, já apresentam extensão extra-capsular da doença e/ou metástases, em decorrência de as lesões capsulares raramente apresentarem sintomas (METTLIN et al., 1993).

A história natural dos tumores indica que a maior parte dos cânceres de próstata cresce vagarosamente, em um período de muitos anos, e será encontrado entre 30-40% em homens acima de 50 anos (SCARDINO, 1989; SCARDINO et al, 1992). Então, muitos pacientes com cânceres detectados precocemente, principalmente em idade avançada, morrerão de outras causas (doenças coronarianas, por exemplo) antes que a doença se torne clinicamente aparente.

Com a progressão da doença, há uma morbidade associada, representada por obstrução do trato urinário, dores ósseas e/ou outras lesões associadas às metástases. A taxa de sobrevivência de 10 anos é de 75%, quando o câncer é confinado à próstata, 55% quando há extensão regional e de 15% para aqueles com metástases a distância (KRAMER et al., 1993).

O risco de se morrer da doença, atualmente, é de 3,4%, segundo estimativas americanas (RIES et al., 1994).

De acordo com *The Prostate Cancer Resource Center*, ACS, 2000, há ainda muita controvérsia sobre os exames de rotina (*screening*, ou de rastreamento) para detecção precoce do câncer, que são a dosagem sérica de PSA e /ou toque retal. Estudos revelam que pacientes com cânceres confinados à próstata apresentarão uma sobrevivência de cinco anos de 100%, tratados ou não, não deixando claro se o tratamento ajudará ou não. Em contrapartida, salienta-se que os tumores encontrados no rastreamento são menores que os encontrados no paciente sintomático e que, depois do uso mais rotineiro do rastreamento (por volta de 1990), a taxa de morte por câncer de próstata caiu. Sugere-se ainda que os serviços de saúde deveriam oferecer a dosagem sérica de PSA e o exame de toque retal a todos os indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos, e mais precocemente (45 anos) para pacientes considerados de maior risco: pacientes da raça negra, e para aqueles com história familiar ou hereditária de câncer prostático.

Os principais exames para a detecção do câncer de próstata são o toque retal, a dosagem sérica do PSA, os diagnósticos por imagem e a biópsia trans-retal.

1.3.1. Toque retal

Whitmore foi o primeiro a usar o toque retal para avaliação da próstata, em 1956, e, desde então, esse exame tem sido usado rotineiramente. Tumores T1a e T1b não são palpáveis, por definição, e o dedo do examinador palpa apenas a região posterior e lateral da glândula, limitando a sensibilidade do método. Estudos sugerem que 25% dos tumores ocorrem em regiões não acessíveis ao dedo do examinador (MCNEAL et al., 1986).

O toque retal (TR) tem uma sensibilidade entre 18% e 68% em detectar câncer de próstata, (CATALONA et al., 1991; 1994; OPTENBERG e THOMPSON, 1990; VIHKO et al., 1985). Foi observada uma sensibilidade de 17% e especificidade de 100% do exame de TR em detectar extensão extra-capsular do câncer de próstata, sendo menor que a da ultra-sonografia trans-retal (sensibilidade de 35%) e a ressonância nuclear magnética (47%), (SCHIEBLER et al, 1991).

Para homens assintomáticos, foi encontrado um valor preditivo positivo entre 6-33% em detectar o câncer de próstata utilizando-se como método diagnóstico o toque retal (CHODAK et al, 1989; BABAIAN et al, 1992). Quando o toque é realizado pelo urologista, este valor é maior (PEDERSEN et al., 1990).

Um estudo patrocinado pelo *American Cancer Society* pesquisou a viabilidade da detecção precoce do câncer de próstata pelo exame de toque retal (TR), ultra-sonografia trans-retal (USTR) e dosagem sérica do antígeno específico da próstata (PSA). De acordo com os resultados das biópsias, verificou-se que os pacientes com maior índice de PSA apresentavam uma maior positividade no diagnóstico de câncer de próstata, sendo estes, em sua maioria, de baixo grau e em estágio inicial. Comparativamente, a USTR apresentou uma maior sensibilidade que o TR na detecção do câncer de próstata, e a associação destes métodos à dosagem sérica do PSA aumentou a performance dos dois exames. Pacientes

mais idosos apresentaram um maior índice de câncer. Concluíram que a combinação destes três métodos poderia detectar um maior número de pacientes com câncer (METTLIN, 1993).

O toque retal é menos efetivo que a dosagem sérica do PSA na detecção de câncer prostático, porém, algumas vezes, é capaz de detectá-lo em pacientes com valores de PSA normal, e por esta razão, o *The American Cancer Society* recomenda o uso do toque retal conjuntamente com o PSA para o rastreamento precoce destes tumores (Prostate Cancer, CDC: Digital rectal exam, 2000).

1.3.2. Antígeno específico da próstata (PSA)

O antígeno específico da próstata (PSA) corresponde a uma glicoproteína de cadeia simples, de baixo peso molecular, identificada pela primeira vez no plasma seminal por Hara et al (1971) e isolada, posteriormente, no tecido prostático, em 1979, por Wang et al, apresentando um valor de normalidade entre 0,1-4,0 ng/ml (NASH et MELEZINEK, 2000). É produzida pelo epitélio secretor prostático e encontrada predominantemente sob três formas moleculares: PSA livre, PSA ligado às enzimas alpha-2-macroglobulina (A2M-PSA) e ligado a alpha-anti-chymotrypsin (ACT-PSA) (CHRISTENSSON et al, 1990).

O *The American Cancer Society* recomenda a dosagem sérica do PSA para todos pacientes com 50 anos ou mais e, aos 45 anos, para todos àqueles com risco maior de câncer prostático. O resultado é dado em nanogramas por mililitros (ng/ml) e valores abaixo de 4,0 ng/ml são considerados normais, entre 4 e 10 ng/ml, limítrofes e acima de 10 são considerados altos. Quanto mais alto o valor do PSA, maior a probabilidade de câncer prostático. Embora seja o exame mais sensível para detectar o câncer prostático, sua sensibilidade diminui em função de outras patologias tais como prostatite e hipertrofia benigna da próstata também produzirem elevação do antígeno específico da próstata (Prostate Cancer, CDC: Prostate-specific antigen blood test (PSA), 2000).

Existem muitos métodos de rastreamento de câncer de próstata, porém, nenhum diferencia, com certeza, um tumor indolente de um tumor agressivo. Recentes estudos de diagnóstico indicam que tumores encontrados em vigência de um PSA elevado são de maior importância clínica que os tumores latentes achados de autópsia. Em pacientes

assintomáticos, com câncer não palpável detectado pelo valor alterado do PSA, pode-se evidenciar que em 31 a 38% dos cânceres, havia extensão extra-capsular, tumores pobremente diferenciados e metástases (CATALONA et al., 1993; EPSTEIN et al., 1994; SMITH e CATALONA, 1994).

Embora o valor considerado normal para o PSA seja abaixo de 4,0 ng/ml, vários estudos, com diferentes valores de corte para PSA, revelam que há a presença de cânceres abaixo deste valor, e que nem todos os pacientes com PSA acima do valor considerado normal apresentam tumor.

Um valor de PSA maior que 4 ng/ml tem uma sensibilidade aproximada de 80% em detectar câncer prostático (CATALONA et al., 1994) embora haja relatos com uma sensibilidade de 29% (OPTENBERG, 1990).

Para valores de PSA entre 2,6 e 4,0 ng/ml, em 22% dos pacientes, foi diagnosticado câncer, com 82% dos tumores clinicamente localizados (CATALONA et al., 1997).

Estudo de Smith et al evidenciou que, com um valor de corte ainda menor (abaixo de 2,5 ng/ml), a chance de se ter câncer é de 10% e, em indivíduos com PSA entre 2,6 e 4,0 ng/ml, a chance é de 12,7% e, entre 4,1 e 10 ng/ml, de 38,4% (SMITH et al., 1996).

Não existem evidências atuais que haja um método superior ao valor total do PSA no rastreamento do câncer de próstata, mas vários trabalhos sugerem que a combinação do valor do PSA total a um outro método (densidade prostática) aumenta o valor preditivo positivo em se detectar o câncer de próstata (SHINOHARA et al., 1994).

Para se avaliar a efetividade do PSA e toque retal como métodos de rastreamento na detecção precoce do câncer de próstata, foi feita uma revisão na literatura (1966 a 1995) e verificou-se que, em pacientes com toque retal (TR) positivo, a chance de ter grandes tumores intra-capsulares aumentava em 2 vezes, e em 3 a 9 vezes a chance de presença de lesão extra-capsular. Já com PSA acima de 4,0 ng/ml, a possibilidade de lesões intra-capsulares aumentava em 3 vezes, e em 3 a 5 vezes para as lesões extra-capsulares.

Salienta-se que a medida do PSA é o método não invasivo mais sensível para detectar o câncer de próstata, porém o TR é capaz de detectar cânceres que não seriam detectados unicamente pelo valor alterado do PSA (COLEY et al, 1997).

Comparando-se dois grupos de pacientes, com câncer de próstata, submetidos à prostatectomia, na era pós PSA (a partir de 1988), o primeiro, formado por pacientes com idade menor ou igual a 50 anos, e o segundo grupo, por pacientes com mais de 50 anos, verificou-se que a recorrência do tumor era menor no primeiro grupo (7,6%), que no segundo (26,9%), reforçando, desta forma, a necessidade de diagnóstico precoce (SMITH et al., 2000).

Um importante estudo foi realizado com 22.000 médicos saudáveis, no qual amostras de sangue, coletadas no registro destes voluntários, foram comparadas com aquelas de 366 homens com diagnóstico de câncer de próstata e com as de um grupo controle de 1098 homens sem câncer, durante 10 anos. Foi encontrado PSA elevado (acima de 4 ng/ml) em 46% dos pacientes que posteriormente desenvolveram câncer durante este período e em apenas em 9% do grupo controle (sensibilidade 46% e especificidade de 91%). Para os cânceres detectados durante os primeiros quatro anos de seguimento, a sensibilidade do PSA foi de 87% para tumores agressivos e 53% para tumores não agressivos (por exemplo, tumores pequenos e tumores bem diferenciados), sugerindo que o PSA é mais sensível aos tumores clinicamente importantes, sendo que apenas 1% deles, neste estudo, foi considerado agressivo (GANN et al., 1995).

Em um recente trabalho em Tyrol (Áustria), onde o governo oferece gratuitamente dosagem sérica de PSA, a todos os homens com idade entre 45 e 75 anos, 65.123 homens foram avaliados por um período de 5 anos. Verificou-se que os tumores foram detectados mais precocemente nestes pacientes e que houve uma queda de 48% na taxa de mortalidade, quando comparada ao resto do país, onde não há rastreamento gratuito pelo PSA (BARTSCH et al., 2000).

Dois trabalhos, coordenados pelo *Center for Prostate Disease Research* (CPDR), foram apresentados no *The International Prostate Cancer Charitable Trust's Think Thank Meeting on Prostate Cancer, in Bethesda, 2000*, avaliando 3000 homens

atendidos no *Walter Reed Army Medical Center*, de 1988 a 1998. Observou-se uma redução drástica na mortalidade por câncer de próstata, desde a introdução da dosagem do PSA, entre a década de 80 e 90. Nesse estudo, a chance de morte em 5 anos, após o diagnóstico, foi de 12%, entre 1988-1991, de 5%, entre 1992-1994, e, em 1998 de apenas 1%. O mesmo autor, em outro estudo (1989-1998), observando 800 homens submetidos à cirurgia por câncer de próstata, evidenciou que os diagnósticos passaram a ser feitos mais precocemente. Em 1989, 20% dos pacientes apresentavam extensão extra-capsular ao momento do diagnóstico e, em 1998, este percentual foi de apenas 3%, fato este, segundo o autor, atribuído a diagnósticos mais precoces em função do teste de PSA. O autor comparou o rastreamento do câncer de próstata pelo PSA, ao Papanicolau, no câncer de colo uterino (CPDR, 2000).

A fosfatase ácida prostática tem uma sensibilidade muito menor (12-20%, em estágio A e B) e um valor preditivo positivo (5%) menor que o PSA (LOWE et al., 1993).

A elevação do PSA não é específica do câncer de próstata, sendo observada também na hipertrofia benigna da próstata (HBP), porém, observou-se uma liberação diferenciada para cada mililitro de tecido analisado. Na HBP, há uma liberação de 0,3 ng/ml por mililitro de tecido, enquanto que, no câncer, esta taxa de liberação é de 3,5 ng/ml, para cada mililitro de tecido tumoral (STAMEY et al., 1987). Cerca de 25% dos pacientes com HBP e prostatite apresentam um PSA elevado (OSTERLING et al., 1991).

Várias técnicas têm sido idealizadas, conjuntamente com o PSA, para aumentar a especificidade e o VPP para o diagnóstico do câncer de próstata. Alguns trabalhos sugerem que o volume da próstata influencia a concentração sérica do PSA e sugeriram que a densidade do PSA (relação do PSA pelo volume da glândula) poderia diferenciar a doença benigna da doença maligna da próstata. Uma densidade de PSA > 0,15 ng/dl sugere malignidade (BENSON et al., 1992; SEMJONOW et al., 1993).

Em um estudo comparativo em pacientes com PSA entre 4 e 10 ng/ml, várias outras medidas sugeridas pela literatura foram avaliadas (Densidade do PSA, densidade do PSA para a zona de transição, relação PSA livre/PSA total e etc.), para verificar qual seria o melhor método para detectar pacientes com câncer de próstata. Verificou-se que o da

densidade prostática para a zona de transição foi o mais sensível e teria evitado uma boa parcela de biópsias desnecessárias (KIKUCHI et al., 2000).

Avaliando-se homens com toque retal normal e com PSA entre 4 e 10 ng/ml, encontrou-se hiperplasia benigna em aproximadamente 70% dos pacientes e câncer em 30%. Para melhorar a sensibilidade em diferenciar estas doenças e diminuir o número de biópsias, foram verificados valores de densidade prostática de 0,15 e 0,10 e observado um decréscimo de 53,8% e 36,5% nos números de biópsias, com uma sensibilidade de 86,4% e 90,9%, respectivamente (MOROTE et al., 1997).

Uma taxa de aumento anual do PSA (velocidade do PSA) igual ou maior que 0,75 ng/dl tem uma especificidade de 90 a 100% em distinguir câncer de próstata de hipertrofia benigna e glândula normal (CARTER et al., 1992).

O valor do PSA tende a aumentar com a idade e alguns autores propuseram um valor de PSA ajustado para a idade, em uma tentativa de se reduzir o número de biópsias e aumentar a efetividade da detecção do câncer de próstata (OSTERLING et al, 1993; DALKIN et al, 1993). Abaixo tabela 1, do PSA ajustado para a idade, segundo Oesterling:

TABELA 1: Valores de PSA ajustado para a idade

Idade	PSA (ng/ml)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	≥ 4,5
70-79	≥ 6,5

PSA - Antígeno específico da próstata.

OSTERLING et al, 1993.

Um estudo multicêntrico, utilizando estes parâmetros de PSA ajustado para a idade, como critério para a realização de biópsia trans-retal, verificou que, a redução no valor do PSA de 4,0 para 3,5 ng/ml, em pacientes entre 50-59 anos, levaria a um aumento

de 45% no número de biópsias e de 15% no número de cânceres detectados; para pacientes entre 60-69 anos, um aumento de 4 para 4,5 ng/ml, teria havido uma redução de 15% no número de biópsias e uma perda de 8% dos cânceres confinados à próstata; e se o valor fosse de 6,5 ng/ml para pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, haveria uma redução de 45% no número de biópsias e uma perda de 47% na detecção do câncer. Concluiu-se que o valor de 4 ng/ml deveria continuar sendo o valor padrão para biópsia em todas as idades (GAN et al., 1995, CATALONA et al., 1994).

Apesar de valores alterados de PSA serem sugestivos de tumor, o diagnóstico é feito histologicamente, por meio de estudo por biópsia.

1.3.3. Biópsia

Aproximadamente 68% dos cânceres de próstata se originam na zona periférica, 20% na zona de transição e 10% na zona central. A grande maioria dos cânceres originados na zona de transição não é palpável (estágio A) (McNEAL et al., 1988). A biópsia é recomendada para todos os pacientes com PSA acima de 4,0 ng/ml e/ou com toque retal positivo.

A biópsia por agulha, guiada pela ultra-sonografia trans-retal, é um método efetivo e seguro para o diagnóstico de câncer de próstata. A biópsia sistemática mais utilizada vem a ser a biópsia sextante, com a qual é colhida, na zona periférica, uma amostra da região basal, média e apical, bilateralmente. No intuito de aumentar a eficácia da biópsia aleatória na detecção do câncer de próstata, ampliou-se o número de amostras de 6 para 10, com a inclusão de uma incursão a mais nas bases e região média, bilateralmente. Verificou-se uma sensibilidade de 96%, porém a eliminação da biópsia medial nas bases (biópsia octante) demonstrou uma performance semelhante (95%), o que justificaria seu uso (PRESTI et al., 2000).

Entretanto, existem diversos outros trabalhos ampliando estas áreas em oito, dez e até doze ou mais amostras, em uma tentativa de se aumentar a sensibilidade do método. O acréscimo de quatro biópsias laterais, ao esquema sextante de rotina,

demonstrou uma melhora no diagnóstico do câncer. O esquema sextante detectou 82% dos cânceres, enquanto que, com o acréscimo, o percentual alcançou uma sensibilidade de 96%. Houve uma correlação de 50% entre regiões hipoeogênicas ao ultra-som e cânceres diagnosticados (CHANG et al., 1998).

Aumentando o número de biópsias de 6 para 11, foi constatado um aumento de 33% no percentual diagnóstico de câncer de próstata (BABAIAN, 2000).

Ampliando de 6 para 12, o resultado foi semelhante, observando-se um acréscimo de 29% na detecção do câncer prostático (BROSSNER et al., 2000).

A não detecção de cânceres pela biópsia, em pacientes com toque retal e/ou PSA elevado, não exclui a possibilidade da doença. A persistência de um PSA elevado (> 4 ng/ml), ou um toque retal alterado em pacientes com resultado de biópsia negativa, demonstrou por meio de 4 biópsias seriadas, que 96% dos cânceres nestes pacientes são detectados na primeira (56%) e segunda biópsias (40%). A maioria destes tumores é confinado à próstata. Pacientes com persistência de uma PSA ou toque retal alterado, na vigência de uma biópsia negativa, devem ser rebiopsiados, pelo menos uma segunda vez (KEETCH et al., 1994).

Pacientes com biópsias anteriores, da zona periférica, com resultados negativos para câncer, porém mantendo um PSA elevado (maior do que 10 ng/ml), foram rebiopsiados, e verificou-se tumor em 30% dos casos, sendo que 50% encontravam-se na zona de transição (FOWLER et al., 1996).

Para avaliar o percentual de falsos negativos em pacientes submetidos à biópsia trans-retal sextante guiada pelo ultra-som, um grupo de pacientes com diagnóstico de câncer confirmado na primeira biópsia foi rebiopsiado, e 23% destes pacientes não tiveram seu diagnóstico confirmado na segunda biópsia, demonstrando um valor significativo de falsos negativos (RABANNI et al., 1998).

Comparando-se o resultado da biópsia trans-retal ao achado da peça cirúrgica em pacientes submetidos à prostatectomia radical, constatou-se que, em 49% das biópsias consideradas de baixo grau e em 82% de alto grau, havia invasão da cápsula ou doença avançada localmente. Conclui-se que tumor bem diferenciado à biópsia não era preditivo de

lesão confinada à próstata, e que lesões pobremente diferenciadas eram um bom indicador de extensão capsular da doença (FERNANDES et al., 1997).

A biópsia trans-perineal é outra técnica de biópsia, porém, um trabalho comparando a sensibilidade da biópsia trans-perineal à biópsia trans-retal, guiada pelo ultra-som, demonstrou uma sensibilidade de 10% e 65%, respectivamente, na detecção de câncer de próstata (SHINGHAL et al., 1999).

1.3.3.1. Complicações das biópsias

A biópsia por agulha, um procedimento diagnóstico, realizado em 20% dos pacientes submetidos ao TR ou com medida de PSA alterada, apesar de ser um método seguro, apresenta complicações como infecção em cerca de 0,3 a 5% dos pacientes, septicemia em 0,6% e sangramento significativo em 0,1%(DESMOND et al., 1993).

Em dois grupos de pacientes, um com enema de limpeza pré-biópsia e outro sem preparo prévio, foram evidenciados 16% de bacteremia e 44% de bacteriúria, sendo que 87,5% destas intercorrências ocorreram em pacientes sem preparo prévio. Apenas um paciente apresentou febre de 37,5 graus, requerendo antibiotico-terapia adicional (LINDERT et al., 2000).

Foram observadas hematúria, entre 23,6% a 47,1%, hematospermia em 45,3% e febre baixa entre 1,7% a 4,2% dos pacientes. A hematúria foi observada entre o terceiro e sétimo dia (RODRIGUES et al, 1998; RIETENBERGEN et al, 1997). De acordo com os artigos, as intercorrências decorrentes da biópsia trans-retal são mínimas, sem gravidade, e o método é seguro.

1.3.4. Diagnóstico por imagem

1.3.4.1. Ultra-sonografia

Há várias modalidades de estudo na ultra-sonografia:

1.3.4.1.1. Modo B

A ultra-sonografia trans-retal em modo B (USTR) é a avaliação convencional dos tumores de próstata, na escala de cinza, que permite fazer uma avaliação morfológica, textural, um cálculo do volume prostático, bem como orientar nos estudos com biópsia trans-retal. Alguns estudos sugerem que o método tem uma sensibilidade de 57-68% em detectar tumor, em pacientes assintomáticos (CATALONA et al., 1991; CATALONA et al., 1994).

A Ultra-sonografia trans-retal não consegue distinguir nódulos benignos e malignos, com valor preditivo positivo menor que o do PSA (LEE et al., 1988).

Embora haja relatos de um VPP de 31%, em outros estudos, quando outro método de screening é normal, este VPP é baixo, em torno de 5-9%, (BABAIAN et al., 1992; CONNER et al., 1990).

Aliado a estes fatores e ao custo e desconforto para o paciente, este método é limitado para o screening. Em 1992, a *American Urological Association* concluiu que a ultra-sonografia trans-retal, como um método independente de rastreamento dos cânceres de próstata não era bem estabelecido, sugerindo que ele deveria ser reservado para pacientes com um toque retal e/ou PSA alterados. Relatos mais antigos de câncer de próstata, ao ultra-som em modo B, demonstravam que 66% das lesões eram hipocogênicas, e 24% não podiam ser identificadas, classificando-as como isoecogênicas (DAHNERT et al., 1986).

No entanto, outros trabalhos evidenciaram tumores hiperecogênicos em 58% das lesões encontradas, enquanto que o percentual das lesões hipoeecogênicas era de apenas 19% (BARKS et al., 1986).

As lesões hipoeecogênicas são inespecíficas. Trabalhos realizados sobre estas lesões na zona periférica, em pacientes com suspeita de câncer de próstata, em modo B, demonstraram, ao resultado das biópsias, que 51% destas lesões eram câncer, e 49% eram lesões benignas (CHO et al., 2000).

Resultados semelhantes evidenciaram que a aparência hipoeecóica na zona periférica era sugestiva de tumor, porém, ela foi observada também em áreas normais, e na prostatite. Ressaltaram, ainda, que, em menor proporção, pode-se encontrar lesões tumorais isoecogênicas e, mais raramente, lesões hiperecogênicas (SHINOHARA et al., 1989).

Uma correlação de 68% foi demonstrada entre nódulos hipoeecogênicos e câncer, sendo que todas as lesões hiperecogênicas eram benignas (LEE et al, 1986).

A aparência do câncer de próstata, ao ultra-som, foi de 59% para lesões hipoeecogênicas, de 19% para padrão misto, 12 para isoecogênicas e 10% para hiperecogênicas. Pelo estudo histológico, as lesões hipoeecogênicas demonstraram ser as mais bem diferenciadas e apresentaram um menor grau de fibrose, enquanto que as lesões iso e hiperecogênicas apresentaram uma maior tendência a serem mais indiferenciadas e com um maior grau de fibrose (RIFKIN et al., 1989).

Em um estudo multicêntrico, se o toque retal ou a ultra-sonografia trans-retal fossem usados sozinhos como único parâmetro para biópsias, 61% e 52% dos cânceres encontrados na biópsia sextante aleatória teriam sido perdidos, respectivamente. As biópsias aleatórias devem ser realizadas em pacientes com PSA elevado (acima de 4 ng/ml), mesmo na ausência de alteração ao toque retal ou ao ultra-som (FLANIGAN et al., 1994).

Em outro estudo semelhante, utilizando o toque retal ou valor de PSA > 4 ng/ml, como único parâmetro para biópsia, observou-se uma sensibilidade de 75% e 64%, respectivamente, na detecção de câncer, e conjuntamente, este percentual foi de 78%. Se o

ultra-som fosse o único parâmetro, 40% das lesões não teriam sido diagnosticadas. A biópsia sextante deve ser realizada se o PSA for > 4 ng/ml ou se o toque retal estiver alterado, mesmo que o ultra-som esteja normal (CATALONA et al., 1994).

1.3.4.1.2. *Color Doppler*

O *color Doppler* ou *Doppler* de frequência e o *power Doppler* ou *Doppler* de potência aumentam a sensibilidade do ultra-som em detectar câncer de próstata pelo estudo da vasculatura prostática.

Vários trabalhos mostram que o estudo *Doppler* é um método promissor na detecção do câncer de próstata, destacando que áreas de vascularização aumentada são sugestivas de tumor. Tanto o tumor, quanto as metástases apresentam uma neoformação vascular. Baseados em trabalhos em que se via uma correlação entre a contagem vascular aumentada por mm², e as metástases dos tumores de pulmão, pele e mama, os autores estudaram o número de vasos nos tumores de próstata, para ver se havia também esta correlação com metástases. Avaliaram dois grupos com tumor de próstata, um com metástase e outro sem, e fizeram a contagem de vasos por campo, constatando, também, um significativo aumento no número de vasos no grupo com metástases (76,8 no grupo com, e 39,2, no grupo sem), e quanto maior o número de vasos e o valor do *Gleason* encontrado na lesão, maior a probabilidade de metástase, sinalizando que a contagem vascular nos tumores é um método promissor de prognóstico, no carcinoma de próstata (WEIDNER et al., 1993).

Por meio de um estudo envolvendo ultra-som trans-retal e *Doppler* em cores (CD), em pacientes submetidos à biópsia trans-retal, os autores verificaram que, entre as áreas consideradas com vascularização aumentada, 77% eram malignas e 23% benignas. Porém, em 30% dos cânceres encontrados, na biópsia trans-retal, não se observaram alterações ao estudo *Doppler*. E, em apenas uma única lesão, observou-se alteração somente ao CD. O estudo pelo CD apresentou pouca vantagem sobre o ultra-som trans-retal, com um aumento em seu valor preditivo positivo, de 0,53 para 0,77 (KELLY et al., 1993).

O estudo *Doppler* e a ultra-sonografia, em modo B, perderam 9% das lesões detectadas pela biópsia sextante, e 16% dos cânceres só foram detectados pelo estudo *Doppler*. O *color Doppler* se mostrou mais sensível, porém, menos específico que o ultra-som, em modo B, em detectar áreas com câncer, e os autores concluíram que o método deve fazer parte da rotina de ultra-som para se direcionar mais as lesões a serem biopsiadas, além de que a rotina da biópsia sextante aleatória deve continuar (LAVOPIERRE et al., 1998).

Embora o aumento de vascularização seja sugestivo de tumor de próstata, áreas benignas poderão apresentar aumento de fluxo ao estudo *Doppler*, assim como áreas tumorais não apresentarão alteração de fluxo, ao estudo *color Doppler*. O estudo *color Doppler* demonstrou que um fluxo normal ou aumentado poderá ser encontrado, quer seja na patologia benigna ou no câncer de próstata. Para avaliar estes achados, foi medida a densidade vascular (quantidade de vasos por mm²) nestes pacientes. A comparação entre os pacientes com suspeita de câncer, porém, com resultados normais à biópsia de próstata, demonstrou que os pacientes com fluxo aumentado ao estudo *Doppler* apresentavam um número de vasos aproximadamente 2,3 vezes maior que os sem aumento de fluxo, sendo que as áreas vasculares destes vasos eram aproximadamente iguais. Contudo, os pacientes com diagnóstico de câncer, com fluxo aumentado, apresentaram um número de vasos por mm² 1,3 maior e uma área vascular 2,7 vezes maiores, quando comparado ao grupo anterior. Não se observaram diferenças entre o número de vasos por mm² e área vascular nos pacientes com tumor, com e sem fluxo aumentado ao estudo *Doppler*. Portanto, há um número maior de vasos e de muito menor calibre nos pacientes com câncer de próstata, quando comparados aos pacientes com resultado de biópsia normal. Pacientes com câncer de próstata e fluxo aumentado têm 3 vezes mais chances de ter um *Gleason* ≥ 7 , quando comparados aos tumores com estudo *color Doppler* normal (LOUVAR et al., 1998).

1.3.4.1.3. *Power Doppler*

O *power Doppler* (PD) (*Doppler* de potência ou de energia) avalia a intensidade do sinal de retorno (eco), independentemente da variação da frequência emitida pelo transdutor. Não depende do ângulo de incidência entre o som emitido e a direção do fluxo

sanguíneo. É vantajoso no estudo de vasos tortuosos, pequenos e daqueles com baixo fluxo. Em um estudo PD, os autores verificaram uma sensibilidade de 90%, especificidade de 75% e um valor preditivo positivo de 82% em detectar cânceres prostáticos, um falso positivo de 18% e um falso negativo de 10%. Concluíram que áreas focais de hiper-vascularização têm uma probabilidade maior de serem cânceres (SAKARYA et al., 1998).

Estudando a utilidade clínica do estudo trans-retal com *power Doppler* (PD) em detectar câncer de próstata em pacientes com níveis séricos elevados de PSA, foi constatado que 24% dos pacientes apresentaram câncer, sendo que 97,5% deles apresentaram áreas hiper-vascularizadas ao PD, demonstrando uma alta sensibilidade (98%), e um valor preditivo negativo de 99% (OKIHARA et al., 2000).

1.3.4.1.4. Estudo *Doppler* com contraste

O estudo vascular por meio de contrastes é usado na Tomografia computadorizada, na ressonância magnética e na arteriografia. A ultra-sonografia, até há bem pouco tempo, carecia de contrastes para avaliação vascular.

O contraste vem sendo usado em várias áreas: cardiologia, nefrologia, urologia, ginecologia. Em um estudo experimental ultra-sonográfico, em animais, avaliou-se a neovascularização em tumores, pela da injeção de contraste (microbolhas), e concluiu-se que este permitia a detecção dos tumores, em decorrência do realce vascular destas lesões (BROWN et al., 1998).

Para avaliar se a injeção de contraste ajuda na visualização de lesões focais no fígado, ao estudo *power Doppler*, 50 pacientes foram avaliados, antes e após a injeção de contraste. Observou um maior realce tanto central, quanto peri-lesional em um número significativamente maior, após a injeção de contraste (HOSTEN et al., 1999).

Ao estudo ultra-som trans-retal 3D (tridimensional), comparando-se o *power Doppler* (PD), antes e após da injeção de contraste endovenoso (Levovist™, 2,5 gr), verificou-se que houve um aumento na detecção dos cânceres após a injeção de contaste,

com maior visualização da vasculatura nas áreas tumorais. A sensibilidade encontrada foi de 77% e uma especificidade de 60% para o ultra-som convencional, de 38% e 80% para o PD sem contraste e 85% e 80% para o PD com contraste (BOGERS et al, 1999).

Em um estudo experimental em cães, submetendo-os a uma avaliação ultrasonográfica trans-retal *color Doppler* e *power Doppler*, sem e com injeção de contraste endovenoso, observou-se que, após a administração do contraste, houve uma melhora significativa na visibilização da arquitetura vascular prostática em ambas as modalidades de exame, fracamente visibilizada no estudo convencional sem contraste (HAGEN et al., 2000).

Para avaliar se a administração de contraste aumentava a especificidade do ultra-som *color Doppler* em detectar o carcinoma de próstata, trinta pacientes com suspeita de câncer (toque retal positivo, e ou PSA > 4 ng/ml) foram submetidos à biópsia trans-retal. O estudo convencional, em modo B, apresentou uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 93%(11/14), o *color Doppler* (8/14 casos) e, após a injeção de contraste este número subiu (13/14), com uma sensibilidade de 92% (LAGALLA et al., 2000).

O contraste endovenoso, à base de micro-esferas com perfluoro-hexane, evidenciou realce vascular glandular em todos os pacientes submetidos ao estudo *power Doppler*, porém, demonstrou baixíssima sensibilidade em detectar lesões com câncer, fato que, segundo o autor, poderia ser decorrente da destruição do contraste antes que alcançasse a micro-circulação (HALPERN et al., 2000).

Para se avaliar qual o limite de resolução do ultra-som *color Doppler* (7 megaHertz), com contraste, na detecção de vasculatura tumoral na próstata, ratos com este tipo de tumor foram avaliados pelo método, e os achados correlacionados com a avaliação histológica da próstata. Ao estudo histológico, verificou-se que os vasos internos do tumor apresentavam um diâmetro de 21 micra e do tecido adjacente de aproximadamente 73 micra, e que somente eram visualizados ao estudo *color Doppler*, com contraste, vasos com diâmetros superiores a 74 micra (DELORME et al., 1999).

1.3.4.2. Tomografia computadorizada

A probabilidade de se encontrar envolvimento linfonodal ou metástases em pacientes assintomáticos, com PSA < 20 foi de < 1%, não justificando sua utilidade no estadiamento do câncer de próstata, eliminando, assim, o custo de milhões de dólares (HUNCHAREK, 1996).

A literatura tem demonstrado uma baixa sensibilidade da tomografia computadorizada (TC) em estagiar tumores de próstata localizados. A avaliação de pacientes submetidos à linfadenectomia e prostatectomia demonstrou que a TC apresentou uma sensibilidade baixíssima e uma especificidade de 76% em avaliar a cadeia linfonodal, e sub estagiou 18% dos cânceres. Os dados da literatura sugerem que o método não é confiável e onera o custo paciente (SUAREZ et al., 1997).

A análise em outro grupo de trabalho demonstrou uma sensibilidade de 14%, especificidade de 100% e acurácia de 64% em detectar extensão extra-capsular do tumor, concluindo que o TC não é um bom método para avaliação de estadiamento local (TUZEL et al., 1998).

Mais recentemente, o uso do TC helicoidal demonstrou uma sensibilidade de 88% em detectar corretamente os pacientes com câncer, porém detectou câncer somente em 58% das amostras positivas pela biópsia, e, em 10% das lesões suspeitas pela tomografia, não se verificou tumor. Além disso, não foi possível diferenciar pela TC os tumores encontrados na zona de transição dos nódulos da hipertrofia benigna da próstata (PRANDO e WALLACE, 2000).

1.3.4.3. Ressonância nuclear magnética

A utilização da ressonância nuclear magnética (RNM) no diagnóstico dos tumores clinicamente localizados, bem como no seu estadiamento é bastante controversa na literatura. A próstata pode ser avaliada utilizando-se a bobina de superfície ou a bobina endo-retal. Os resultados obtidos utilizando-se a RNM (sensibilidade, especificidade,

acurácia, etc.) na localização do tumor, sua extensão glandular e a detecção das metástases dependem tanto da técnica utilizada como da capacidade de leitura do examinador (THIMPANY et al., 1994).

A bobina endo-retal é considerada superior à bobina de corpo, evidenciando, com mais detalhes, a cápsula prostática, a zona periférica e o feixe neurovascular (SCHNALL et al., 1991; LANGLOTZ, 1996).

A sensibilidade da RNM em detectar câncer na próstata varia de 60%, 89% a 96%, sendo que esta sensibilidade varia também de acordo com o tamanho da lesão tumoral (IKONEN et al., 1998; KIER et al., 1993; CARTER et al., 1991).

O tratamento para os pacientes com cânceres de próstata depende do estadiamento destes tumores, havendo uma conduta diferente frente aos cânceres localizados e para tumores com envolvimento extra-prostático. A ressonância tem se mostrado como o melhor método, quando comparado a outros meios diagnósticos por imagem. Os trabalhos mais antigos são controversos, enquanto que, os mais atuais apontam a RNM como o melhor método de imagem para o estadiamento tumoral. Em uma análise comparativa entre o TR, ultra-sonografia trans-retal e a ressonância nuclear magnética (RNM) com bobina magnética de corpo, para a avaliação da extensão extra-capsular do CAP, encontrou-se uma sensibilidade e especificidade de 17% e 100%, 35% e 89% e 47% e 63%, respectivamente, (SCHIEBLER et al., 1991).

Trabalhos mais recentes com bobina endo-retal têm mostrado uma maior sensibilidade em estagiar os cânceres de próstata. Foi evidenciada uma sensibilidade de 95,5%, uma especificidade de 40,0% e uma acurácia de 85,2% em detectar invasão capsular, demonstrando que a RNM é útil no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata (MIKI, 1998).

Um estudo, utilizando a RNM com bobina endo-retal, avaliou a sensibilidade, a especificidade, e a acurácia do método em detectar a localização do tumor, o envolvimento capsular e a extensão para as vesículas seminais, em pacientes com câncer de próstata clinicamente confinados. Foram encontrados os seguintes resultados, tabela 2:

TABELA 2: Sensibilidade, especificidade, e a acurácia da RNM em detectar a localização do tumor de câncer de próstata, o envolvimento capsular e a extensão para as vesículas seminais.

	S (%)	E (%)	A (%)
Localização tumoral	60	13	61
Invasão capsular	13	97	91
Invasão das VS	59	84	80

S - Sensibilidade

A - Acurácia

E - Especificidade

VS- Vesícula seminal

IKONEN et al, 1998

No entanto, para lesões focais menores que 5mm, a acurácia continua sendo baixa, em torno de 5% (IKONEN et al., 1998).

A utilização da linfografia, com injeção de diminutas partículas especiais de óxido de ferro magnetizados, possibilitou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 80% na detecção da extensão linfonodal pelo câncer de próstata (BELLIN et al., 1998).

Para invasões microscópicas da cápsula prostática, < 1 mm, a RNM mostrou-se limitada, com uma sensibilidade de 14%, entre 1 e 3 mm de 71% e acima de 3 mm, de 100% (JAGER et al., 1996).

O estudo por imagem da próstata, apesar de sua utilidade na detecção do câncer de próstata é inespecífico. Atualmente, há um interesse em se detectar corretamente a localização do tumor, para se oferecer uma terapia correta e minimamente invasiva aos pacientes. E, com isso, tem-se procurado outros meios diagnósticos, tais como, os marcadores bioquímicos dos tumores de próstata. O tecido glandular normal da próstata

apresenta uma grande concentração de citrato, com uma distribuição bem maior na zona periférica, quando comparada à região central da glândula (COSTELLO et al., 1999).

Na hiperplasia benigna da próstata, observa-se um aumento na concentração do citrato, e contrariamente, uma diminuição no câncer de próstata. Além disso, no câncer de próstata observa-se um aumento na concentração da colina. O estudo pela imagem pela espectroscopia, através da ressonância magnética, permite a detecção destes metabólitos, aumentando a especificidade em detectar os cânceres de próstata. E trabalhos recentes têm mostrado que 98% dos cânceres de próstata apresentam uma relação entre colina e citrato, numa proporção três vezes maior que nas próstatas normais (KURHANEWICS et al., 1996).

1.4. Estadiamento clínico

Uma vez realizada a biópsia e confirmada a presença de câncer, o fator mais importante a se considerar para o prognóstico e tratamento do paciente vem a ser o estadiamento da doença (EPSTEIN et al., 1993).

As modalidades disponíveis para diagnóstico e avaliação da extensão do câncer de próstata são: toque retal, marcadores tumorais séricos, diagnóstico por imagem, sistema de gradação histológica (*Gleason*) e linfadenectomia pélvica.

O primeiro sistema de estadiamento clínico data de 1956, iniciado por Whitmore, com o emprego do exame de toque retal na avaliação da próstata. Posteriormente, Jewett, em 1975, modificou o método, introduzindo o sistema TNM (T=extensão, N= linfonodo e M= metástase), que foi adotado pelo *The American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting*. A seguir, na tabela 3, a classificação do estadiamento clínico do câncer da próstata, segundo o sistema TNM:

TABELA 3: Estadiamento tumoral, segundo TNM

TNM	DESCRIÇÃO
TX	Tumor (TU) não palpável
T1	TU não palpável, não visível por imagem
T1a	Achado incidentalmente, na ressecção trans-uretral da próstata (em RTU), ocupando menos que 5% da amostra tecidual com câncer
T1b	Achado incidentalmente, na RTU, ocupando mais que 5% da amostra tecidual
T1c	Não palpável, diagnosticado pela biópsia, em decorrência de um PSA elevado
T2	Tu palpável, confinado à próstata
T2a	Envolve menos que a metade de um lobo
T2b	Envolve mais que a metade de um lobo
T2c	Envolve ambos os lobos
T3	Palpável, estendendo-se além da cápsula e/ou envolvendo as vesículas seminais
T3a	Extensão extra-capsular, unilateral
T3b	Extensão extra-capsular, bilateral
T3c	Tumor invade a vesícula seminal uni ou bilateral
T4	Tu extra prostático, invadindo áreas diferentes da vesícula seminal (a, bexiga e b, reto)
N1	Envolvimento linfonodal regional
M1	Metástases à distância

CARTER et PERTIN, 1976

O sistema de pontuação de *Gleason* é um sistema de gradação histológica do tumor de próstata, em que cada região tumoral apresentará uma pontuação que varia de 1 a 5, de acordo com padrão histológico encontrado nestas lesões. A somatória do padrão histológico tumoral dominante, mais o segundo padrão mais comum, conferem uma pontuação de *Gleason* ao tumor, que irá variar de 2 a 10. Há uma correlação entre este valor e o prognóstico da doença. Quanto maior a pontuação encontrada pelo método de *Gleason*, pior é o prognóstico. Pacientes com um *Gleason* entre 2 e 4 (tumores bem diferenciados) apresentam um ótimo prognóstico, entre 5 e 7 (moderadamente diferenciados), um bom prognóstico e acima de 8 (tumores pobremente diferenciados), um pior prognóstico (EPSTEIN et al, 1993).

1.5. Tratamento

Evidências de que a detecção precoce do câncer de próstata beneficia o paciente são controversas. A taxa de sobrevivência parece ser maior para pacientes com tumores em fase precoce da doença: cinco anos de sobrevivência em 87% dos pacientes em estágio A (não palpável), 81% para tumores em estágio B (palpável, porém confinado na próstata), 64% para estágio C (penetração extra-capsular local) e 30% para pacientes com estágio D (doença metastática) (METTLIN et al., 1993).

Não existem evidências de que tumores confinados progredirão ou não, e mesmo na vigência do tratamento, não há como assegurar sua efetividade. Estádio C e D são frequentemente incuráveis, e o estágio B, incerto (WALSH et al., 1994; CATALONA et al., 1994; HANKS et al., 1994; BAGSHAW et al., 1994; ZINCKE et al., 1994).

Alguns estudos sugerem que a taxa de sobrevida para tumores em estágio precoce podem ser boas, mesmo sem tratamento. Em um trabalho sueco baseado em um grupo de estudos de homens com tumores em estágio precoce, inicialmente não tratados, depois de 12,5 anos, 10% haviam morrido de câncer e 56% haviam morrido de outras causas. A taxa de sobrevida de 10 anos para este grupo foi de 85%. No entanto, a morbidade relacionada foi significativa: aproximadamente 1/3 dos cânceres progrediram para extensão local, e 17% metastatizaram. A idade dos pacientes, bem como o estágio da doença não influenciaram significativamente nesta taxa, porém, o grau de diferenciação do

tumor influenciou, observando-se uma taxa de sobrevivência de cinco anos em apenas 29% dos pacientes com tumores pobremente diferenciados (JOHANSSON et al., 1994; JOHANSSON et al., 1992; JOHANSSON, 1994).

Em um grupo selecionado de pacientes com tumores bem e moderadamente diferenciados, com extensão extra-capsular, sem tratamento, sem metástases a distância, observou-se um risco de 24% e 37% de desenvolvimento de metástases em um período de 5 a 9 anos, respectivamente, e a taxa de sobrevivência de 5 a 9 anos, foi respectivamente de 88% e 70%, sem tratamento (ADOLFSSON et al., 1993).

Para pacientes com cânceres de próstata não tratados, a taxa anual de metástase e mortalidade foi de 1,7% e 0,9%, respectivamente, (WASSON et al., 1992).

Analisando-se pacientes submetidos à prostatectomia radical, verificou-se uma relação entre o estágio do tumor, sua gradação (*Gleason*) e seu percentual de recorrência em 5 anos, com piores prognósticos para tumores não confinados e com *Gleason* maiores (CATALONA et al., 1994).

Pacientes com tumores clinicamente localizados podem ser tratados com prostatectomia radical (PR), radioterapia (RT) ou terapia intersticial, com ou sem adjuvante hormonal. Avaliando tumores considerados de baixo risco (T1c, T2a, PSA < 10, *Gleason* < 6), os autores verificaram que o risco relativo de recaída com aumento do PSA, em pacientes tratados com RT ou terapia intersticial com ou sem adjuvante hormonal, foi de 1,1, em relação aos pacientes tratados com PR. Em pacientes de risco intermediário (T2b, *Gleason* 7, PSA > 10) e nos pacientes de alto risco (T2c, PSA > 20, *Gleason* ≥ 8), a terapia intersticial, sem adjuvante hormonal, apresentou um risco de 3,1 e 3,0 respectivamente. Não se observaram diferenças, comparando-se a PR, a radiação externa e radiação interna com adjuvante hormonal, nos grupos intermediários e de alto risco (D'AMICO et al., 1998).

Foi realizado um seguimento, durante 15 anos, de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado, tendo, como única forma de tratamento, a prostatectomia radical (1997 pacientes). Um PSA de 0,2 ng/ml ou maior foi considerado como recorrência bioquímica. Estes pacientes foram acompanhados após a cirurgia, com toque retal e uma

dosagem de PSA a cada 3 meses, no primeiro ano, a cada 6 meses, no segundo ano, e, anualmente, a partir do terceiro ano. Destes pacientes, 82% não apresentaram metástases. A elevação do PSA foi observada em 15% dos pacientes, sendo que 34% evoluíram com metástases. As metástases foram observadas aproximadamente 8 anos após a recorrência bioquímica do PSA. E, após o aparecimento das metástases, estes pacientes demoraram uma média de cinco anos para irem a óbito (POUND et al., 1999).

Os tratamentos não estão isentos de risco. A incidência relatada de impotência varia entre 20% e 88% (OPTENBERG et al., 1990; WALSH et al., 1994; CATALONA et al., 1990).

Outras complicações, tais como incontinência, têm relatos de incidências em torno de 2-65,6%, constrição uretral (10-20,5%), trombo-embolismo (10%) e injúrias retais permanentes (3%), (WALSH et al., 1994; WASSON et al., 1993).

Pacientes submetidos à prostatectomia radical apresentaram, nos primeiros 30 dias pós-cirurgia, uma mortalidade de 1% e uma incidência de 4-5% de complicações cardíaco-pulmonares. Destes pacientes, 6% submeteram-se à cirurgia corretiva para incontinência, 2% requereram o uso de cateter. Aproximadamente, 60% relataram ereção parcial, 15% se submeteram a tratamentos para disfunção sexual, e 20% realizaram dilatação ou cirurgias corretivas para estreitamentos uretrais (FOWLER et al., 1993).

Uma outra forma de tratamento é a hormônio-terapia. A revisão da literatura demonstrou que a terapia conservadora (hormônio-terapia), para cânceres clinicamente localizados, estava associada a uma taxa de sobrevida em torno de 87% para tumores moderadamente ou bem diferenciados e de 34% para tumores pobremente diferenciados (CHODAK et al., 1994; CATALONA et al., 1994; SCARDINO, 1994).

A avaliação pelo PSA não só detecta tumores precocemente, como também sinaliza recidiva tumoral, evidenciada pelo aumento do PSA, após o tratamento. Pacientes com cânceres clinicamente localizados, tratados com radiação externa, após um período de 5 anos, apresentaram uma taxa de sobrevida de 85%, e uma ausência de recidiva tumoral em 65.8% destes pacientes. Agrupando os pacientes pelo achado do toque retal, valor de

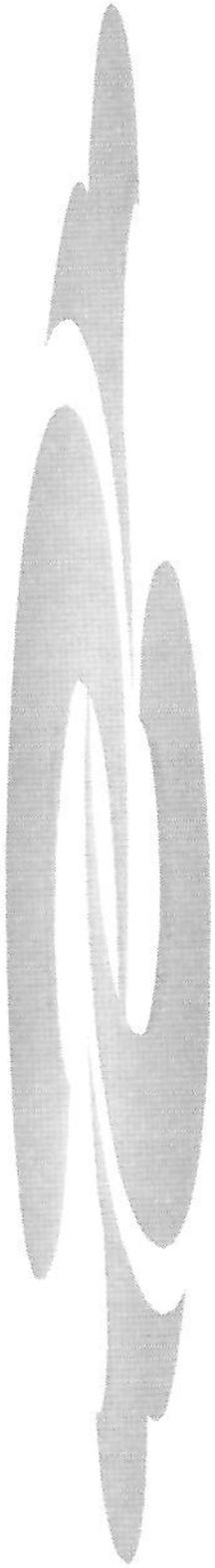
PSA, e gradação *Gleason*, o autor dividiu os pacientes em quatro grupos: grupo 1, com *Gleason* < 9,2 ng/ml, grupo 2 com $9,2 < \text{PSA} < 19,7$ ng/ml, grupo 3 com $\text{PSA} \geq 19,7$ ng/ml e *Gleason* entre 2 e 6, e o grupo 4 com $\text{PSA} \geq 19,7$ ng/ml e *Gleason* entre 7 e 10. Encontrou uma taxa estimada de 5 anos de sobrevivência sem elevação dos níveis séricos de PSA em 81% do grupo 1, 69% do grupo 2, 47% para o grupo 3 e 29% para o grupo 4. Quanto maior o PSA e o *Gleason*, menor foi a taxa de sobrevida encontrada neste grupo de estudo (SHIPLEY et al., 1999).

Complicações oriundas da radioterapia são: morte (0,5-5%), impotência (40-67%), estreitamento uretral (3-8%), incontinência (1-2%), complicações gastro-intestinais e genito-urinárias agudas entre 8 e 43%, (SHIPLEY et al., 1994).

Em um estudo combinado, na década de 90, foi verificado se os benefícios dos tratamentos na fase precoce da doença aumentavam a sobrevida dos pacientes com câncer de próstata. Verificou-se que, para homens com idades entre 60-75 anos, com cânceres clinicamente confinados, tanto a cirurgia, quanto à radioterapia não aumentavam significativamente a expectativa de vida (FLEMING et al., 1993).

A qualidade de vida nos pacientes com câncer de próstata submetidos à prostatectomia radical ou à radioterapia, para tumores localizados, é menor em decorrência das disfunções sexuais, urinárias, e intestinais, quando comparadas a pacientes não tratados (LITWIN et al., 1995).

As taxas de sobrevivência e a recaída bioquímica (dosagem do PSA) em pacientes considerados de risco mínimo (*Gleason* ≤ 6 , $\text{PSA} \leq 10$ ng/ml), que tinham se submetido à prostatectomia radical ou radioterapia, como única forma de tratamento, em cinco anos, foram semelhantes em ambos os grupos, 67% e 69% e 97% e 99%, respectivamente, não evidenciando diferenças nestas duas formas de tratamento (MARTINEZ et al., 2000).

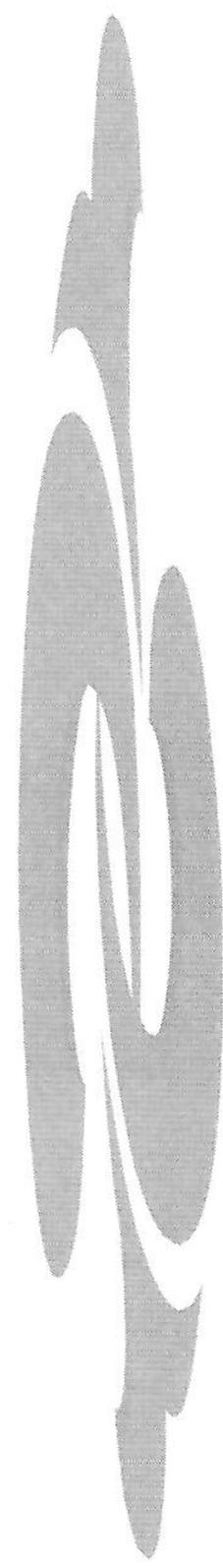


2. OBJETIVOS

- Avaliar o papel do agente de contraste ultra-sonográfico (Levovist™) no realce da vasculatura prostática normal, bem como das áreas consideradas suspeitas de apresentarem câncer, sob estudo *color Doppler* e *power Doppler* e definir seu papel na detecção dos cânceres de próstata.

- Comparar os métodos de imagem (ultra-som trans-retal, *color Doppler* e *power Doppler*), antes e depois do uso do contraste endovenoso (Levovist™), e verificar sua sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia em detectar os pacientes com câncer de próstata.

- Avaliar quantitativamente e qualitativamente a biópsia em octante, na detecção de áreas com câncer de próstata.



3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

3.1.1. População estudada

Foram estudados 39 pacientes com suspeita clínica (toque retal) e/ou laboratorial de câncer de próstata (PSA > 4 ng/ml), e um paciente com neoplasia intraepitelial, uma lesão prostática pré-cancerígena, com indicação de re-biópsia, perfazendo um total de 40 pacientes. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia de próstata guiada pelo ultra-som trans-retal. Os pacientes foram encaminhados para biópsia pelo serviço de Uro-oncologia da FCM-UNICAMP e submetidos ao estudo ultrassonográfico em modo B, *color Doppler* e *power Doppler*, antes e após a injeção de contraste endovenoso (Levovist™). Os pacientes foram informados previamente do caráter experimental do estudo, sendo realizados os exames mediante consentimento informado. Os exames foram realizados no Hospital das Clínicas, FCM/UNICAMP, junto ao departamento de Radiologia. O grupo de estudo foi composto por 40 pacientes, com idades variando entre 52 e 80 anos, com idade média de 64 anos. A documentação foi registrada em vídeo cassete. O equipamento de ultra-sonografia utilizado foi: *Image Point Hx, Agilent Tecchologies, Triplex*, digital, com transdutor de alta frequência, banda larga, multi-frequencial, endo-cavitário de 5 a 7,5 MHz.

A seguir, tabela 4, dos pacientes com seus respectivos dados:

TABELA 4: Pacientes com seus respectivos dados clínicos e laboratoriais.

NUMPC	INICIAIS	HC	IDADE	PSA	TR	LADO (TR)
1	DPP	007682-3	56	0,24	POSIT	E
2**	AO	200416-1	67	25	POSIT	E
3	BVS	249355-6	65	7,3	NEGAT	
4	JR	296596-1	73	6,8	NEGAT	
5**	RFS	308788-5	77	4,2	NEGAT	
6**	AT	388347-8	73	14	POSIT	BILAT
7	RSS	409509-5	57	1	POSIT	E
8**	BIL	445266-9	63	7,3	POSIT	E
9	LSS	464606-2	54	26	NEGAT	
10	AF	471200-1	68		POSIT	E
11	EV	480412-9	67	8,6	NEGAT	
12	GLM	509803-8	55	6,7	NEGAT	
13**	IC	512282-7	75		NIP	
14	IB	512790-4	80	3,8	POSIT	E
15	AG	564383-1	72	24	NEGAT	
16**	MCA	573440-6	64	13,8	NEGAT	
17	JCR	575793-5	61	5,2	NEGAT	
18	BJC	583557-3	69	24,6	NEGAT	
19	BO	587374-7	68	4,1	NEGAT	
20	ARZ	593689-0	61	11,3	NEGAT	
21**	GF	621852-8	74	30	POSIT	D
22	RSO	628153-8	59	6,6	POSIT	E
23	AJS	633450-8	70	13,8	POSIT	E
24**	JFN	642309-4	74	6,2	NEGAT	
25	AST	646737-3	65	13,1	NEGAT	
26	MBL	654089-8	79	50	POSIT	BILAT
27**	DSO	674383-8	63		POSIT	D
28	JM	677632-8	64	6,4	NEGAT	
29	JIM	715205-8	72	18	NEGAT	
30	MCS	717245-8	58	9,7	POSIT	E
31	FCS	721164-6	60	5,6	POSIT	D
32	JAF	722439-8	62	22,3	NEGAT	

33	NG	729917-9	73	9,7	NEGAT	
34	HG	732722-1	65		POSIT	
35**	CRA	732781-7	52	5,4	NEGAT	
36**	JBF	732248-2	65		POSIT	E
37	LP	795071-1	64		POSIT	E
38**	RCS	735888-2	62	150	NEGAT	
39	GASM	736766-5	55		POSIT	E
40**	RMN	454873-9	63	5,1	NEGAT	

NUMPC - Número do paciente

HC - Registro do paciente

Idade - Em anos

PSA - Antígeno específico da próstata (ng/ml)

TR - Toque retal, POSIT= positivo, NEGAT= negativo

Lado do TR - E= esquerdo, D= direito e BILAT= bilateral

3.2. Método

3.2.1. Preparo do paciente

Para a realização do exame, os pacientes foram orientados a suspenderem o uso de analgésicos à base de ácido acetil-salicílico, uma semana antes do exame, e como método profilático foram submetidos a antibiótico-terapia (Respexil™ 400mg), em uma dosagem de dois comprimidos ao dia, durante três dias, com início à véspera do exame e término um dia após o exame, bem como laxante (4 comprimidos de Dulcolax), às 18 horas, no dia anterior ao procedimento. Os pacientes foram esclarecidos a respeito do método do exame, suas indicações, as eventuais complicações (febre, sangramento retal, sangue na urina e etc). Após ciência do método, obteve-se autorização consentida para a realização do exame. Antes do exame, o paciente foi orientado pela enfermagem a esvaziar a bexiga, confirmando-se pelo ultra-som.

3.2.2. Técnica de realização dos exames pelo ultra-som

O paciente é colocado em decúbito lateral esquerdo, pernas fletidas ao máximo. O transdutor é envolto por dois preservativos preenchidos internamente por gel e o conjunto lubrificado com xilocaína pomada a 2%. O exame é realizado com um transdutor endo-cavitário de frequência entre 5 e 7,5 MHz, através do qual a próstata é sequencialmente analisada pelo ultra-som em escala de cinzas ou modo B, *color Doppler* e *power Doppler*, antes e depois da injeção de contraste.

3.2.2.1. Modo B

3.2.2.1.1. Anatomia prostática

A próstata é um órgão em forma piramidal, com sua base mais cefálica, estendendo-se até a base da bexiga, e seu ápice mais caudal, estendendo-se até o diafragma urogenital, e anterior ao reto. Pesa aproximadamente 20 gramas, \pm 6 gr, em homens com idades entre 21 e 30 anos. Mede em seus maiores diâmetros 4 x 3 x 2,5cm.

Atualmente, a anatomia descritiva mais utilizada vem a ser a zonal, proposta por MacNeal, em 1981, dividindo-se a próstata em glândula interna e externa. A glândula interna é composta por: zona de transição, tecido glandular peri-uretral (uretra prostática proximal). A zona de transição apresenta cerca de 5% do tecido glandular da próstata. A glândula externa é composta pela zona periférica e zona central.

A zona central, situada posteriormente à uretra prostática proximal, começa a atrofiar progressivamente a partir dos 35 anos, estendendo-se da base da bexiga até o verumontano, e compõe cerca de 25% do parênquima glandular. A zona periférica é a zona posterior à zona central, ocupa as regiões posteriores, laterais e apicais da próstata, e representa a maior concentração glandular da próstata (70%) onde ocorre a maior parte dos cânceres. Anterior à uretra, encontra-se a porção anterior da próstata, composta por um estroma fibromuscular e aglandular. Os tumores têm uma incidência na zona periférica de 68%, na zona de transição de 24% e na zona central de 8% (McNEAL et al., 1988).

A ultra-sonografia em modo B compreende a ultra-sonografia convencional, em escala de cinza. Nesta modalidade, avalia-se a morfologia, textura, simetria, contornos e calcula-se o volume prostático, conforme fórmula abaixo:

$$\text{Volume} = (L \times AP \times T) \times 0,523 \text{ cm}^3$$

L - Medida longitudinal, em cm

AP - Medida antero-posterior, em cm

T - Medida transversa, em cm

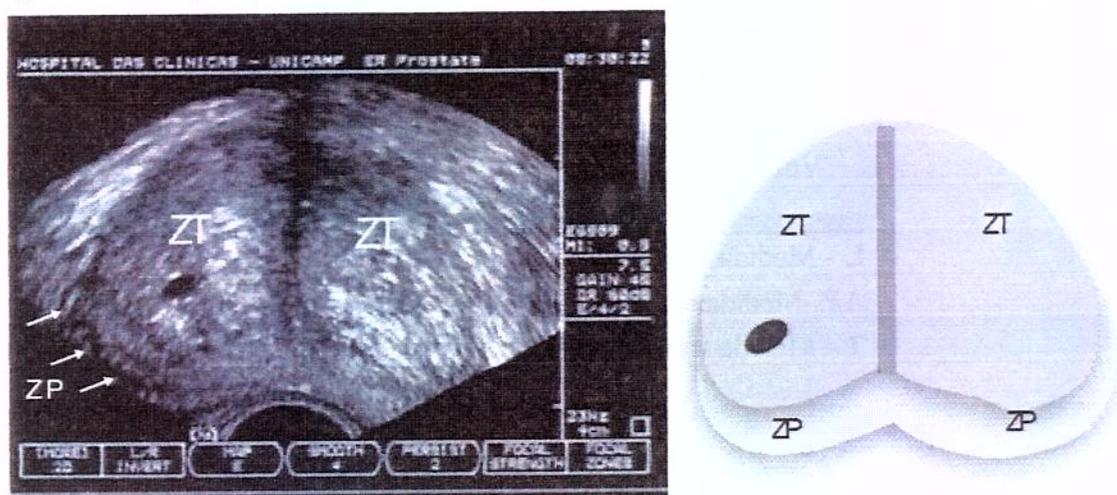
Abaulamentos assimétricos de contornos, bem como áreas de textura hipoecogênica, hiperecogênica e difusamente heterogênea em relação ao parênquima prostático adjacente ou contra-lateral, são consideradas suspeitas para focos tumorais. Realizam-se varreduras transversas, coronais e sagitais. A zona periférica é a área de maior incidência tumoral, que, ao ultra-som, apresenta uma textura homogênea e discretamente hiperecogênica em relação à zona central, separada desta, pela cápsula cirúrgica, que, na maioria das vezes é ecogênica, definindo o limite entre estas duas áreas. As lesões, ao estudo em modo B, foram classificadas em:

- hipoecogênica, quando elas apresentavam uma textura menor que o parênquima adjacente.
- hiperecogênica, textura maior que o parênquima vizinho.
- mista ou heterogênea quando apresentava os dois padrões.

Obs: o termo isoecogênico refere-se a lesões que apresentam a mesma textura que o parênquima glandular normal.

A seguir, o padrão ultra-sonográfico trans-retal em modo B, evidenciando-se a zona periférica e a zona central, em corte coronal (figura 1) e longitudinal (figura 2):

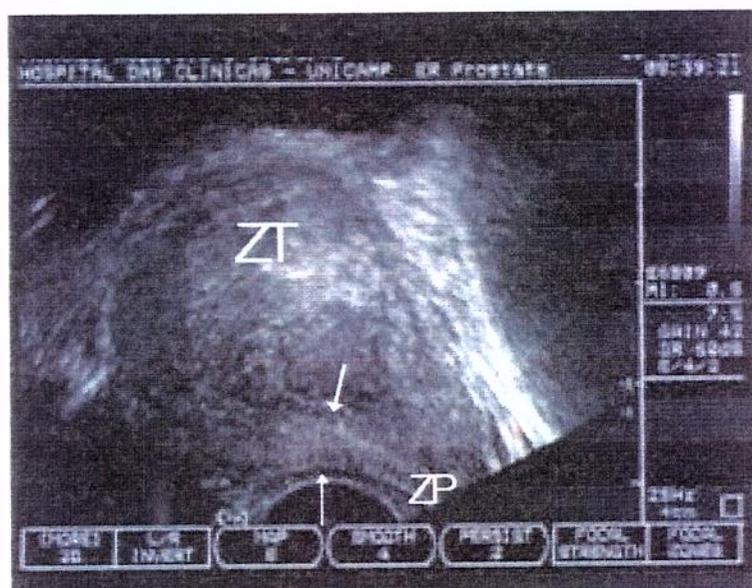
FIGURA 1: Corte coronal, em modo B, identificando a zona de transição e a zona periférica da próstata.



ZT= Zona de transição

ZP= Zona periférica.

FIGURA 2: Corte longitudinal, em modo B, demonstrando a zona periférica e a zona de transição da próstata.



ZT= Zona de transição

ZP= Zona periférica.

3.2.2.2. Estudo *color Doppler* e *power Doppler*

3.2.2.2.1. Generalidades

Estudo *Doppler* é o estudo vascular, baseado no efeito *Doppler*, descrito em 1842, por Johan Christian Doppler em seus estudos de astronomia. Foi aplicado na área médica pela primeira vez, na década de cinquenta, por Satomura, no estudo do fluxo arterial. O efeito *Doppler* consiste no conceito de que, se uma fonte receptora estacionária capta ondas sonoras geradas por uma fonte geradora, também estacionária, a frequência com que esta onda é registrada é constante. Entretanto, se esta fonte geradora ou receptora se move, a frequência se modificará, aumentando, quando esta se aproxima e diminuindo, quando ela se afasta. Um exemplo clássico desse fenômeno é o do indivíduo parado em uma plataforma ferroviária. Se um trem apitando se aproxima, à medida que ele avança em direção à plataforma, o indivíduo percebe o som com maior frequência, mais agudo (sinal positivo). Contrariamente, com o distanciamento, a frequência diminuirá e o apito se tornará cada vez mais grave (sinal negativo). O mesmo princípio é aplicado ao ultra-som em que, por meio de um transdutor (fonte geradora estática), uma onda sonora será emitida, e, ao deparar-se com uma estrutura em movimento (hemácias, fonte receptora e geradora secundária), parte da onda será refletida de volta ao transdutor e decodificada em sinais elétricos, com formação de curvas espectrais. Se o fluxo no interior do vaso se aproxima do transdutor, a curva espectral estará acima da linha de base, sendo positiva, e inversamente, quando se afasta da fonte geradora, a curva estará, então, abaixo da linha de base, sendo negativa. Em relação às cores, quando o fluxo se aproxima do transdutor, convencionalmente, o vaso ficará vermelho e quando se afasta, se tornará azul. O efeito *Doppler* consiste basicamente na variação da frequência (Δf) do som emitido pelo transdutor, ao se deparar com uma estrutura refletora em movimento (as hemácias, no que se refere às estruturas vasculares), (NELSON and PRETORIUS, 1988). A equação do efeito *Doppler* é traduzida pela equação a seguir:

$$\Delta f = (2.f_0.v.\cos \theta)$$

c

V= velocidade do fluxo sanguíneo (m/s)

C= velocidade do ultra-som no tecido (1540 m/s)

Δf = variação da frequência do ultra-som (Hz)

f_0 = frequência do ultra-som transmitido(Hz)

θ = ângulo entre a direção do feixe de ultra-som e a direção de deslocamento do fluxo sanguíneo

O estudo *color Doppler* depende do ângulo de insonação, ou seja, o ângulo entre a direção do feixe de ultra-som e a direção de deslocamento do fluxo sanguíneo. Para um ângulo de insonação igual a zero, o co-seno seria igual a 1, e, portanto, o efeito *Doppler* seria avaliado em toda sua magnitude (Δf).

Entretanto, não é possível obter este ângulo de insonação, e para a avaliação do efeito *Doppler* estar bem próxima de seu valor real, este ângulo deveria estar abaixo de 60 graus, o que limita, algumas vezes, o estudo de vasos tortuosos, nos quais não se consegue esta angulação adequada (menor que 60 graus) para se obter uma resposta satisfatória e uma avaliação correta da variação da frequência, dificultando a avaliação do fluxo sanguíneo. No estudo *color Doppler* avalia-se a presença ou não do fluxo (confirmado pela variação da frequência do som emitido), sua orientação e velocidade de fluxo.

Na década de 90, surge o *power Doppler*, um método de avaliação de fluxo, baseado na potência do sinal, e não na variação da frequência, não dependendo do ângulo de insonação, e sendo mais sensível para detecção vasos pequenos e tortuosos, porém sem avaliar a velocidade ou direção do fluxo (MERRIT, 1998).

Após a avaliação em modo B, inicia-se o estudo *Doppler* e *power Doppler*, com o intuito de se avaliar a presença de fluxo, seu padrão de distribuição e simetria da vasculatura prostática. É considerada suspeita a vasculatura proeminente, tanto nas áreas de textura alterada (hipoecogênica, hiperecogênica, heterogênea, difusa), quanto naquelas áreas com textura normal (isoecogênica), ao modo B, que apresentarem um padrão de distribuição vascular assimétrico em relação ao parênquima adjacente ou contra-lateral.

3.2.2.2.2. Generalidades sobre os contrastes ultra-sonográficos e o Levovist™.

Os contrastes, até bem pouco tempo, eram utilizados em todas as áreas da radiologia, excetuando-se o setor de ultra-som. Surgem, em 1968, os primeiros relatos de uso de contrastes na ultra-sonografia, quando Gremiak et al, ao injetarem solução fisiológica na aorta ascendente durante uma ecocardiografia, evidenciaram a presença de fortes ecos dentro do lúmen aórtico e câmeras cardíacas, o que não ocorria em condições normais.*

Trabalhos subseqüentes demonstraram que este fato decorria da presença de microbolhas na solução, conferindo uma impedância diferente do meio, o que acarretaria a reflexão de quase todo eco, aumentando o retorno dos ecos ao transdutor e, conseqüentemente, visibilizando melhor as estruturas vasculares.

GREMIAK apud BURNS, P.N. - Tratado de Ultra-sonografia Diagnóstica. 2.ed. Editora Guanabara Koogan, p.49, 1998.

Os primeiros contrastes apresentavam algumas limitações em decorrência destes compostos apresentarem bolhas com diâmetros que não permitiam sua passagem pela barreira pulmonar e uma instabilidade em meio aquoso, com dissolução rápida no meio, o que provocava um realce de pouca durabilidade dos ecos.

Em 1984, **Feinstein et al produziram o primeiro composto com microbolhas estáveis, com um diâmetro que pudesse permitir sua passagem pelo leito pulmonar, e alcançar a circulação sistêmica, permitindo a avaliação de outros órgãos. Desde então, vários produtos têm sido desenvolvidos e utilizados em diversas especialidades. Um dos contrastes mais usados é o Levovist™. É um tipo de agente de contraste, de uso endovenoso, composto basicamente de D-galactose e ácido palmítico. Cada 1 g de grânulo contém 999 mg de galactose e 1 mg de ácido palmítico, cujas partículas, em solução de água estéril, apresentam um diâmetro médio de 2 micra. São dois componentes fisiológicos, de rápido metabolismo, com meia vida plasmática de 10 minutos para a galactose e 1 a 4 minutos para o ácido palmítico.

O contraste possui um efeito eco-realçador de aproximadamente 20db, durante alguns minutos. Antes do uso, o composto é diluído em água estéril para se obter as

concentrações desejadas. O efeito realçador do eco se deve aos aspectos físicos do ultrassom e à composição do produto administrado.

****FEINSTEIN** apud **BURNS, P.N.** - Tratado de Ultra-sonografia Diagnóstica. 2.ed. **Editora Guanabara Koogan**, p.49, 1998.

Uma onda sonora é uma onda mecânica que se propaga em um determinado meio, transportando energia, sem haver o transporte de matéria. Caracteriza-se por picos de compressão e rarefação. Ao atravessar meios de diferentes impedâncias (resistência que o meio oferece à passagem do som), uma parte deste som se reflete, retornando um eco ao transdutor, que em um conversor analógico-digital, formará a imagem na tela do monitor. Quando um som atravessa dois meios com impedância muito diferentes, como, por exemplo, tecidos moles e ar, 99% deste som se refletirão, aumentando o retorno de eco ao transdutor.

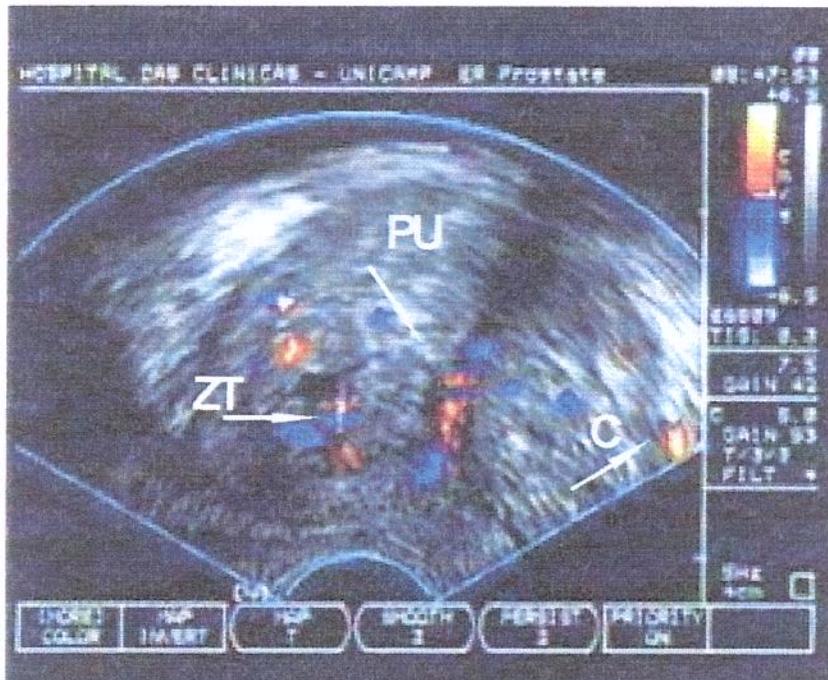
Baseados nestes princípios, foram desenvolvidos contrastes endovenosos para ultra-sonografia. Após a avaliação em modo B e estudo *color Doppler e power Doppler*, prepara-se o contraste, adicionando-se 8ml de água estéril aos grânulos de galactose, 4g, (Levovist™), agitando-se vigorosamente a solução por 10 segundos, para a obtenção de uma suspensão branca leitosa, com uma concentração de 400 mg/ml, que deverá subsequentemente permanecer em repouso por 2 minutos.

Após este período, injeta-se a suspensão, de forma lenta, contínua e gradual (1 a 2 ml/s), num total de 5 a 8 ml. Após a injeção do eco-realçador, avalia-se novamente o padrão de distribuição vascular, sua intensificação ou realce, tanto no parênquima prostático normal, quanto nas áreas consideradas suspeitas ao estudo convencional na escala de cinzas, *color Doppler e power Doppler*.

Abaixo (fig.3, fig.4, fig.5 e fig.6), uma seqüência do estudo *color Doppler, power Doppler* antes e após a injeção de contraste, em um mesmo paciente, com resultado de biópsia normal:

A figura 3 mostra uma próstata em corte coronal, sob avaliação *color Doppler*, onde se observam vasos peri-uretrais, capsulares e vasos na região central da glândula:

FIGURA 3: *Color Doppler*, sem contraste.



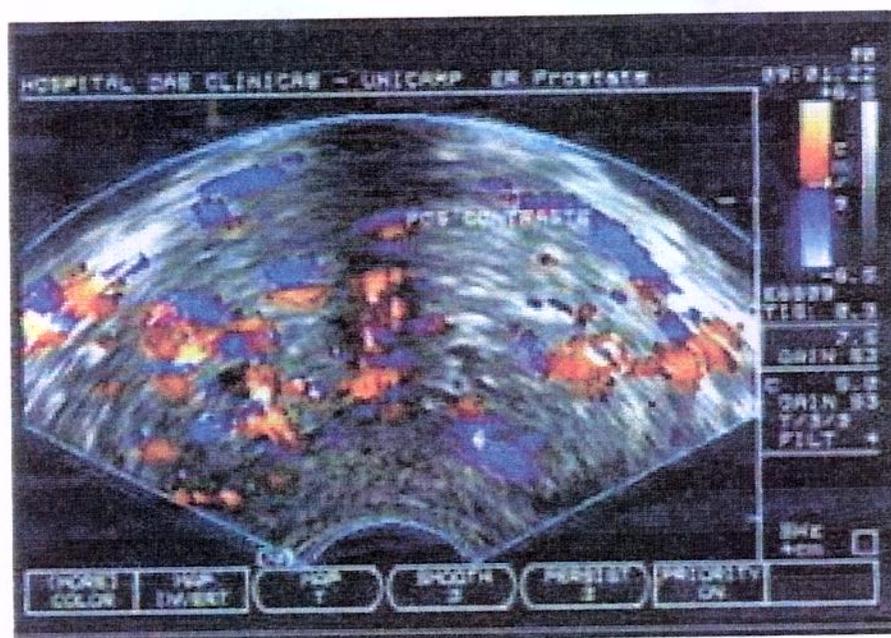
PU - Vasos peri-uretrais

ZT - Vasos na zona de transição

C - Vasos peri-capsulares

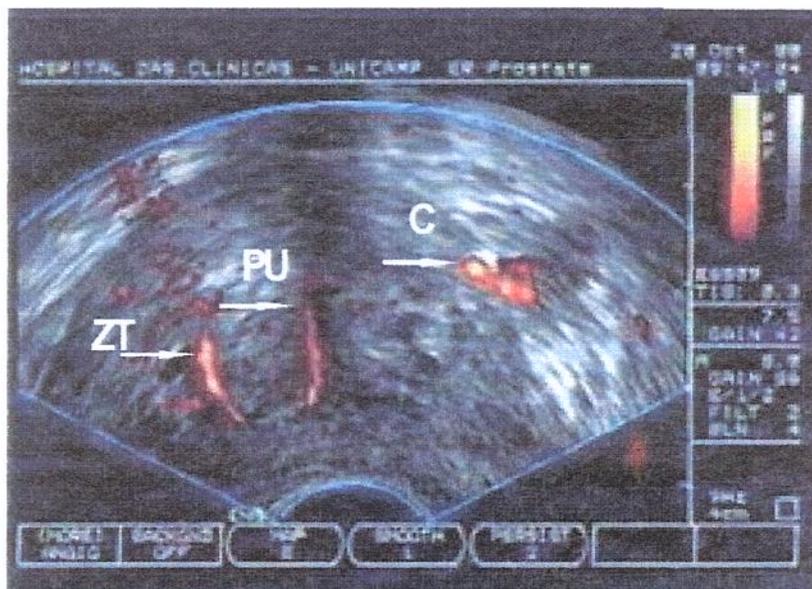
Na figura 4, em um estudo *color Doppler*, após a injeção do contraste Levovist™, houve um intenso realce na vasculatura prostática e peri-prostática, visibilizando-se um maior número de vasos e de forma mais intensa que no estudo sem o uso de contraste. Raramente são visualizados vasos na zona periférica:

FIGURA 4: Corte coronal da próstata, *color Doppler*, com contraste.



Na figura 5, em estudo *power Doppler* sem contraste, observam-se alguns vasos na zona de transição direita, capsular e peri-uretral:

FIGURA 5: *Power Doppler* sem contraste, corte coronal da próstata. ZT - Vaso na zona de transição direita



PU - Vaso na região peri-uretral

C - Vaso na região capsular E

Após a injeção de contraste, em estudo *power Doppler*, observou-se, na figura 6, um aumento tanto no número de vasos visualizados, como na intensidade das cores de preenchimento dos vasos na região central, peri-uretral, capsulares e peri-prostática. Na zona periférica, não se observa este fenômeno de realce:

FIGURA 6: Corte coronal da próstata, *power Doppler*, com contraste.



3.2.2.3. Biópsia

3.2.2.3.1. Técnica de biópsia

Após as avaliações em modo B, *color Doppler*, *power Doppler* sem e com contraste e definidas as áreas suspeitas para câncer prostático, foi preparado o material para biópsia trans-retal guiada pelo ultra-som.

Utilizou-se um dispositivo automático de disparo, marca Bard, no qual era acoplada uma agulha de calibre 18, para a coleta de tecido prostático. Uma vez montado o dispositivo, por meio de um guia para a agulha, adaptado ao transdutor endocavitário, a agulha, então, era introduzida até a região de interesse, mediante a orientação pela ultrassonografia em modo B.

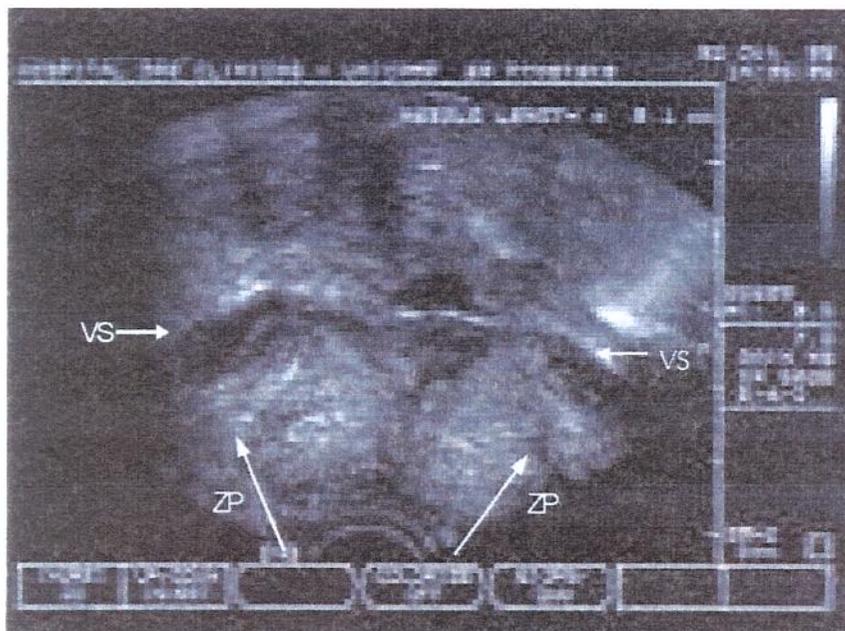
Foram efetuadas biópsias dirigidas e aleatórias. As biópsias dirigidas foram realizadas em áreas consideradas suspeitas ao estudo ultra-sonográfico trans-retal em modo B, *color Doppler* e *power Doppler*, sem e com contraste (zona periférica, zona de transição da próstata, vesículas seminais, tecido peri-prostático e linfonodo, caso houvesse suspeita

de envolvimento tumoral). Ao estudo em Modo B, eram consideradas áreas suspeitas, lesões hipocogênicas, hiperecogênicas ou padrão misto, e, ao estudo *color Doppler* ou *power Doppler* com e sem contraste, áreas de vascularização aumentada em relação ao parênquima adjacente ou contra-lateral.

Além das biópsias dirigidas, foram realizadas biópsias aleatórias na zona periférica, em áreas sem alteração ao estudo ultra-sonográfico. Rotineiramente, utiliza-se a biópsia sextante como padrão das biópsias aleatórias, com duas biópsias na região basal, duas na região média e duas na região apical da próstata.

Neste estudo, optou-se por biópsia octante, com o acréscimo de duas biópsias laterais na região média da próstata. A orientação da agulha para a realização das biópsias das áreas de interesse foi realizada através do ultra-som trans-retal. A seguir, orientação da agulha, para realização da biópsia rotineira ou aleatória. A figura 7 mostra um corte transversal na região basal da próstata, observando-se mais cranialmente as vesículas seminais. As setas brancas indicam o direcionamento da agulha:

FIGURA 7: Corte coronal, modo B, na região basal da próstata, demonstrando as vesículas seminais e o direcionamento da agulha na zona periférica.

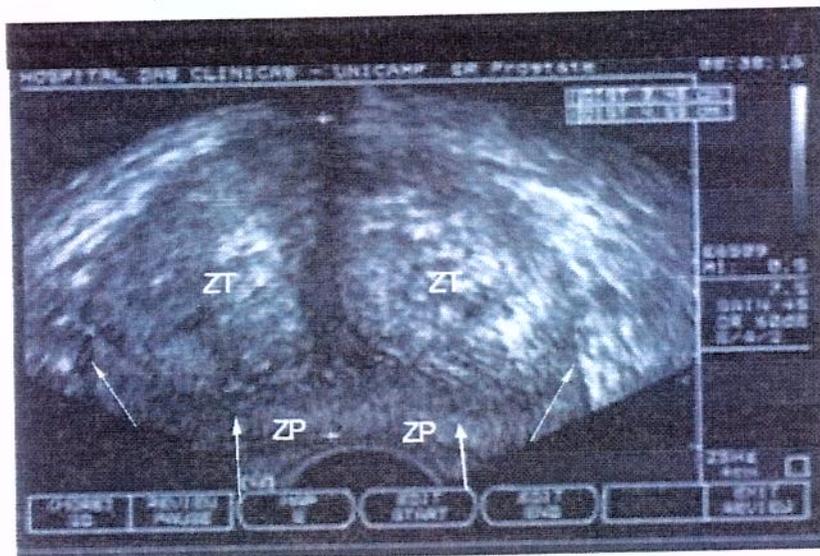


ZP - Zona periférica (seta maior)

VS - Vesícula seminal (seta menor)

Após a realização das biópsias aleatórias na região basal, obtém-se duas amostras de cada lado, na região medial, com o acréscimo das biópsias laterais, em relação à biópsia sextante. Abaixo, a figura 8, com a representação do direcionamento da agulha na zona periférica, com a seta grande indicando a zona mais lateral e a seta menor, a zona mais medial da região média:

FIGURA 8: Direção da biópsia na região lateral e medial da zona média, bilateral.

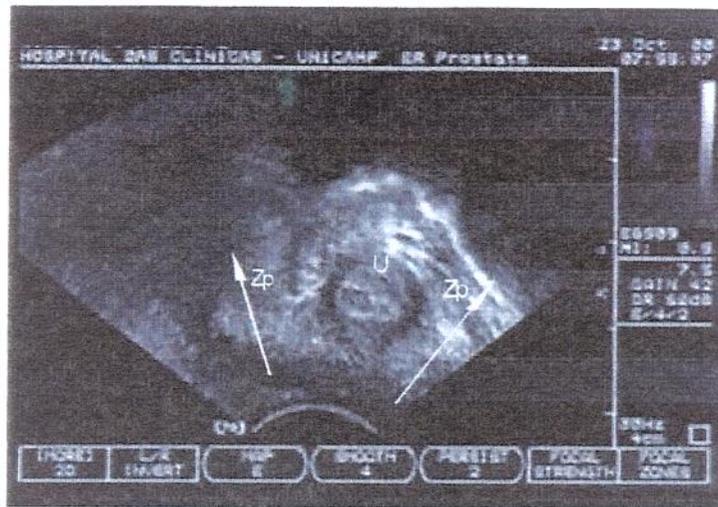


ZT - Zona transição

ZP - Zona periférica

Finalmente, efetua-se mais uma biópsia na região apical, bilateralmente. Abaixo, observamos a zona periférica, a uretra, em corte coronal, e o direcionamento da agulha, representado pelas setas brancas:

FIGURA 9: Direção da agulha na zona periférica apical bilateral.



U - Uretra

ZP- Zona periférica

As amostras obtidas pela biópsia dirigida e aleatória foram acondicionadas em formol diluído em uma concentração de 12% e enviadas à patologia, para avaliação histológica. De acordo com as áreas consideradas suspeitas ao modo B, *color Doppler* e *power Doppler* sem e com contraste e os resultados histológicos, foi feita uma análise conforme descrita, a seguir:

3.3. Análise estatística

3.3.1. Análise descritiva

Para as variáveis quantitativas (idade, PSA,) esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias e desvios-padrão e medianos. Para as variáveis qualitativas (toque, lado) calculou-se freqüências absolutas e relativas. Estes dados descritivos foram obtidos no prontuário dos pacientes.

3.3.2. Análise comparativa

3.3.2.1. Índice de concordância Kappa

Para se avaliar a concordância da classificação das ultra-sonografias trans-retais (USTR), foi utilizado o índice de concordância Kappa Rosner. Este índice varia de 0 a 1, sendo que:

- $Kappa \leq 0,45$ temos reprodutibilidade marginal
- $0,45 < Kappa < 0,75$ temos boa reprodutibilidade
- $Kappa \geq 0,75$ temos ótima reprodutibilidade

3.3.3 Índices de eficiência

Para se avaliar a eficiência do das USTR em relação à biópsia aleatória, foram calculados os valores de: sensibilidade, especificidade, acurácia, taxa de falsos positivos, taxa de falsos negativos, baseados nos seguintes cálculos:

		Resultado confirmado		Total
		Presente	Ausente	
Resultado Previsto	Presente	a	b	a+b
	Ausente	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	n

a: verdadeiro positivo

b: falso positivo

c: falso negativo

d: verdadeiro negativo

n: número de pacientes

Sensibilidade: $a/(a+c)$

É a habilidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que têm resultado presente, em relação ao padrão ouro (proporção positiva verdadeira).

Especificidade: $d/(b+d)$

É a habilidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que têm resultado ausente, em relação ao padrão ouro (proporção negativa verdadeira).

Acurácia: $(a+d)/n$

É a habilidade de identificar corretamente aqueles indivíduos que tenham tanto resultado ausente como resultado presente, em relação ao padrão ouro.

Valor Preditivo de um teste Positivo (VPP): $a/(a+b)$

É a proporção de indivíduos com um resultado previsto pelo teste presente, e que de fato tenha um resultado confirmado presente, em relação ao padrão ouro.

Taxa de falsos positivos: $b/(a+b)$

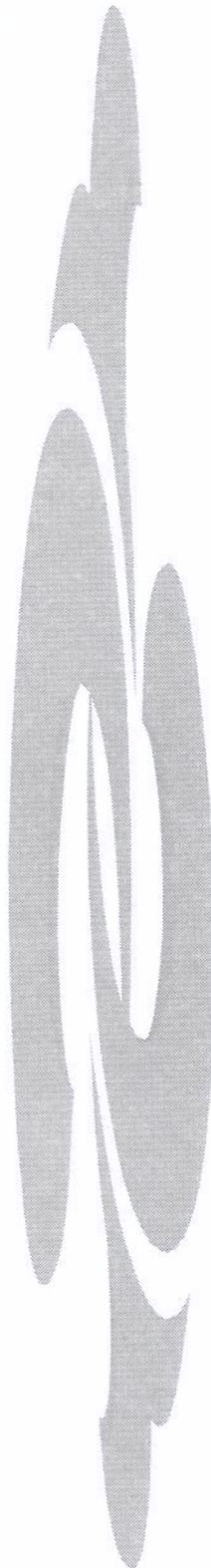
É a proporção de indivíduos com um resultado previsto pelo teste presente que de fato tenha um resultado confirmado ausente, em relação ao padrão ouro.

Valor Preditivo de um teste negativo (VPN): $d/(c+d)$

É a proporção de indivíduos com um resultado previsto pelo teste ausente que de fato tenha um resultado confirmado ausente, em relação ao padrão ouro.

Taxa de falsos negativos: $c/(c+d)$

É a proporção de indivíduos com um resultado previsto pelo teste ausente que de fato tenha um resultado confirmado presente, em relação ao padrão ouro. Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5% (ROSNER et al., 1986).



4. RESULTADOS

Fizeram parte deste estudo 39 pacientes com suspeita clínica (toque retal alterado) e/ou laboratorial (PSA > 4 ng/ml) de câncer de próstata e um paciente com diagnóstico de neoplasia intra-epitelial prostática (NIP), confirmada em biópsia de próstata anterior, perfazendo um total de 40 pacientes. A idade destes 40 homens variou de 52 a 80 anos, com média de 65,6 anos e desvio-padrão de 7,12 anos (mediana= 65 anos). Dos pacientes avaliados, aqueles com tumor confirmado apresentaram uma média de 67,07 anos, com desvio padrão de 7,12 anos, enquanto que os pacientes com resultado negativo para câncer tiveram uma média de 64,32 anos, com desvio padrão de 6,58 anos.

Trinta e quatro pacientes submeteram-se à dosagem sérica do PSA, o qual variou de 0,24 ng/ml a 150 ng/ml, média de 16,54 ng/ml com desvio-padrão de 26,10 ng/ml (mediana = 8,6 ng/ml). Destes pacientes, 31 (90,9%), apresentaram PSA > 4 ng/ml e 3 (9,1%) apresentaram PSA < 4 ng/ml. Dentre os pacientes com PSA > 4 ng/ml, 36% apresentaram câncer ao resultado da biópsia, sendo que nenhum paciente com PSA < 4ng/ml teve diagnóstico positivo para tumor.

Dos trinta e nove pacientes submetidos ao toque retal, 18 (46,0%) tiveram o exame de toque retal alterado sugestivo de tumor. Na Tabela 2, são demonstrados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do exame de toque retal, em detectar câncer na próstata, tendo como padrão ouro o resultado das biópsias trans-retais:

TABELA 5: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do exame de toque retal, em detectar câncer na próstata, tendo como padrão ouro o resultado das biópsias trans-retais.

		Padrão ouro (Biópsia)				
		+	-	Total	S	50,00%
TR	+	6	12	18	E	55,56%
	-	6	15	21	VPP	33,33%
Total		12	27	39	VPN	71,43%
					A	53,85%

TR - Toque retal

(+) - Positivo para tumor

(-) - Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Quanto à ecogenicidade destas lesões confirmadas como tumor, 27 (71%) eram hipoecogênicas e vascularizadas, enquanto que 11 (29%) eram isoecogênicas. Os achados em modo B foram comparados com os resultados histológicos das biópsias, e classificados em verdadeiramente positivos, verdadeiramente negativos, falsos – positivos e falsos-negativos, conforme demonstrado na tabela 6:

TABELA 6: Resultados verdadeiramente positivos, verdadeiramente negativos, os falsos-positivos e os falsos-negativos encontrados em cada local de biópsia, ao modo B.

MODO B									
	AD	MMD	MLD	BD	AE	MME	MLE	BE	TOTAL
VP	3	5	3	4	2	5	3	2	27
VN	33	32	34	32	31	34	32	32	260
FP	1	3	1	4	3	1	2	3	18
FN	1	0	2	0	3	0	2	3	11
TOTAL	38	40	40	40	39	41	39	40	316

AD -ápice direito, MMD - região media medial direita, MLD - região média lateral direita, BD - base direita, AE - ápice esquerdo, MME - região media medial esquerda, MLE - região media lateral esquerda, BE - base esquerda, VP - verdadeiramente positivo, FP - falso positivo, VN - verdadeiramente negativo e FN - falso negativo.

De acordo com resultados da tabela 6, calculou-se na tabela 7: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do exame, em modo B, em detectar câncer na próstata, tendo como padrão ouro o resultado das biópsias trans-retais:

TABELA 7: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo na detecção de câncer pela ultra-sonografia modo B em relação ao diagnóstico histológico.

		Padrão ouro (Biópsia)				
		+	-	Total	S	71,05%
Modo B	+	27	18	45	E	93,55%
	-	11	260	271	VPP	90,85%
total		38	278	316	VPN	60,00%
					A	95,96%

TR - Toque retal

E - Especificidade

(+)- Positivo para tumor

VPP - Valor preditivo positivo

(-)- Negativo para tumor

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Após a injeção de contraste endovenoso (**Levovist™**), houve um realce acentuado de toda vasculatura prostática, principalmente, a peri-uretral e capsular. Todas as áreas consideradas suspeitas apresentaram realce, porém nenhuma área nova, que não tivesse sido visibilizada ao estudo *Doppler*, foi evidenciada após a injeção de contraste. Na tabela 8, os resultados verdadeiramente positivos, verdadeiramente negativos, os falsos-positivos e os falsos-negativos encontrados em cada local de biópsia, ao estudo *color Doppler* com contraste, comparados com os achados histológicos:

TABELA 8: Resultados verdadeiramente positivos, verdadeiramente negativos, os falsos-positivos e os falsos-negativos encontrados em cada local de biópsia, ao estudo *color Doppler* com contraste, comparados com os achados histológicos.

COLOR DOPPLER C/ CONTRASTE									
	AD	MMD	MLD	BD	AE	MME	MLE	BE	TOTAL
VP	3	5	3	5	2	5	3	2	28
VN	33	32	35	30	31	34	32	32	259
FP	1	3	0	5	3	1	2	3	18
FN	1	0	2	0	3	0	2	3	11
TOTAL	38	40	40	40	39	40	39	40	316

AD -ápice direito, MMD - região media medial direita, MLD - região média lateral direita, BD - base direita, AE - ápice esquerdo, MME - região media medial esquerda, MLE - região media lateral esquerda, BE - base esquerda, VP - verdadeiramente positivo, FP - falso positivo, VN - verdadeiramente negativo e FN - falso negativo.

De acordo com os resultados da tabela 8, calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e a acurácia do estudo Doppler, com contraste, em detectar câncer prostático, conforme ilustrado na tabela a seguir:

TABELA 9: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo na detecção de câncer pela ultra-sonografia *color Doppler* com contraste em relação ao diagnóstico histológico.

		Padrão ouro (Biópsia)				
		+	-	Total	S	71,79%
CDC	+	6	12	18	E	93,50%
	-	6	15	21	VPP	90,82%
TOTAL		12	27	39	VPN	60,87%
					A	95,93%

CDC – *Color Doppler* com contraste

(+) - Positivo para tumor

(-) - Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A – Acurácia

Todos os pacientes submeteram-se à biópsia aleatória em octante na zona periférica. Foram realizadas 316 biópsias aleatórias na zona periférica dos 40 pacientes, com uma média de 7,9 biópsias por paciente. Deste total, 35 (11,0%) tiveram diagnóstico confirmado para câncer.

Ao estudo trans-retal em modo B, *color Doppler e power Doppler*, 48 áreas da zona periférica foram consideradas suspeitas, e submetidas à biópsia dirigida. Destas, 27 (56,2%) confirmaram câncer. Conjuntamente, as biópsias aleatórias e as biópsias dirigidas encontraram 38 amostras com câncer, em 13 pacientes, sendo que em 24 destas amostras, ambas as modalidades de biópsia detectaram a lesão, com uma concordância entre as biópsias de 63%. Das lesões restantes, 3 lesões (8%) só foram diagnosticadas pela biópsia dirigida, e 11 lesões (29%) foram detectadas exclusivamente pela biópsia aleatória.

Na ampliação da biópsia sextante para a octante, com o acréscimo de duas biópsias laterais na região média, verificou-se um aumento de 26% na detecção de áreas com câncer (10/38 lesões).

As áreas tumorais tiveram um valor médio de 7 pela classificação de *Gleason*, com um desvio-padrão de 1,39 e com uma distribuição, conforme tabela abaixo:

TABELA 10: Distribuição dos valores, segundo a pontuação de *Gleason*

Valores	GLEASON				
	6	7	8	9	10
%	59	8	18	5	10

Na zona de transição foram realizadas 13 biópsias, com confirmação de tumor em 4, com um valor preditivo positivo de 31%. Todas as lesões eram hipocogênicas ao modo B e com aumento de vasculatura ao estudo *Doppler*, antes e após a injeção de contraste.

A gradação *Gleason* na zona de transição:

TABELA 11: Distribuição de *Gleason* na zona de transição

Valores	GLEASON		
	6	7	10
%	50	25	25

Apenas 2 vesículas seminais foram consideradas suspeitas, e as duas confirmaram a presença de tumor ao estudo histológico. A gradação *Gleason* foi de 10.

Não houve diferença na detecção de câncer pela biópsia de próstata orientada pelo ultra-som trans-retal ao modo B, estudo *color Doppler*, *power Doppler* pré e pós-contraste. Todas as lesões consideradas suspeitas em um método foram evidenciadas em outro, e a injeção de contraste apenas realçou a vasculatura nas áreas consideradas suspeitas, bem como na vasculatura peri-uretral e capsular. Abaixo, lesões suspeitas e confirmadas pela biópsia (figuras 10, 11, 12 13, 14 e 15):

FIGURA 10: Modo B, área hipocogênica suspeita em região médio lateral direita.



FIGURA 11: *Color Doppler*, na área hipocogênica suspeita da região médio lateral direita, evidenciando-se pequenos vasos, sem contraste.

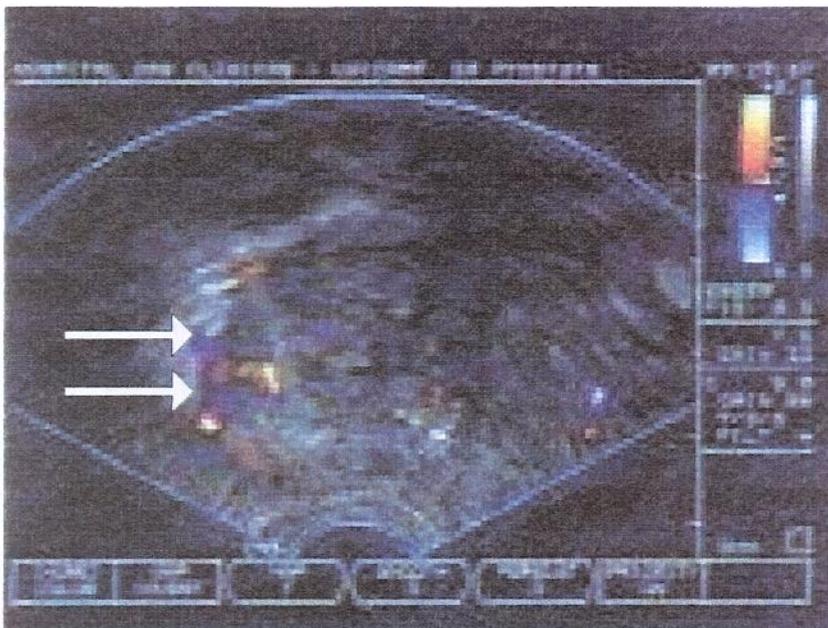


FIGURA 12: *Color Doppler*, na área hipocogênica suspeita da região médio lateral direita, após a injeção de contraste, evidenciando-se um maior realce da vasculatura, na lesão.

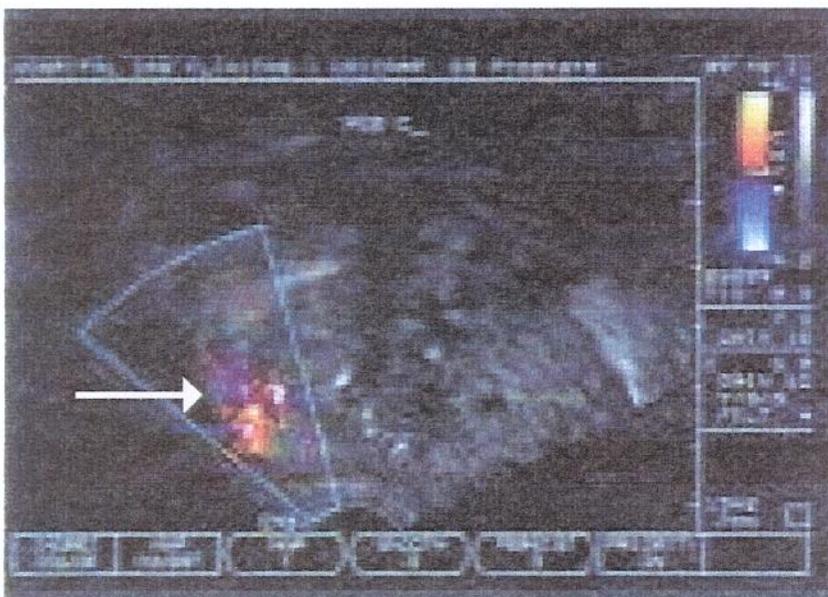


FIGURA 13: *Power Doppler*, na área hipoecogênica suspeita da região médio lateral direita, sem a injeção de contraste, evidenciando-se um discreto realce da vasculatura, na lesão.

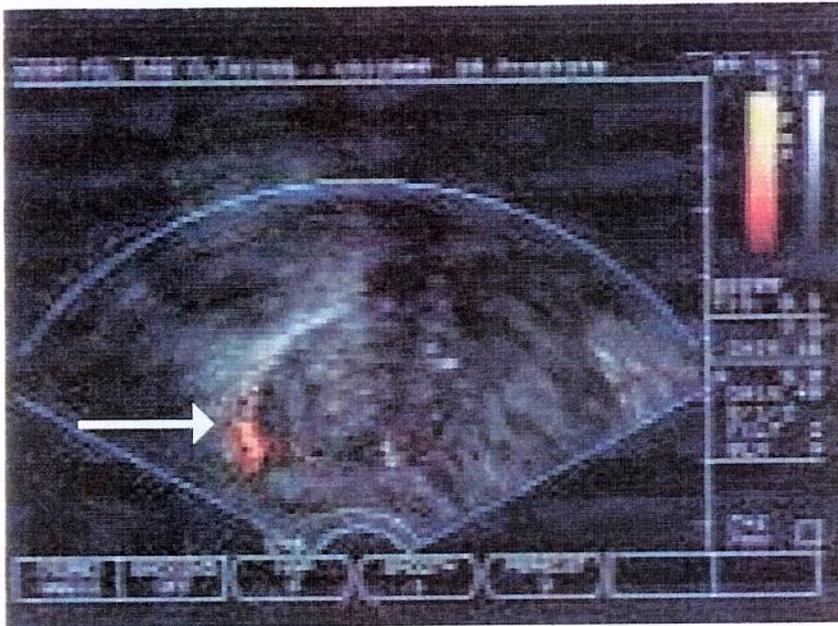
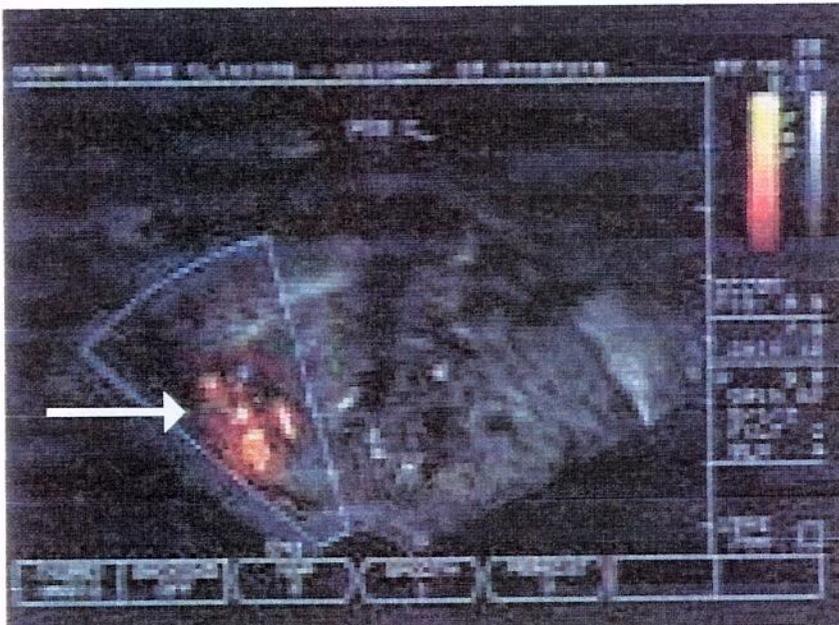
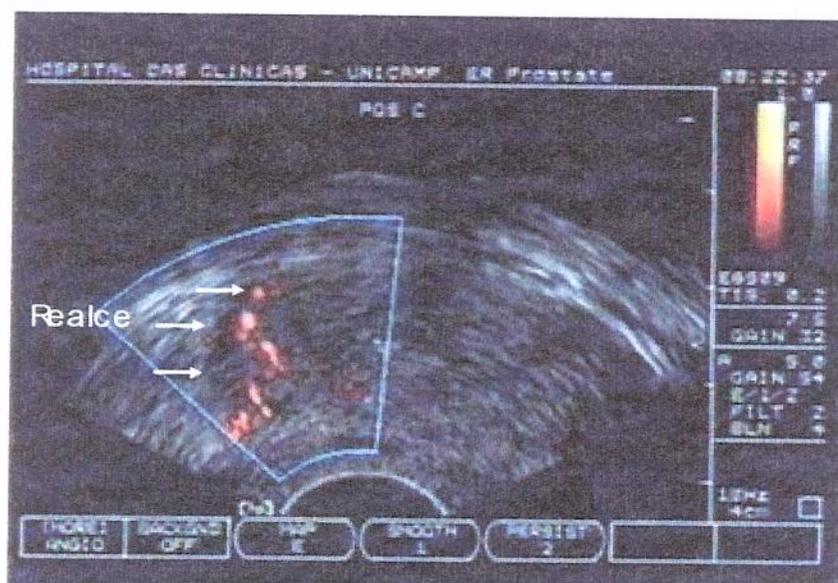


FIGURA 14: *Power Doppler*, na área hipoecogênica suspeita da região médio lateral direita, após a injeção de contraste, evidenciando-se um realce acentuado da vasculatura, na lesão.



Outro paciente com tumor comprovado pela biópsia:

FIGURA 15: *Power Doppler*, em área hipoeecogênica suspeita, na região apical direita, após a injeção de contraste, evidenciando-se um realce da vasculatura, na lesão.



O padrão ouro para a avaliação da ultra-sonografia em modo B, estudo *color Doppler*, *power Doppler*, com e sem contraste, foram os resultados histológicos das biópsias aleatórias e biópsias dirigidas. Abaixo, uma análise descritiva das lesões encontradas na ultra-sonografia trans-retal, no estudo *color Doppler* e *power Doppler* com contraste (CDC) e dos resultados da biópsia, em cada região avaliada. Temos também, os índices de eficiência das USTR, CDC, em relação as biópsias aleatórias e dirigidas e a concordância entre as biópsias:

Resultados para o ápice direito:

TABELA 12: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, ápice direito.

Diagnóstico	n	%
Normal	36	90,0
Alteração textural difusa (hipo)	2	5,0
Nódulo hipoecogênico	2	5,0
Nódulo hiperecogênico	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 13: Resultados obtidos através do ultra-som modo B e *Doppler* com contraste, ápice direito.

Diagnóstico	n	%
Modo B normal sem hipervascularização	36	90,0
Modo B normal com hipervascularização focal	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa sem hipervascularização	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa hipervascularizada	2	5,0
Nódulo hipoecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hipoecogênico com hipervascularização	2	5,0
Nódulo hiperecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hiperecogênico com hipervascularização	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 14: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, ápice direito.

Diagnóstico	n	%
Normal	19	50,0
Atrofia	14	36,8
Adenocarcinoma	4	10,5
Hipertrofia prostática benigna	0	0,0
Outros (prostatite, etc)	1	2,6
Total	38	100,0

Todas as lesões encontradas no ápice direito, em modo B, eram vascularizadas (*color Doppler*), portanto, com o mesmo resultado quanto à sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, na detecção do câncer prostático, conforme resultado da tabela 15:

TABELA 15: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, na detecção do câncer prostático, para o ultra-som em modo B e *Doppler* com contraste.

MB	CDC	Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	3	1	4	S	75,00
	-	1	33	34	E	97,06
		34	4	38	VPP	75,00
					VPN	97,06
					A	94,74

MB - Ultra-som em modo B

CDC - *Color Doppler* com contraste

USTR - ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

TABELA 16: Biópsia dirigida: concordância entre as biópsias aleatórias e dirigidas.

BD					
	Classif(+)	não classif(-)		kappa	0,7206
Classif(+)	3	1	34	p	< 0,001
não classif(-)	1	33	4		
	34	4	38		

BD - Biópsia dirigida

(+) – Positivo para o tumor

(-) – Negativo para o tumor

Valores significativos , se $p < 0,05$

Resultados obtidos na região **médio-medial direita:**

TABELA 17: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, região médio-medial direita

Diagnóstico	n	%
Normal	32	80,0
Alteração textural difusa (hipo)	2	5,0
Nódulo hipoecogênico	6	15,0
Nódulo hiperecogênico	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 18: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e *Doppler* com contraste, região médio medial direita.

Diagnóstico	n	%
Modo B normal sem hipervascularização	32	80,0
Modo B normal com hipervascularização focal	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa sem hipervascularização	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa hipervascularizada	3	5,0
Nódulo hipoecogênico sem hipervascularização	1	2,5
Nódulo hipoecogênico com hipervascularização	5	12,5
Nódulo hiperecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hiperecogênico com hipervascularização	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 19: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, médio medial direita.

Diagnóstico	n	%
Normal	15	37,5
Atrofia	20	50,0
Adenocarcinoma	4	10,0
Hipertrofia prostática benigna	0	0,0
Outros (prostatite, etc.)	1	2,5
Total	40	100,0

Todas as lesões encontradas na região médio medial direita em modo B eram vascularizadas, portanto, com o mesmo resultado quanto à sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo na detecção do câncer prostático.

TABELA 20: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, na detecção do câncer prostático, para o ultra-som em modo B e *Doppler* com contraste.

M.B	CDC	Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	5	1	6	S	100,00
	-	0	34	34	E	97,14
		5	35	40	VPP	83,33
					VPN	100,00
					A	97,50

MB - ultra-som em modo B

CDC - *color Doppler* com contraste

USTR - ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

TABELA 21: Concordância entre as biópsias, região médio medial direita.

BD					
	Classif(+)	não classif(-)		kappa	0,8485
Classif(+)	5	3	8	p	< 0,001
não classif(-)	0	32	32		
	5	35	40		

BD - Biópsia dirigida

(+) – Positivo para o tumor

(-) - Negativo para o tumor

Valores significativos, se $p < 0,05$

Resultados obtidos na região **médio-lateral direita:**

TABELA 22: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, região médio-lateral direita.

Diagnóstico	n	%
Normal	36	90,0
Alteração textural difusa	2	5,0
Nódulo hipocogênico	2	5,0
Nódulo hiperecogênico	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 23: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e *Doppler* com contraste, na região médio lateral direita.

Diagnóstico	n	%
modo B normal sem hipervascularização	37	92,5
modo B normal com hipervascularização focal	0	0,0
modo B com alteração textural difusa sem hipervascularização	0	0,0
modo B com alteração textural difusa hipervascularizada	2	5,0
nódulo hipoecogênico sem hipervascularização	0	0,0
nódulo hipoecogênico com hipervascularização	1	2,5
nódulo hiperecogênico sem hipervascularização	0	0,0
nódulo hiperecogênico com hipervascularização	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 24: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, na região médio lateral direita.

Diagnóstico	n	%
Normal	14	35,0
Atrofia	17	42,5
Adenocarcinoma	5	12,5
Hipertrofia prostática benigna	0	0,0
Outros (prostatite, etc.)	4	10,0
Total	40	100,0

Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do ultra-som, em modo B e *color Doppler*, com contraste, no diagnóstico de câncer de próstata, na região médio lateral direita:

TABELA 25: Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do ultra-som, em modo B, no diagnóstico de câncer de próstata, na região médio lateral direita.

		MB				
		Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	3	1	4	S	60,00
	-	2	34	36	E	97,14
		5	35	40	VPP	75,00
					VPN	94,44
					A	92,50

MB - ultra-som em modo B

USTR - ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

TABELA 26: Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do ultra-som, *color Doppler* com contraste, no diagnóstico de câncer de próstata, na região médio lateral direita.

CDC		Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	3	0	3	S	60,00
	-	2	35	37	E	100,00
		5	35	40	VPP	100,00
					VPN	94,59
					A	95,00

CDC - *Color Doppler* com contraste

USTR - Ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Biópsia dirigida:

TABELA 27: Concordância entre as biópsias no diagnóstico de câncer prostático, na região médio lateral direita.

BD					
	Classif(+)	não classif(-)		kappa	0,7241
Classif(+)	3	0	3	p	< 0,001
não classif(-)	2	35	37		
	5	35	40		

BD - Biópsia dirigida

(+) – Positivo para o tumor

(-) - Negativo para o tumor

Valores significativos, se $p < 0,05$

Resultados obtidos na região **basal direita**:

TABELA 28: Resultados obtidos, em ultra-som, modo B, na região basal direita.

Diagnóstico	n	%
Normal	31	77,5
Alteração textural difusa	2	5,0
Nódulo hipoecogênico	6	15,0
Nódulo hiperecogênico	1	2,5
Total	40	100,0

TABELA 29: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e *Doppler* com contraste, na região basal direita.

Diagnóstico	n	%
Modo B normal sem hipervascularização	29	72,5
Modo B normal com hipervascularização focal	2	5,0
Modo B com alteração textural difusa sem hipervascularização	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa hipervascularizada	2	5,0
Nódulo hipoecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hipoecogênico com hipervascularização	6	15,0
Nódulo hiperecogênico sem hipervascularização	1	2,5
Nódulo hiperecogênico com hipervascularização	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 30: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, na região basal direita.

Diagnóstico	n	%
Normal	11	28,9
Atrofia	22	57,9
Adenocarcinoma	4	10,5
Hipertrofia prostática benigna	0	0,0
Outros (prostatite, etc.)	1	2,6
Total	38	100,0

Cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para o ultra-som, modo B, e *Doppler* com contraste, na detecção do câncer prostático.

TABELA 31: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para o ultra-som, modo B, na detecção do câncer prostático.

MB		Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	4	3	7	S	80,00
	-	1	32	33	E	91,43
		5	35	40	VPP	57,14
					VPN	96,97
					A	90,00

MB - ultra-som em modo B

USTR - ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

TABELA 32: Cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia para o ultra-som *color Doppler*, com contraste, na detecção do câncer prostático.

		CDC			Total		
		+	-				
		Padrão ouro (biópsia)					
USTR	+	5	4	34	S	83,33	
	-	1	30	6	E	88,24	
		6	34	40	VPP	55,56	
					VPN	96,77	
					A	87,50	

CDC - *color Doppler* com contraste

USTR - ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Biópsia dirigida:

TABELA 33: Concordância entre as biópsias, no diagnóstico do câncer prostático, na base direita.

BD				
	classif	não classif		
classif	6	4	10	kappa 0,6923
não classif	0	30	30	p < 0,001
	6	34	40	

BD - Biópsia dirigida

(+) - Positivo para o tumor

(-) - Negativo para o tumor

Valores significativos, se $p < 0,05$

Resultados obtidos através do ultra-som, na região **apical esquerda:**

TABELA 34: Resultados obtidos através do ultra-som, na região apical esquerda.

Diagnóstico	n	%
Normal	34	85,0
Alteração textural difusa	2	5,0
Nódulo hipoecogênico	4	10,0
Nódulo hiperecogênico	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 35: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e *Doppler* com contraste, ápice esquerdo.

Diagnóstico	n	%
Modo B normal sem hipervascularização	34	85,0
Modo B normal com hipervascularização focal	1	2,5
Modo B com alteração textural difusa sem hipervascularização	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa hipervascularizada	2	5,0
Nódulo hipoecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hipoecogênico com hipervascularização	3	7,5
Nódulo hiperecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hiperecogênico com hipervascularização	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 36: Resultados obtidos através da Biópsia Aleatória, ápice esquerdo.

Diagnóstico	n	%
Normal	15	38,5
Atrofia	15	38,5
Adenocarcinoma	5	12,8
Hipertrofia prostática benigna	0	0,0
Outros (prostatite, etc.)	4	10,3
Total	39	100,0

Ápice esquerdo:

Todas as lesões encontradas no ápice esquerdo, em modo B, eram vascularizadas, portanto, com o mesmo resultado quanto à sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o diagnóstico do câncer prostático.

TABELA 37: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o diagnóstico do câncer prostático, em ultra-som modo B e *color Doppler* com contraste.

M.B	CDC	Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	2	3	5	S	40,00
	-	3	31	34	E	91,18
		5	34	39	VPP	40,00
					VPN	91,18
					A	84,62

MB - Ultra-som em modo B

CDC - *Color Doppler* com contraste

USTR - Ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Biópsia dirigida:

TABELA 38: Concordância entre as biópsias no diagnóstico do câncer prostático, no ápice esquerdo.

		BD			
		Classif (+)	não classif(-)	kappa	0,3118
Classif(+)	2	3	5	p	< 0,0258
não classif(-)	3	31	34		
	5	34	39		

BD - Biópsia dirigida

(+) - Positivo para o tumor

(-) - Negativo para o tumor

Valores significativos, se $p < 0,05$

Resultados obtidos na região **médio-medial esquerda**:

TABELA 39: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, médio-medial esquerda.

Diagnóstico	n	%
Normal	34	85,0
Alteração textural difusa	2	5,0
Nódulo hipoecogênico	4	10,0
Nódulo hiperecogênico	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 40: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B com *Doppler* e contraste, região médio-medial esquerda.

Diagnóstico	n	%
Modo B normal sem hipervascularização	34	85,0
Modo B normal com hipervascularização focal	0	0,00
Modo B com alteração textural difusa sem hipervascularização	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa hipervascularizada	2	5,0
Nódulo hipocogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hipocogênico com hipervascularização	4	10,0
Nódulo hiperecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hiperecogênico com hipervascularização	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 41: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, região médio-medial esquerda.

Diagnóstico	n	%
Normal	18	45,0
Atrofia	19	47,5
Adenocarcinoma	3	7,5
Hipertrofia prostática benigna	0	0,0
Outros (prostatite, etc.)	0	0,0
Total	38	100,0

Todas as lesões encontradas na região média medial direita, em modo B, eram vascularizadas, portanto, com o mesmo resultado quanto à sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, para o diagnóstico de câncer prostático.

TABELA 42: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do ultra-som em modo B e *color Doppler*, com contraste, para o diagnóstico de câncer prostático.

MB		CDC		Padrão ouro (biópsia)		
		+	-	Total		
USTR	+	4	0	35	S	100,00
	-	0	35	4	E	100,00
		4	35	39	VPP	100,00
					VPN	100,00
					A	100,00

MB - Ultra-som em modo B

CDC - *Color Doppler* com contraste

USTR - Ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Biópsia dirigida:**TABELA 43:** Concordância entre as biópsias para o diagnóstico de câncer prostático, na região médio medial esquerda.

BD					
	Classif(+)	não classif(-)		kappa	1,0000
Classif(+)	4	0	4	p	< 0,001
não classif(-)	0	35	35		
	4	35	39		

BD - Biópsia dirigida

(+) – Positivo para o tumor

(-) - Negativo para o tumor

Valores significativos, se $p < 0,05$ Resultados obtidos na região **médio-lateral esquerda:****TABELA 44:** Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, médio-lateral esquerda.

Diagnóstico	n	%
Normal	34	85,0
Alteração textural difusa	2	5,0
Nódulo hipocogênico	4	10,0
Nódulo hiperecogênico	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 45: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e *Doppler* com contraste, região médio-lateral esquerda.

Diagnóstico	n	%
Modo B normal sem hipervascularização	33	82,5
Modo B normal com hipervascularização focal	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa sem hipervascularização	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa hipervascularizada	2	5,0
Nódulo hipocogênico sem hipervascularização	1	2,5
Nódulo hipocogênico com hipervascularização	4	10,0
Nódulo hiperecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hiperecogênico com hipervascularização	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 46:- Resultados obtidos através da biópsia aleatória, região médio-lateral esquerda.

Diagnóstico	n	%
Normal	16	41,0
Atrofia	14	35,9
Adenocarcinoma	5	12,8
Hipertrofia prostática benigna	0	0,0
Outros (prostatite, etc.)	4	10,3
Total	39	100,0

Todas as lesões encontradas na região média lateral esquerda, em modo B, eram vascularizadas, portanto, com o mesmo resultado quanto à sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, no diagnóstico de câncer prostático.

TABELA 47: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, para o ultra-som em modo B e *color Doppler*, com contraste, no diagnóstico de câncer prostático.

MB	CDC	Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	3	2	5	S	100,00
	-	0	34	34	E	94,44
		3	36	39	VPP	60,00
					VPN	100,00
					A	94,87

MB - ultra-som em modo B

CDC - *color Doppler* com contraste

USTR - ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Biópsia dirigida:

TABELA 48: Concordância entre as biópsias, para o diagnóstico de câncer prostático.

BD					
	classif	não classif		kappa	0,5412
classif	3	2	5	p	<0,0004
não classif	2	32	34		
	5	34	39		

BD - Biópsia dirigida

(+) – Positivo para o tumor

(-) - Negativo para o tumor

Valores significativos, se $p < 0,05$

Resultados obtidos na região **basal esquerda**:

TABELA 49: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B, base esquerda.

Diagnóstico	n	%
Normal	35	87,5
Alteração textural difusa	2	5,0
Nódulo hipoecogênico	3	7,5
Nódulo hiperecogênico	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 50: Resultados obtidos através do ultra-som, modo B e *Doppler* com contraste, base esquerda.

Diagnóstico	n	%
Modo B normal sem hipervascularização	35	87,5
Modo B normal com hipervascularização focal	1	2,5
Modo B com alteração textural difusa sem hipervascularização	0	0,0
Modo B com alteração textural difusa hipervascularizada	2	5,0
Nódulo hipoecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hipoecogênico com hipervascularização	2	5,0
Nódulo hiperecogênico sem hipervascularização	0	0,0
Nódulo hiperecogênico com hipervascularização	0	0,0
Total	40	100,0

TABELA 51: Resultados obtidos através da biópsia aleatória, base esquerda.

Diagnóstico	n	%
Normal	16	41,0
Atrofia	15	38,5
Adenocarcinoma	5	12,8
Hipertrofia prostática benigna	0	0,0
Outros (prostatite, etc.)	3	7,7
Total	39	100,0

Cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para o ultra-som em modo B e *color Doppler* com contraste, para o diagnóstico de câncer prostático:

TABELA 52: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para o ultra-som em modo B, no diagnóstico de câncer prostático.

MB		Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	2	3	5	S	40,00
	-	3	32	35	E	91,43
		5	35	40	VPP	40,00
					VPN	91,43
					A	85,00

MB - Ultra-som em modo B

USTR - Ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

TABELA 53: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para o ultra-som color Doppler, com contraste, no diagnóstico de câncer prostático.

CDC		Padrão ouro (biópsia)				
		+	-	Total		
USTR	+	32	3	35	S	40,00
	-	1	2	3	E	94,29
		33	5	38	VPP	50,00
					VPN	91,67
					A	87,50

CDC - *Color Doppler* com contraste

USTR - Ultra-sonografia trans-retal

(+)- Positivo para tumor

(-)- Negativo para tumor

S - Sensibilidade

E - Especificidade

VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Biópsia dirigida:**TABELA 54:** Concordância entre as biópsias, para o diagnóstico de câncer prostático.

BD					
	classif	não classif		kappa	0,3143
classif	2	3	35	p	< 0,0234
não classif	3	32	35		
	5	35	40		

BD - Biópsia dirigida

(+) - Positivo para o tumor

(-) - Negativo para o tumor

Valores significativos, se $p < 0,05$ **Distribuição da graduação de Gleason nas áreas biopsiadas:****Apical direita:**

GLEASON	Frequência	Percentual
6	2	50,0
7	1	25,0
10	1	25,0

Médio-medial direita:

GLEASON	Frequência	Percentual
6	2	50,0
8	2	25,0

Médio-lateral direita:

GLEASON	Frequência	Percentual
6	2	40,0
7	1	20,0
8	1	20,0
9	1	20,0

Base direita:

GLEASON	Frequência	Percentual
6	2	50,0
8	1	25,0
10	1	25,0

Médio-medial esquerda:

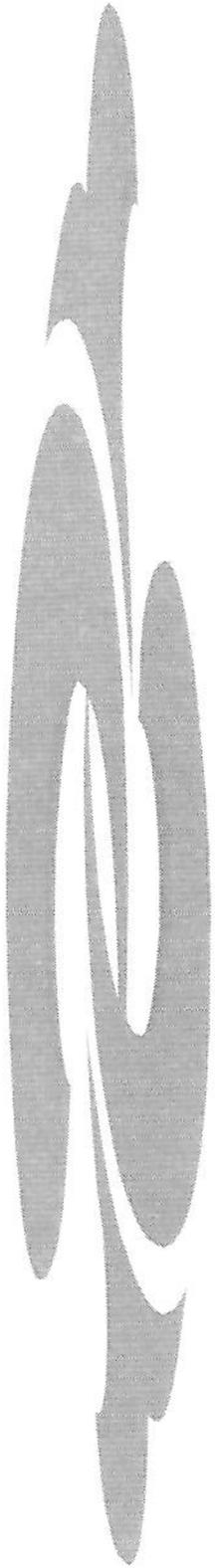
GLEASON	Frequência	Percentual
8	1	33,3
10	1	33,3

Médio-lateral esquerda:

GLEASON	Frequência	Percentual
6	2	50,0
7	1	25,0
8	1	25,0

Base esquerda:

GLEASON	Frequência	Percentual
6	3	60,0
7	1	20,0
8	1	20,0



5. DISCUSSÃO

Miller et al. (1996) verificaram que 60% dos tumores de próstata diagnosticados ocorrem em homens com idade próxima aos 70 anos. Em nosso estudo, a média de idade nos pacientes com tumor confirmado pela biópsia foi de 67,07 anos (DP \pm 7,12), superior em 2,75 anos, quando comparada ao grupo de estudo com biópsia negativa (64,32 anos, DP \pm 6,58).

O toque retal tem uma sensibilidade entre 18% e 68% em detectar câncer de próstata, (CATALONA et al., 1991; 1994; OPTENBERG e THOMPSON, 1990; VIHKO et al., 1985), sendo que a sensibilidade encontrada neste grupo de trabalho foi de 50%. Para homens assintomáticos, foi encontrado um valor preditivo positivo entre 6-33% em detectar o câncer de próstata (CHODAK et al, 1989; BABAIAN et al, 1992), estando os valores encontrados de acordo com a literatura (VPP=33,33%).

No que se refere à biópsia trans-retal, guiada pelo ultra-som, a ampliação de apenas duas amostras laterais, conforme descrição de PRESTI et al. (2000), proporcionou um aumento de 26% na detecção de câncer pelas biópsias (10 em 38), próximo ao valor encontrado por BROSSNER et al. (2000), que foi de 29%, quando ampliou de 6 para 12 biópsias, e de 33% no trabalho de BABAIAN et al(2000). O exame foi bem tolerado pelos pacientes, ocorrendo complicações com sangramento mínimo, sendo que apenas um paciente apresentou um sangramento mais acentuado, ficando sob observação durante duas horas, e sendo liberado em seguida, com instruções de voltar ao hospital, caso o sangramento voltasse.

Dos pacientes com PSA elevado, 36% apresentaram resultado positivo para tumor. Segundo FOWLER et al (1996), cerca de 30% dos pacientes suspeitos com resultado negativo à biópsia são diagnosticados em uma segunda biópsia, e de acordo com KEETCH et al (1994), 96% dos tumores são diagnosticados nas duas primeiras biópsias, portanto, estes pacientes com resultados negativos, porém com PSA elevado, devem realizar pelo menos uma segunda biópsia.

A ultra-sonografia, em modo B, apresentou uma sensibilidade de 71% em detectar lesões com câncer, um pouco maior que a relatada por CATALONA et al (1991, 1994), que se situou entre 57% e 68%. Das lesões tumorais encontradas, 71% eram

hipoecogênicas e 29% isoecogênicas, valores semelhantes aos encontrados por DAHNERT et al (1986) que foram de 66% e 24%, respectivamente.

O estudo *Color Doppler* e *power Doppler* com e sem contraste apresentaram a mesma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia em detectar as lesões tumorais, sendo que, qualitativamente, as lesões eram mais visíveis no estudo *power Doppler*, embora todas tenham sido observadas também no estudo *color Doppler*.

Das lesões encontradas à biópsia, em octante, 29% não foram diagnosticadas pelo estudo *color Doppler* e *power Doppler*. Valor semelhante (30%) foi encontrado por KELLY et al (1993), porém, maior que o relatado por LAVOPIERRE et al (1998), que foi de 9%. Nenhuma lesão foi detectada exclusivamente por estes dois métodos, sendo que há trabalhos que relatam um valor de 16% na detecção do câncer de próstata feita exclusivamente pelo estudo *Doppler* (LAVOPIERRE et al, 1998).

A sensibilidade e especificidade do estudo *color Doppler* e *power Doppler* foram de 71,79% e 93,50% respectivamente, diferentemente, dos valores encontrados por Sakarya et al (1998), de 90 e 75%, respectivamente, em decorrência de um número de falsos negativos, em torno de 10%, comparativamente menor que o encontrado neste grupo de estudo, que foi de 29%, consideradas sob o ponto de vista de imagem como isoecogênicas e não vascularizadas.

Os valores da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia, no estudo modo B e estudo *Doppler (color e power)* com e sem contraste foram muito próximos, com uma vantagem desprezível do segundo método em relação ao primeiro, porém mais sensível que o toque retal. Abaixo os valores encontrados, comparando-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia nos estudos de ultra-som trans-retal em modo B, *color Doppler* e *power Doppler*, com contraste:

	S (%)	E (%)	A (%)	VPP (%)	VPN (%)
MB	71,05	93,55	90,85	60,00	95,96
CDC E					
PDC	71,79	93,50	90,82	60,87	95,93
TR	50,00	55,56	53,85	33,33	71,43

MB - ultra-som em modo B

CDC - *color Doppler* com contraste

PDC- *power Doppler* com contraste

TR- toque retal

S - Sensibilidade

E - Especificidade

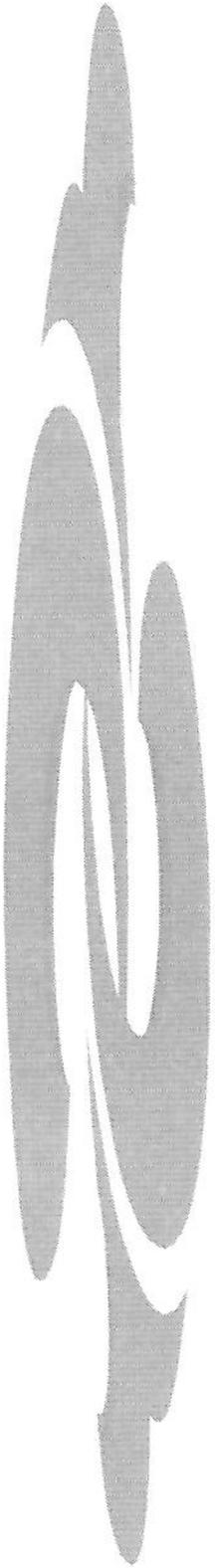
VPP - Valor preditivo positivo

VPN - Valor preditivo negativo

A - Acurácia

Embora muitos artigos tenham ressaltado os aspectos físicos do contraste e a sua capacidade de realçar os ecos provenientes dos tecidos, este trabalho verificou que, apesar deste realce, não foi possível detectar áreas com câncer exclusivamente pelo estudo vascular pelo *color Doppler* e pelo *power Doppler*, mesmo após a injeção de contraste. E talvez uma explicação para tal situação esteja no fato de que tanto as lesões benignas podem apresentar um aumento de fluxo, como áreas com câncer não apresentarem tais alterações, ao estudo *Doppler*, conforme salientaram Louvar et al, 1998. Mesmo avaliando-se a densidade vascular e demonstrando-se um aumento significativo no número de vasos por mm² nos pacientes com tumor, não se chegou a uma conclusão para explicar o porquê de alguns pacientes com tumor não apresentarem alteração ao estudo *Doppler*.

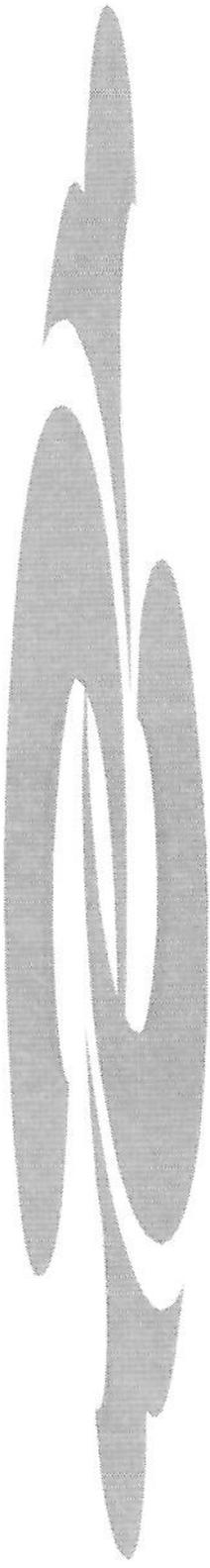
Um outro fator que poderíamos considerar seria o de que o diâmetro dos vasos tumorais da próstata esteja abaixo do poder de resolução do estudo *Doppler (Power e Color)*, mesmo após a injeção de contraste, e de acordo com Delorme et al, 1999, vasos com diâmetros abaixo de 73 micra não são detectáveis ao estudo *color Doppler e power Doppler* após a injeção de contraste.



6. CONCLUSÕES

- A injeção de contraste melhora qualitativamente a visualização da vasculatura prostática normal e das lesões com diagnóstico de câncer.
- Não se observou melhora, do ponto de vista quantitativo, e nenhuma lesão nova foi detectada após a injeção de contraste.
- O estudo em modo B, *color Doppler* e *power Doppler* apresentaram praticamente a mesma sensibilidade na avaliação da próstata, antes e após a administração do contraste.
- O contraste não se mostrou útil no estudo dos pacientes com suspeita de câncer de próstata.
- O estudo *power Doppler* e *color Doppler* deve ser utilizado para direcionar as biópsias trans-retais, nas lesões vascularizadas.
- O estudo em modo B é útil para evidenciar lesões suspeitas e no direcionamento das biópsias trans-retais.

O acréscimo de duas amostras laterais à biópsia sextante, na região média, aumentou a sensibilidade na detecção dos tumores, em 26%.



7. SUMMARY

The aim of this study was to assess the role of an ultrasound contrast agent (Levovist™) in revealing prostatic cancer in patients submitted to trans-rectal color Doppler, power Doppler and biopsy, comparing these methods before and after the injection of contrast agent, using biopsy as the reference standard.

Forty patients with prostate-related symptoms underwent a serum prostate specific antigen (PSA) determination or digital rectal examination. Thirty nine subjects were included on the basis of an elevated PSA, greater than 4.0 ng/ml (Hybritech Tandem Assay), or on the basis of abnormal digital rectal examination findings, and one patient with a anterior history of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). All these patients were submitted to trans-rectal sonography using gray scale (TRUS), color Doppler and power Doppler scanning before and after the injection of intravenous contrast. Octant biopsy of the outer gland (peripheral zone) was performed, and 1 individual specimen was obtained from the base, 2 from mid gland and 1 from apex of each side of the gland. Targeted biopsies were performed if an area was classified as abnormal. Gray-scale ultrasound was classified as normal or abnormal at each biopsy site. A normal site was homogeneous in texture. A site was classified as abnormal if it was hypoechoic, echogenic or had a mixed pattern (hypo and hyperechoic). Doppler flow was subjectively classified as normal or increased at each biopsy site. All abnormal areas shown on gray scale, color Doppler or power Doppler was targeted and biopsies were performed. Sonographically guided biopsies were performed on all patients with an 18-gauge automated spring-loaded biopsy gun and all imaging and histological findings were individually correlated.

Cancer was found in 13 out of 40 patients (32.5%) on TRUS-guided biopsies. The diagnosis was made correctly in 12 out of 13 patients (92%), by all methods (TRUS, color Doppler and power Doppler) before and after the injection of contrast medium. The contrast agent (Levovist™ 400mg) improved the *Doppler* or *power Doppler* signal in all patients, but did not depict new site of tumor. However, in 11 sites of proven cancer by

octant biopsy, both gray-scale and color Doppler sonography with and without contrast failed to reveal isoechoic lesions (29%). The test results (S= sensitivity, Sp= specificity, A= accuracy, PPV= positive predictive value, NPV= negative predictive value) for the detection of malignance in biopsy specimens were in baseline ultrasound (S= 71.5%, Sp= 93.55%, A= 90.85%, PPV= 60.00% and NPV= 95.96%), and color Doppler and power Doppler with and without ultrasound contrast(S= 71.5%, Sp= 93.55%, A= 90.85%, PPV= 60.00% and NPV= 95.96%).

Our study showed that the use of intravascular microbubble contrast agents such as Levovist™ improved the Doppler and Power Doppler signal, but did not depict new sites with tumor.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADOLFSSON, J. Deferred treatment of low grade stage T3 prostate cancer without distant metastases. **J. Urol.**, **149**: 326-329, 1993.
- AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION. Early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound. In: **American Urological Association 1992 Policy Statement Book. Baltimore: American Urological Association, 1992.**
- BABAIAN, R.; METTLIN, C.; KANE, R.; et al. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. **Cancer**, **69**: 1195-1200, 1992.
- BABAIAN, R.J.; TOI, A.; KAMOI, K.; et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. **J. Urol.**, **163(1)**: p.152-7, 2000.
- BAGSHAW, M.A.; COX, R.S.; HANCOCK, S.L. Control of prostate cancer with radiotherapy: long-term results. **J. Urol.**, **152**: 1781-1785, 1994.
- BAIRATI, I.; MEYER, F.; FRADET, Y.; MOORE, L. Dietary fat and advanced prostate cancer. **J. Urol.**, **159(4)**: 1271-5, 1998.
- BARTSCH, G.; HORNINGER, W.; KLOCKER, H.; et al. Decrease in prostate cancer mortality following introduction of prostate specific antigen (PSA) screening in the federal state of Tyrol, Austria. **American Urological Association 95th Annual Meeting**; April Georgia, Atlanta, 2000.
- BELLIN, M.F.; ROY, C.; KINKEL, K.; et al. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles—initial clinical experience. **Radiology** (United States), **207(3)**: p.799-808, 1998.
- BENSON, M.C.; WHANG, I.S.; PANTUCK, A.; et al. Prostate-specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. **J. Urol.**, **147**: 815-816, 1992.

- BOGERS, H.A.; SEDELAAR, J.P.; BEERLAGE, H.P.; et al. Contrast-enhanced three-dimensional *power Doppler* angiography of the human prostate: correlation with biopsy outcome. **Urology**, **54(1)**: p.97-104, 1999.
- BROSSNER, C.; BAYER, G.; MADERSBACHER S.; et al. Twelve prostate biopsies detect significant cancer volumes (>0.5mL). **B.J.U. Int.**, **85(6)**: p.705-7, 2000.
- BURKS, D.D.; DROLSHAGEN, L.F.; FLEISCHER, A.C.; et al. Transrectal sonography of benign and malignant prostatic lesions. **Am. J. Roentgenol.**, **146(6)**: p.1187-91, 1986.
- CARTER, H.B.; BREM, R.F.; TEMPANY, C.M.; et al. Non palpable prostate cancer: detection with Mr imaging. **Radiology** (United States), **178(2)**: p.523-5, 1991.
- CARTER, H.B.; EPSTEIN, J.I.; PARTIN, A.W. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. **Urology**, **53(1)**: 126-130, 1999.
- CARTER, H.B.; PEARSON, J.D.; METTER, E.J.; et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. **JAMA**, **267**: 2215-2220, 1992.
- CATALONA, W.J. Conservative management of prostate cancer. **N. Engl. J. Med.**, **330**: 1830-1831, 1994.
- CATALONA, W.J.; BIGG, S.W. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. **J. Urol.**, **143**: 538-544, 1990.
- CATALONA, W.J.; HUDSON, M.A.; SCARDINO, P.T.; et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. **J. Urol.**, **152(6 Pt 1)**: p.2037-42, 1994.
- CATALONA, W.J.; RICHIE, J.P.; AHMANN, F.R.; 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**: 1283-1290, 1994.

- CATALONA, W.J.; SMITH, D.S. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. **J. Urol.**, **152**: 1837-1842, 1994.
- CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; 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(18)**: 1452-5, 1997.
- CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; RATLIFF, T.L.; BASLER, J.W. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. **JAMA**, **270**: 948-954, 1993.
- CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; RATLIFF, T.L.; et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. **N. Engl. J. Med.** **324**: 1156-1161, 1991.
- Center for Prostate Disease Research. New Data Support Need for Prostate Cancer Testing. Center for Prostate Research A DoD Program, Says PSA Test Saves Lives. <http://www.cpdr.org/psagraph.shtml>
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prostate cancer: can we reduce deaths and preserve quality of life? [Http://www.cdc.gov/cancer/prostate/prostate.htm](http://www.cdc.gov/cancer/prostate/prostate.htm): p.1-7, 2000.
- CHANG, J.J.; SHINOHARA, K.; HOVEY, R.M.; et al. Prospective evaluation of systematic sextant transition zone biopsies in large prostates for cancer detection. **Urology**, **52(1)**: p.89-93, 1998.
- CHO, J.Y.; KIM, S.H.; LEE, S.E. Peripheral hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with color and *power Doppler* ultrasound. **Eur. Urol.**, **37(4)**: p.443-8, 20
- CHODAK, G.W.; KELLER, P.; SCHOENBERG, H.W. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. **J. Urol.**, **41**: 1136-1138, 1989.

- CHODAK, G.W.; THISTED, R.A.; GERBER, G.S.; et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. **N. Engl. J. Med.**, **330**: 242-248, 1994.
- COLEY, C.M.; BARRY, M.J.; FLEMING, C.; MULLEY, G. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. **Ann. Intern. Med.**, **126(5)**: 394-406, 1997.
- COONER, W.H.; MOSLEY, B.R.; RUTHERFORD, C.L.JR.; et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. **J. Urol.**, **143**: 1146-1152, 1990.
- COOPER, R.S.; FREEMAN, V.L. Limitations in the use of race in the study of disease causation. **J. Natl. Med. Assoc.** **91(7)**: 379-83, 1999.
- DAHNER, W.F.; HAMPER, U.M.; WALSH, P.C.; et al. The echogenic focus in prostatic sonograms, with xeroradiographic and histopathologic correlation. **Radiology**, **159(1)**: p.95-100, 1986.
- DALKIN, B.L.; AHMANN, F.R.; KOPP, J.B. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. **J. Urol.**, **150**: 1837-1839, 1993
- D'AMICO AV; WHITTINGTON R; MALKOWICZ SB; et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **JAMA**, **280(11)**: 969-74, 1998.
- DELORME, S.; PESCHKE, P.; ZUNA, I.; et al. Sensitivity of color *Doppler* sonography: an experimental approach. **Ultrasound. Med. Biol.**, **25(4)**: 541-547, 1999.
- DESMOND P.M; CLARK J.; THOMPSON I.M.; et al. Morbidity with contemporary prostate biopsy. **J UROL.**; **150**: 1425-1426, 1993.
- EPSTEIN, J.I.; PIZOV, G.; WALSH, P.C. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. **Cancer**, **71**:3582, 1993.

- EPSTEIN, J.I.; WALSH, P.C.; CARMICHAEL, M.; BRENDLER, C.B. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. **JAMA**, 271: 368-374, 1994.
- FARKAS, A.; MARCELLA, S.; RHOADS, G.G. Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality. **Ethn. Dis.**, 10(1): 69-75, 2000.
- FERNANDES, E.T.; SUNDARAM, C.P.; LONG, R.; et al. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? **Br. J. Urol.**, 79(4) p.615-7, 1997.
- FLANIGAN, R.C.; CATALONA, W.J.; RICHIE, J.P.; et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. **J. Urol.** (United States), 152(5 Pt 1): p.1506-9, 1994.
- FLEMING, C.; WASSON, J.H.; ALBERTSEN, P.C.; et al. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. **JAMA**, 269: 2650-2658, 1993.
- FOWLER FJ, BARRY MJ, ROMAN A, et al. Patient-reported complications and follow-up treatment following radical prostatectomy: the national Medicare experience: 1988-1990. **Urology**, 42: 622-629, 1993.
- FOWLER, J.E.JR.; CONDON, M.A.; TERRELL, F.L. Cancer diagnosis with prostate specific antigen greater than 10 ng/ml and negative peripheral zone prostate biopsy. **J. Urol.**, 156(4): 1370-4, 1996.
- GANN, P.H.; HENNEKENS, C.H.; STAMPF, E.R. MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. **JAMA**, 273: 289-94, 1995).
- HAGEN, E.K.; FORSBERG, F.; AKSNES, A.K.; MERTON, D.A.; et al. Enhanced detection of blood flow in the normal canine prostate using an ultrasound contrast agent. **Invest. Radiol.**, 35(2): p.118-24, 2000.

- HALPERN, E.J.; VERKH, L.; FORSBERG, F.; et al. Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. **A. J. R. (United States)**, **174(6)**: p.1575-80, 2000.
- HANKS, G.E.; HANLON, A.; SCHULTHEISS, T.; et al. Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the Patterns of Care and Radiation Therapy Oncology Group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. **J. Urol.**, **152**: 1775-1780, 1994.
- HOSTEN, N.; PULS, R.; LEMKE, A.J.; et al. Contrast-enhanced *power Doppler* sonography: improved detection of characteristic flow patterns in focal liver lesions. **J. Clin. Ultrasound.**, **27(3)**: p.107-15, 1999.
- HUNCHAREK, M.; MUSCAT, J.; et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of staging abdominal/pelvic computed tomography in newly diagnosed prostate cancer. **Abdom. Imaging.**, **21(4)**: p.364-7, 1996.
- IKONEN, S.; KARKKAINEN, P.; KIVISAARI, L.; et al. Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. **J. Urol.**, **159(3)**: p.915-9, 1998.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Câncer de próstata. **[Http://www.inca.org.br/cancer/tipos/prostata.html](http://www.inca.org.br/cancer/tipos/prostata.html)**, 2000.
- JAGER, G.J.; RUIJTER, E.T.; VAN DE KAA, C.A.; et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. **Am. J. Roentgenol.**, (United States), **166(4)**: p.845-52, 1996.
- JOHANSSON J.E. Watchful waiting for early stage prostate cancer. **Urology**, **43**: 138-142, 1994.
- JOHANSSON, J.E. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. **J. Urol.**, **152**: 1753-1756, 1994.
- JOHANSSON, J.E.; ADAMI, H.O.; ANDERSSON, S.O.; et al. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. **JAMA**, **267**: 2191-2196, 1992.

- KEETCH, D.W.; CATALONA, W.J.; SMITH, D.S. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. **J. Urol.**, **151**: 1571-1574, 1994
- KELLY, I.M.; LEES, W.R.; RICKARDS, D. Prostate cancer and the role of color *Doppler* US. **Radiology**, **189(1)**: p.153-6, 1993.
- KIER, R.; WAIN, S.; TROIANO, R. Fast spin-echo MR images of the pelvis obtained with a phased-array coil: value in localizing and staging prostatic carcinoma. **Am. J. Roentgenol.** (United States), **161(3)**: p.601-6, 1993.
- KIKUCHI, E.; NAKASHIMA, J.; ISHIBASHI, M.; et al. Prostate specific antigen adjusted for transition zone volume: the most *powerful* method for detecting prostate carcinoma. **Cancer**, **89 (4)**: 842-9, 2000.
- KRAMER, B.S.; BROWN, M.L.; PROROK, P.C.; POTOSKY, A.L.; GOHAGAN, J.K. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. **Ann. Intern. Med.**, **119**: 914-923, 1993.
- LAGALLA, R.; CARUSO, G.; URSO, R.; et al. The correlations between color *Doppler* using a contrast medium and the neoangiogenesis of small prostatic carcinomas. **Radiol. Med.**, **99(4)**: p.270-5, 2000.
- LANGLOTZ, C.P. Benefits and costs of MR imaging of prostate cancer. **Magn Reson Imaging. Clin. N. Am.** (United States), **4(3)**: p.533-44, 1996.
- LAVOPIERRE, A.M.; SNOW, R.M.; FRYDENBERG, M.; et al. Prostatic cancer: role of color *Doppler* imaging in transrectal sonography. **Am. J. Roentgenol.**, **171(1)**: p.205-10, 1998.
- LEE, F.; GRAY, J.M.; MCLEARY, R.D.; et al. Prostatic evaluation by transrectal sonography: criteria for diagnosis of early carcinoma. **Radiology**, **158(1)**: p.91-5, 1986.

- LEE, F.; LITTRUP, P.J.; TORP-PEDERSEN, S.T.; et al. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. **Radiology**, **168**: 389-394, 1988.
- LINDERT, K.A.; KABALIN, J.N.; TERRIS, M.K. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. **J. Urol.**, **164(1)**: p.76-80, 2000.
- LITWIN, M.S.; HAYS, R.D.; FINK, A.; et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. **JAMA**, **273**: 129-135, 1995.
- LOUVAR, E.; LITTRUP, P.J.; GOLDSTEIN, A.; et al. Correlation of color *Doppler* flow in the prostate with tissue microvasculature. **Cancer**, **83(1)**: p.135-40, 1998.
- LOWE, F.C.; TRAUZZI, S.J. Prostatic acid phosphatase in 1993: its limited clinical utility. **Urol. Clin. North. Am.**, **20**: 589-595, 1993.
- MARTINEZ, A.A.; GONZALEZ, J.A.; CHUNG, A.K.; et al. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution. **Cancer**, **88(2)**: p.425-32, 2000.
- MCNEAL, J.E.; BOSTWICK, D.G.; KINDRACHUK, R.A.; et al. Patterns of progression in prostate cancer. **Lancet**, **1**: 60-63, 1986.
- MCNEAL, J.E.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S.; et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. **Am. J. Surg. Pathol.**, **12(12)**: p.897-906, 1988.
- MERRILL, R.M.; LYON, J.L. Explaining the difference in prostate cancer mortality rates between white and black men in the United States. **Urology**, **55(5)**: 730-5, 2000.
- MERRITT, C.R.B. In: RUMACK, C.M; WILSON, S.R.; CHARBONEAU, J.W. **Tratado de Ultra-sonografia Diagnóstica.2.ed.** Editora Guanabara Koogan, p.4-29, 1998.

- METTLIN, C.; JONES, G.W.; MURPHY, G.P. Trends in prostate cancer care in the United States, 1974-1990: observations from the patient care evaluation studies of the American College of Surgeons Commission on Cancer. **CA Cancer J. Clin.**, **43**: 83-91, 1993.
- METTLIN, C.; MURPHY, G.P.; LEE, F.; LITTRUP, P.J.; CHESLEY, A.; BABAIAN, R.; et al. Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. **J. Urol.**, **152**: 1737-1740, 1994.
- METTLIN, C.; MURPHY, G.P.; RAY, P.; 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**, **71(3 Suppl)**: p.891-8, 1993.
- MIKI, K. [Assessment of local staging of prostate cancer by endorectal surface coil]. **Nippon Rinsho**, **6(8)**: p.2046-51, 1998.
- MILLER, B.A.; KOLONEL, L.N.; BERNSTEIN, L.; et al. Racial/Ethnic Patterns of Cancer in the United States 1988-1992, National Cancer Institute. **NIH Pub. No. 96-4104**. Bethesda, MD, 1996.
- MOROTE, J.; RAVENTOS, C.X.; LORENTE, J.A.; et al. Comparison of Percentual free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml. **J. Urol.**, **158 (2)**: 502-4, 1997.
- NELSON, T.R.; PRETORIUS, D.H. The *Doppler* signal: where does it come from and what does it mean? **A. J. R.**, **151**: 439-447, 1988.
- OESTERLING, J.E. Prostate-specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. **J. Urol.**, **145**: 907-923, 1991.

OESTERLING, J.E.; JACOBSEN, S.J.; CHUTE, C.G.; ET AL. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. **JAMA**, **270**: 860-864, 1993.

OKIHARA, K.; KOJIMA, M.; NAKANOUCHI, T.; et al. Transrectal *power Doppler* imaging in the detection of prostate cancer. **B.J.U.Int.**, **85(9)**: p.1053-7, 2000.

OPTENBERG, S.A.; THOMPSON, I.M. Economics of screening for carcinoma of the prostate. **Urol. Clin. North. Am.**, **17**: 719-737, 1990.

PEDERSEN, K.V.; CARLSSON, P.; VARENHORST, E.; ET AL. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. **B.M.J.**, **300**: 1041-1044, 1990.

POUND, C.R.; PARTIN, A.W.; EISENBERGER, M.A.; et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. **JAMA**, **281(17)**: p.1591-7, 1999.

PRANDO, A.; WALLACE, S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. **Am. J. Roentgenol.** (United States), **175(2)**: p.343-6, 2000.

PRESTI, J.; C.; Jr. Prostate cancer: assessment of risk using digital rectal examination, tumor grade, prostate-specific antigen and systematic biopsy. **Radiologic Clinics of North Americ**, vol.38, p.49-58, 2000.

PRESTI, J.C.JR.; CHANG, J.J.; BHARGAVA, V.; et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. **J. Urol.** (United States), **163(1)**: p.163-6, 2000.

Prostate Cancer: Detection and Symptoms. Can Prostate Cancer Be Found Early? The Prostate Cancer Resource Center.
http://www3.cancer.org/cancerinfo/load_cont.asp?st=ds&ct=36, 2000.

- RABBANI, F.; STROUMBAKIS, N.; KAVA, B.R.; et al. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. **J. Urol.**, **159(4)**: 1247-50, 1998.
- RIES, L.A.G.; MILLER B.A.; HANKEY, B.F.; et al. **SEER Cancer statistics review, 1973-1991: Tables and graphs**. Bethesda: **National Cancer Institute**, 1994, p.371. (NIH Publication no. 94-2789.)
- RIETBERGEN, J.B.; KRUGER, A.E.; KRANSE, R.; et al. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. **Urology**, **49(6)**: p.875-80, 1997.
- RIFKIN, M.D. Clinical parameters regarding diseases of the prostate and an overview of prostate cancer. In: **Ultrasound of the prostate. 2.ed. Philadelphia, Lippincott-Haven**, p.57-68, 1997.
- RIFKIN, M.D.; MCGLYNN, E.T.; CHOI, H. Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: endorectal US studies. **Radiology**, **170(2)**: p.549-52, 1989.
- RODRIGUEZ, L.V.; TERRIS, M.K. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. **J. Urol.**, **160(6 Pt 1)** p.2115-20, 1998.
- ROSNER, B. - **Fundamentals of Biostatistics** - Boston, PWS Publishers, Second edition, 1986.
- SAKARYA, M.E.; ARSLAN, H.; UNAL, O.; et al. The role of *power Doppler* ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer: a preliminary study. **Br. J. Urol.**, **82(3)**: p.386-8, 1998.
- SCARDINO, P.T. Early detection of prostate cancer. **Urol. Clin. North. Am.**, **16**: 635-655, 1989.

- SCARDINO, P.T.; BECK, J.R.; MILES, B.J. Conservative management of prostate cancer [letter]. *N. Engl. J. Med.*, **330**: 18, 1994.
- SCHIEBLER, M.L.; MCSHERRY, S.; KEEFE, B.; et al. Comparison of the digital rectal examination, endorectal ultrasound, and body coil magnetic resonance imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. *Urol. Radiol.*, (United States), **13(2)**: p.110-8, 1991.
- SCHNALL, M.D.; IMAI, Y.; TOMASZEWSKI, J.; et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil Mr imaging. *Radiology* (United States), **178(3)**: p.797-802, 1991.
- SEMJONOW, A.; HAMM, M.; RATHERT, P.; HERTLE, L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *BR. J. UROL.*, **73**: 538-543, 1993.
- SHINGHAL, R.; TERRIS, M.K. Limitations of transperineal ultrasound-guided prostate biopsies. *Urology*, **54(4)**: p.706-8, 1999.
- SHINOHARA, K, SCARDINO P.T.; CARTER, S.S.; et al. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal and malignant prostate. *Urol. Clin. North. Am.*, **16(4)**: p.675-91, 1989.
- SHINOHARA, K.; WOLF JR., J.S.; NARAYAN, P.; CARROLL, P.R. Comparison of prostate specific antigen with prostate specific antigen density for 3 clinical applications. *J. Urol.*, **152**: 120-123, 1994.
- SHIPLEY, W.U.; THAMES, H.D.; SANDLER, H.M.; et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA*, **281(17)**: p.1598-604, 1999.
- SHIPLEY, W.U.; ZIETMAN, A.L.; HANKS, G.E.; et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J. Urol.*, **152**: 1799-1805, 1994.

- SMITH, C.V.; BAUER, J.J.; CONNELLY, R.R.; et al. Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the department of defense center for prostate disease research multicenter prostate cancer database. **J. Urol.**, **164(6)**: p.1964-7, 2000.
- SMITH, D.S.; CATALONA, W.J. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. **J. Urol.** **152**: 1732-1736, 1994.
- SMITH, D.S.; CATALONA, W.J.; HERSCHMAN, J.D. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. **JAMA**, **276(16)**: 1309-15 1996.
- STAMEY, T.A.; YANG, N.; HAY, A.R.; MCNEAL, J.E.; FREIHA, F.S.; REDWINE, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. **N. Engl. J. Med.**, **17(15)**: 909-16, 1987.
- SUAREZ, P.; MONDES, L.; BERNARDO, N.; et al. Correlation between computed axial tomography and ileum obturating lymphadenectomy in localized adenocarcinoma of the prostate]. **Arch. Esp. Urol.**, **50(2)**: p.131-3, 1997.
- TEMPANY, C.M.; ZHOU, X.; ZERHOUNI, E.A.; et al. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. **Radiology** (United States), **192(1)**: p.47-54, 1994.
- TUZEL, E.; SEVINC, M.; OBÚS, F.; et al. Is magnetic resonance imaging necessary in the staging of prostate cancer? **Urol. Int.** (Switzerland), **1(4)**: p.227-31, 1998.
- VALERI, A.; DRELON, E.; PAISS, T.; VOGEL, W.; et al. Genetic analysis of familial prostatic cancer: localization of a gene predisposing to prostatic cancer (PCaP) on chromosome 1q 42.2-43. **Prog. Urol.**, **9(4)**: 680-8, 1999.
- VIHKO, P.; KONTTURI, O.; ERVAST, J.; et al. Screening for carcinoma of the prostate: rectal examination and enzymatic radioimmunologic measurements of serum acid phosphatase compared. **Cancer**, **56**: 173-177, 1985.

- WALSH, P.C; PARTIN, A.W.; EPSTEIN, J.I. Cancer control and quality of life following anatomical radical retro-pubic prostatectomy: results at 10 years. **J. Urol.**, **152**: 1831-1836, 1994.
- WASSON, J.H.; CUSHMAN, C.C.; BRUSKEWITZ, R.C.; et al. The Prostate Disease Patient Outcome Research Team. A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. **Arch. Fam. Med.**, **2**: 487-493, 1992.
- WEIDNER, N.; CARROL, PR.; FLAX, J.; et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. **Am J Pathol**, **143(2)**: 401-9, 1993.
- ZINCKE, H.; OESTERLING, J.E.; BLUTE, M.L.; et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (Stage T2c or lower) prostate cancer. **J. Urol.**, **152**: 1850-1857, 1994.